



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 886**

51 Int. Cl.:
C07H 19/167 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07765638 .7**
96 Fecha de presentación : **26.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2066685**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.06.2009**

54 Título: **Profármacos adenosina acetil 2',3'-metilideno novedosos para uso como profármacos para agonistas del receptor adenosina.**

30 Prioridad: **27.06.2006 SE 0601396**
11.08.2006 US 837308 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.06.2011

73 Titular/es: **CBT Development Limited**
C/O MoFo Notices Limited
City Point One Ropemaker Street
London EC2Y 9AW, GB

72 Inventor/es: **Savory, Edward Daniel**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 361 886 T3

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

DESCRIPCIÓN

Profármacos adenosina acetil 2',3'-metilideno novedosos para uso como profármacos para agonistas del receptor adenosina

CAMPO TÉCNICO

5 La invención se relaciona con un método para mejorar la absorción oral de fármacos de análogos adenosina mediante el uso de profármacos adenosina acetil 2',3'-metilideno y con el uso de estos profármacos como medicamentos. La invención se relaciona adicionalmente con compuestos que son profármacos de los agonistas del receptor adenosina, y con su uso como compuestos terapéuticos, en particular como compuestos analgésicos o antiinflamatorios, o como fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad (DMARD), y con métodos para evitar, tratar o aliviar el dolor o la inflamación utilizando estos compuestos.

TÉCNICA ANTECEDENTE

15 La adenosina es una hormona/neurotransmisor local ubicua que actúa en cuatro receptores conocidos, los receptores adenosina A1, A2A, A2B y A3. La adenosina sirve generalmente como balance para suministrar y demandar energía en los tejidos. Por ejemplo, en la adenosina liberada en el corazón disminuye el movimiento del corazón mediante un receptor A1 que media la acción en los nodos y aurículas (Belardinelli, L & Isenberg, G Am. J. Physiol. 224, H734-H737), mientras que dilata simultáneamente la arteria coronaria para incrementar el suministro de energía (es decir glucosa, grasa y oxígeno) (Knabb et al, Circ. Res. (1983) 53, 33-41). De forma similar, durante la inflamación la adenosina sirve para inhibir la actividad inflamatoria, mientras que en las afecciones de actividad nerviosa excesiva (por ejemplo epilepsia) la adenosina inhibe la descarga del nervio (Klitgaard et al, Eur J. Pharmacol. (1993) 242, 221-228). Este sistema, o una variante en este, está presente en todos los tejidos.

25 La adenosina en sí misma se puede utilizar para diagnosticar y tratar la taquicardia supraventricular. Los agonistas del receptor adenosina A1 se conocen que actúan como analgésicos poderosos (Sawynok, J. Eur J Pharmacol. (1998) 347, 1-11; Giffin et al, (2003) 23, 4, 287-292). Los agonistas A2a se ha mostrado recientemente que dan alivio del dolor significativo en las afecciones de sensibilidad de dolor incrementada (tal como hiperalgesia neuropática e inflamatoria) (WO 2004/052377; WO 2004/078183; WO 2004/078184; WO 2005/084653) y se conoce que tienen actividad anti-inflamatoria (ver, por ejemplo US 5,877,180; WO 99/34804; Linden et al, Expert Opin. Investig. Drugs (2005) 14, 7, 797-806; Sitkovsky et al, TRENDS in Immunology (2005) 26, 6, 299-304; Linden et al, Journal of Immunology (2006) 1.17, 2765-2769; Cronstein et al (2004) 25, 1, 33-39). En animales experimentales, se ha mostrado que los agonistas del receptor A2A son efectivos contra una amplia variedad de afecciones que incluyen sepsis (Linden et al, The Journal of Infectious Diseases (2004) 189, 1897-1904), artritis (Cohen et al, J. Orthop. Res. (2005) 23, 5, 1172-1178; Cohen et al, J. Orthop. Res. (2004) 22, 2, 427-435), y isquemia/lesión de perfusión que surge de oclusión renal, coronaria o cerebral (ver, por ejemplo Day et al, J. Clin. Invest. (2003) 112, 883-891; Linden et al, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. (2004) 286, G285-G293; Linden et al, Am J. Physiol. (1999) 277, F404- F412; Schlack et al, J. Cardiovasc. Pharmacol. (1993) 22, 89-96; Zu et al, J. Cardiovasc. Pharmacol. (2005) 46, 6, 794-802; Linden et al, Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol. (2005) 288, 1851-1858; Kennedy et al, Current Opinion in Investigational Drugs (2006) 7, 3, 229-242). El factor común en estas afecciones es una disminución en la respuesta inflamatoria originada por el efecto inhibitor de este Receptor en la mayoría, si no en todas, las células inflamatorias. Los agonistas A2a también se conoce que promueven la curación de heridas (Montesinos, Am. J. Pathol. (2002) 160, 2009-2018).

40 Sin embargo, la distribución ubicua de los receptores de adenosina significa que la administración de los agonistas del receptor adenosina provoca efectos colaterales adversos. Esto ha precluido de manera general el desarrollo de terapias con base en adenosina. Los agonistas del receptor A1 selectivos provocan agonistas del receptor A2A de bradicardia que causan vasodilatación generalizada con la consecuente hipotensión y taquicardia. El primer agonista del receptor A2A selectivo (2-[4-(2-carboxietil)feniletilamino]-5'-Netilcarboxamidoadenosina, o CGS21680), se prueba en un ensayo clínico Fase 2Ac como un anti-hipertensivo potencial. Sin embargo, la administración de este compuesto origina una gran falla en la presión sanguínea y el posterior incremento del gasto cardíaco. Esto ha evitado el uso de CGS21680 como un medicamento. Webb et al. (J. Pharmacol Exp Ther (1991) 259, 1203-1212), Casati et al, (J Pharmacol Exp Ther (1995) 275(2):914-919), y Bonnizone et al, (Hypertension. (1995) 25, 564-9) muestra que los agonistas del receptor adenosina A2A selectivos causan hipotensión y taquicardia. El grado de taquicardia inducido es suficiente para precluir su uso como medicamentos. Alberti et al, (J Cardiovasc Pharmacol. (1997) Sep;30(3):320-4) describe que los agonistas del receptor adenosina A2A selectivos son vasodilatadores potentes que disminuyen la presión sanguínea e inducen los incrementos marcados en la frecuencia cardíaca y la actividad renina en plasma. Estos efectos colaterales precluyen su uso como medicamentos.

55 La US 5,877,180 se relaciona con agonistas de los receptores de A2A que se indican son efectivos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Se describen agonistas preferidos, WRC0090 y SHA 211 (WRC0474), que son más potentes y selectivos que los análogos adenosina previamente reportados tal como CGS21680 y

CV1808. La administración de SHA 211 o WRC0090 se considera que disminuye la posibilidad de los efectos colaterales mediados mediante la unión de los análogos a otros receptores de adenosina. Sin embargo, solo se incluyen los datos *in vitro* que se relacionan con la actividad de SHA 211. No existe demostración que ninguno de los compuestos descritos puede ser terapéuticamente efectivos *in vivo* sin originar efectos colaterales serios. Aunque los efectos colaterales mediados por la unión de los agonistas del receptor A2A adenosina potentes y selectivos a otros receptores de adenosina se espera que se reduzca mediante el uso de tales agonistas, la distribución ubicua de los receptores de adenosina significa que estos compuestos aún se espere que activen los receptores A2A adenosina en el tejido normal y, por lo tanto, origina efectos colaterales serios (tal como hipotensión y taquicardia de reflejo).

La US 3,936,439 describe el uso de derivados 2,6-diaminonebularina como agentes inhibidores de plaqueta y/o dilatación coronaria para los mamíferos. Los datos *In vivo* data en los perros se incluyen para soportar la acción dilatante coronaria de N²-Fenil- 2,6-diaminonebularina, N²-Ciclohexil-2,6-diaminonebularina, N²-(p-metoxifenil)-2,6-diaminonebularina, y N²-Etil-2,6-diaminonebularina, y los datos *in vitro* soportan la acción inhibidora de agregación de plaqueta de N²-Fenil-2,6-diaminonebularina, N²-ciclohexil-2,6-diaminonebularina, 2,6-Diaminonebularina, y N²-Etil-2,6-diaminonebularina. FR 2162128 (Takeda Chemical Industries, Ltd) describe que los derivados adenosina (que incluyen los derivados 2-alcoxi adenosina comprende un grupo alquilo inferior no menos de dos átomos de carbono) que tiene actividad vasodilatadora hipotensiva y coronaria. Los datos *In vivo* en los perros suporta la actividad vasodilatadora coronaria de 2-n-pentiloxiadenosina, 2-(β-hidroxiatoxi)- adenosina, y 2-fenoxiadenosina. Sin embargo, no existe demostración en la US 3,936,439 o FR 2162128 que cualquiera de los compuestos descritos se puede administrar sin originar efectos colaterales serios.

Ribeiro et al, (Progress in Neurobiology 68 (2003) 377-392) es una revisión de los receptores de adenosina en el sistema nervioso. se afirma en las conclusiones de este artículo (en la página 387, columna derecha, líneas 4-10 de la sección 8) que "como se observa hace bastante tiempo, la activación de los receptores de adenosina en la periferia se asocia con *hipotensión*, bradicardia e hipotermia [...] Estos efectos colaterales se han limitado muy significativamente a la utilidad clínica de los agonistas del receptor adenosina".

Existe, por lo tanto, una necesidad de proporcionar agonistas del receptor adenosina que se puedan administrar con efectos colaterales mínimos.

Ciertos aspectos de la invención se relacionan con el tratamiento del dolor. El dolor tiene dos componentes, cada uno involucra la activación de neuronas sensoras. El primer componente es la fase temprana o inmediata cuando se estimula una neurona sensora, por ejemplo como el resultado de calor o presión en la piel. El segundo componente es la consecuencia de una sensibilidad incrementada de los mecanismos sensores que intervienen el tejido que se ha dañado previamente. Este segundo componente se denomina como hiperalgesia, y está involucrado en todas las formas de dolor crónico que surge del daño de tejido, pero no en la fase inmediata y temprana de la percepción del dolor.

Así, la hiperalgesia es una afección de la percepción elevada del dolor originada por el daño del tejido. Esta afección es una respuesta natural del sistema nervioso destinado aparentemente a fomentar la protección del tejido dañado por un individuo lesionado, para dar tiempo a que ocurra la reparación del tejido. Existen dos causas destacadas conocidas de esta afección, un incremento en la actividad de la neurona sensora, y un cambio en el procesamiento neuronal de la información nociceptiva que ocurre en la médula espinal. La hiperalgesia se puede debilitar en las afecciones de inflamación crónica (por ejemplo artritis Reumatoide), y cuando ha ocurrido daño del nervio sensor (es decir dolor neuropático).

Se conocen dos clases principales de analgésicos: (i) fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) y los inhibidores COX-2 relacionados; y (ii) opioides con base en morfina. Los analgésicos de ambas clases son efectivos en controlar el dolor normal, inmediato o nociceptivo. Sin embargo, existen algunos tipos menos efectivos contra el dolor hiperalérgico, tal como dolor neuropático. Muchos médicos se encuentran A prescribir opioides en altas dosis requeridas para afectar el dolor neuropático debido a los efectos colaterales originados por la administración de estos compuestos (tal como inquietud, náusea, y vómito), y la posibilidad que los pacientes puedan llegar a ser adictos a ellos. Los NSAID son mucho menos potentes que los opioides, aún se requieren mayores dosis de estos compuestos. Sin embargo, esto es indeseable debido a que estos compuestos originan irritación del tubo gastro-intestinal.

También existe una necesidad de mejorar los analgésicos, particularmente anti-hiperalgésicos, que son suficientemente potentes para controlar la percepción del dolor en los síndromes neuropáticos y otros síndromes hiperalérgicos, y que no tienen serios efectos colaterales o hacer que los pacientes lleguen a ser adictos a ellos.

Recientemente se ha puesto de manifiesto (WO 2004/052377; WO 2004/078183; WO 2004/078184; WO 2005/084653) que algunos agonistas adenosina (por ejemplo espongosina) son analgésicos efectivos en dosis tanto como cien veces menores que lo que se espera se requiera con base en la afinidad conocida de este compuesto

para los receptores de adenosina. En tales dosis, la espongosina y los compuestos relacionados no provocan los efectos colaterales significativos asociados con la activación del receptor adenosina. El mecanismo que subyace detrás de estas observaciones parece ser estos compuestos que han incrementado la afinidad a los receptores de adenosina a un pH por debajo de pH 7.4. Se considera que esta propiedad explica la actividad sorprendente de estos compuestos en bajas dosis. El Solicitante es capaz de identificar ciertos otros compuestos que también han incrementado la afinidad de los receptores de adenosina a pH menores. Estos compuestos se pueden utilizar como medicamentos sin producir efectos colaterales serios. Sin embargo una proporción significativa de estos compuestos exhibe pobre biodisponibilidad oral y cortas vidas útiles del plasma, limitando así su utilidad como terapéuticos.

La espongosina se aísla primero de la esponja marina tropical, *Cryptotethia crypta* en 1945 (Bergmann and Feeney, J. Org. Chem. (1951) 16, 981, Ibid (1956) 21, 226), y es la primera metoxipurina encontrada en la naturaleza. También conocida como 2-metoxiadenosina, o 9H-purin-6- amina, 9- α -D-arabinofuranosil-2- metoxi. Las primeras actividades biológicas de espongosina se describen por Bartlett et al, (J. Med. Chem. (1981) 24, 947-954). La espongosina (y otros compuestos) se prueba por sus efectos antiinflamatorios, cardiovasculares, hipodérmicos y relajantes del músculo esquelético en los roedores luego de la administración oral (la actividad anti-inflamatoria se evalúa mediante la inhibición de edema inducido por carragenano en una pata de ratón). La espongosina origina 25% de inhibición de inflamación inducida por carragenano en ratas a 20 mg/kg po. Sin embargo, también se observan las disminuciones en la presión sanguínea media (41%), y en la frecuencia cardíaca (25%) después de la administración de este compuesto en esta dosis.

Se ha determinado la afinidad de espongosina para los receptores de adenosina A1 y A2A de ratas. Los valores K_d obtenidos (en la rata) son 340nM para el receptor A1 y 1.4mM para el receptor A2A, mientras que el valor EC_{50} para la estimulación del receptor de rata A2A se muestra que es 3mM (Daly et al, Pharmacol. (1993) 46, 91-100). En el conejillo de indias, la eficacia de la espongosina se prueba en la preparación de corazón aislado y los valores EC_{50} obtenidos son 10 mM y 0.7 mM para los receptores adenosina A1 y A2A, respectivamente (Ueeda et al, J Med Chem (1991) 34, 1334-1339). Debido a su baja potencia y pobre selectividad del receptor de este compuesto se ignora mayormente en favor de agonistas del receptor adenosina más potentes y selectivos del receptor.

El uso de análogos de nucleósido en el tratamiento de enfermedades se limita frecuentemente por la pobre absorción oral (Han et al, Pharm. Res. (1998) 15(8), 1154-9). Los nucleósidos son moléculas polares pobremente solubles, y estas propiedades los hacen pobremente permeables a las membranas sistémicas, tal como la barrera hematoencefálica y las membranas celulares que proporcionan acceso a los objetivos del fármaco (Kling, Modern Drug Discovery (1999) 2(3), 26-36). Así, la administración oral de los fármacos de nucleósido resulta frecuentemente en eficacia pobre o irreproducible *in vivo* como un resultado de una concentración limitada o variable del fármaco en el sitio de acción. El diseño y síntesis de los nuevos análogos de nucleósido por lo tanto permanece un área muy activa de investigación, con la meta de descubrir fármacos con óptima biodisponibilidad oral (Dresser et al, Drug Metabolism and Disposition (2000) 28, 9, 1135-40).

Numerosos grupos de investigación han intentado resolver el problema de la pobre biodisponibilidad oral de los fármacos de nucleósido al emplear un profármaco de la especie bioactiva seleccionada. Un profármaco es un fármaco que se ha modificado químicamente y puede ser biológicamente inactivo en su sitio de acción, pero que se degradará o modificará mediante uno o más procesos enzimáticos o *in vivo* para la forma bioactiva.

El diseño de profármacos de nucleósido se ha enfocado en mejorar la biodisponibilidad oral mediante el objetivo de nucleósido o los transportadores de péptido, a través de la explotación de los procesos enzimáticos de tal activación de desaminasa adenosina, o al adjuntar los sustituyentes específicos al grupo funcional de azúcar del nucleósido, que ayuda a la permeación de la membrana y luego se dividen *in vivo* para liberar las especies activas.

Se han intentado varios profármacos de antivíricos. Más notablemente, la US 4,957,924 describe varios ésteres terapéuticos del agente antihepático, aciclovir. Valaciclovir, el éster L-valilo de Aciclovir, es un profármaco oral que experimenta metabolismo de primer paso extenso y rápido para producir Aciclovir y el aminoácido L-valina. La biodisponibilidad de Aciclovir de Valaciclovir oral es considerablemente mayor que el alcanzado después de la administración oral de Aciclovir. La administración oral de Valaciclovir produce un mayor incremento en la excreción urinaria de Aciclovir (63%), comparado con la administración oral de Aciclovir en sí mismo (19%) (Perry and Faulds Drugs (1996) 52, 754-72). Este incremento en la biodisponibilidad oral se ha atribuido a la interacción del grupo funcional éster L-valilo de Valaciclovir con el transportador de péptido hPEPT1 (Sawada et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. (1999) 291, 2, 705-9; Anand et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. (2003) 304, 781). Se ha utilizado una estrategia análoga para incrementar la biodisponibilidad oral de la Zidovudina (AZT) (Han et al, Pharm. Res. (1998) 15(8), 1154-9).

De forma similar, la WO01/96353 se relaciona con 3'-profármacos de 2'-desoxi- β -L-nucleosidas para el tratamiento del virus de la hepatitis B, que son ésteres de aminoácido que incluyen ésteres valilo y alquilo, específicamente éster 3'-L-aminoácido y ésteres 3',5'-L-diaminoácido. Por ejemplo, en macacos, el profármaco de éster 3',5'-divalina de 2'-desoxi- β -L-citidina libera 2'- desoxi- β -L-citidina *in vivo* con 73% de biodisponibilidad oral y una vida útil de 2.28h (po),

en comparación con una biodisponibilidad oral de 18% y una vida útil de 2.95h (po) luego de la dosificación de la 2'-desoxi-β-L-citidina en sí misma.

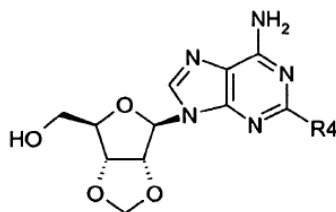
En un método alternativo, se ha explotado la activación de desaminasa adenosina de los profármacos en las especies activas. Por ejemplo, se ha mostrado que la Viramidina actúa como un profármaco para el fármaco de la hepatitis C crónica, Ribavarina. La Viramidina se convierte predominantemente mediante desaminasa adenosina para Ribavarina en el hígado y esta propiedad objetivo del hígado se ha aprovechado para eludir los efectos hemolíticos secundarios de la anemia provocados por la Ribavarina en sí misma. Así, después de dosificación oral múltiple de [¹⁴C]Ribavarina o [¹⁴C]Viramidina al mono, la Viramidina produce tres veces el nivel de fármaco en el hígado pero solo la mitad de los glóbulos rojos comparado con Ribavarina (Lin et al, Antiviral chemistry & chemotherapy (2003) 14, 145-152; Wu et al, Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2003) 52, 543-6).

La WO00/71558 describe el uso de profármacos que son ésteres de derivados adenosina sustituidos con N6-oxa, tia, tioxa y azacicloalquilo que son agonistas del receptor A1 de adenosina selectivos. Aunque se observa un incremento en la eficiencia *in vivo* (falla en la frecuencia cardiaca) utilizando esta estrategia, no se presentan datos que prueben que esto sea un resultado de algún incremento en la biodisponibilidad oral o la vida útil efectiva. Sommadossi et al. (WO 2004/003000) ha descrito 2' y 3'-profármacos de 1', 2', 3' o 4', SS-D o SS-L, los nucleósidos ramificados para tratar infecciones con flaviviridae pero de forma similar no han demostrado que estos profármacos mejoran la biodisponibilidad oral o la vida útil. Dalpiaz et al (Acta Technologiae et Legis Medicamenti (2002) 13, 49 y Pharm. Res. (2001) 18,531) han reportado los datos de estabilidad de los profármacos 5'-éster de 6-ciclopentilaminoadenosina (CPA) en sangre completa y plasma. La WO 2006/033709 describe profármacos de carbonato cíclicos 2',3' utilizados para mejorar la biodisponibilidad oral del compuesto progenitor. Sin embargo, no se ha descrito previamente el uso en la terapia de profármacos 2',3'- metilideno acetal de los derivados adenosina.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona el uso en terapia de profármacos 2',3'-metilideno acetal novedosos de los derivados adenosina que se convierten dentro del cuerpo se vuelven agonistas o antagonistas del receptor adenosina terapéuticamente útiles. La funcionalidad 2',3'-metilideno acetal, a pesar de ser solo una modificación estructural pequeña para la plantilla de nucleósido, puede provocar sorprendentemente un incremento significativo en la biodisponibilidad oral y la vida útil oral del derivado adenosina de profármaco (metabolito activo) que alcanza el objetivo del receptor, en comparación con la biodisponibilidad oral y la vida útil oral que se observa luego de la dosificación oral del metabolito en sí mismo (es decir cuando no se emplea esta estrategia de profármaco).

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



III

en donde R4 se selecciona de OR₂, NR₂R₃, CN, SR₂ o R₂; en donde R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heterociclico, cada uno sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, NH₂, CN o CF₃. R4 puede ser preferiblemente OMe, OCH₂CHF₂, (2,5-difluorofenoxi), (3-(4-(trifluorometil) fenil)fenoxi), o 3,5-bis(trifluorometil)fenil.

Los compuestos preferidos de la Fórmula III incluyen:

- [(3aR,4R,6R,6aR)-6- (6-amino-2- metoxi-9H- purin-9il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metanol;
- [(3aR,4R,6R,6aR)-6- (6-amino-2- (2,2-difluoroetoxi)-9H- purin-9- il)tetrahidrofuro[3,4-d][[1,3]dioxo1-4-il]metanol; ·
- [(3aR,4R,6R,6aR)-6- (6-amino-2- (2,5-difluorofenoxi)-9H- purin-9- il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metanol; ·
- [(3aR,4R,6R,6aR)-6- (6-amino-2- {[4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]oxi}-9H- purin-9- il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol- 4-il]metanol; y

- ((3aR,4R,6R,6aR)-6- {6-amino-2- [3,5-bis(trifluorometil)fenil]-9H- purin-9- il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol.

De acuerdo con la invención también se proporcionan métodos de síntesis de los compuestos números 1-5 como se establece en los Ejemplos adelante. En algunos casos los precursores de estos compuestos incluyen uno o más grupos protectores. Se apreciará que, si se desea, se pueden utilizar otros grupos protectores hidroxilo con base en carboxi en lugar de aquellos especificados.

Se considera que los profármacos de la invención surgen, *in vivo*, para activar los metabolitos que han incrementado la afinidad a los receptores de adenosina a pH por debajo de pH 7.4. En los tejidos de mamífero normal el pH extracelular se regula entre pH 7.35 y 7.45. Algunos tejidos experimentan valores de pH inferiores, particularmente el lumen del estómago (pH entre 2 y 3) y las fuentes de algunos epitelios (por ejemplo, el pH de la superficie del pulmón es de aproximadamente 6.8). En los tejidos patológicos, por ejemplo durante la inflamación, isquemia y otros tipos de daño, ocurre una disminución en el pH.

Debido a la afinidad incrementada de los metabolitos activos (que resulta *in vivo* de los profármacos de la invención) para los receptores de adenosina en pH disminuido, las acciones de estos metabolitos activos se pueden objetivar a las regiones de pH bajo, tal como tejidos patológicos. Por consiguiente, la dosis de estos metabolitos activos que se requiere para dar efectos terapéuticos son mucho menores que los que se esperan con base en su afinidad para los receptores de adenosina en pH fisiológico extracelular normal. Debido a que solo se requieren bajas dosis de los metabolitos activos, se evitan o se minimizan los efectos colaterales serios que se asocian con la administración de los agonistas del receptor adenosina, que los hacen no utilizables como agentes terapéuticos.

Como se describió anteriormente, los compuestos de profármaco descritos se pueden utilizar la prevención, tratamiento, o alivio de afecciones patológicas que se pueden mejorar o evitar mediante modulación (agonismo o antagonismo) de los receptores de adenosina, tal como los receptores A2A adenosina. Ejemplos de tales afecciones patológicas incluyen dolor, inflamación, y/o artropatía.

De acuerdo con la invención se proporciona el uso de un profármaco de la invención en la fabricación de un medicamento para la prevención, tratamiento, o alivio del dolor, particularmente hiperalgesia. También se proporciona de acuerdo con la invención un método para prevención, tratamiento, o alivio del dolor (particularmente hiperalgesia) que comprende administrar un profármaco de la invención a un sujeto en necesidad de tal prevención, tratamiento, o alivio.

Se considera que los profármacos de la invención surgen *in vivo*, a metabolitos activos que son efectivos en inhibir la percepción de dolor en mamíferos que sufren de dolor, en particular dolor neuropático o inflamatorio, aún cuando los profármacos se administran en dosis esperadas para dar las concentraciones de plasma de los metabolitos activos bien por debajo de aquellos conocidos como receptores de adenosina activos. Por lo tanto, se considera que los profármacos de la invención pueden tratar el dolor (particularmente dolor neuropático o inflamatorio) sin provocar los efectos colaterales significativos asociados con la administración de otros agonistas del receptor adenosina.

Como se mencionó anteriormente la hiperalgesia es una consecuencia en la mayoría de casos de daño de tejido, daño directamente en un nervio sensor, o daño del tejido inervado mediante un nervio sensor dado. Por consiguiente, existen muchas afecciones en las cuales la percepción del dolor incluye un componente de hiperalgesia.

De acuerdo con la invención se proporciona un profármaco de la invención para uso como un analgésico (particularmente un anti-hiperalgésico) para la prevención, tratamiento, o alivio del dolor (particularmente hiperalgesia) originado como un resultado de neuropatía, que incluye Neuropatía Diabética, Polineuropatía, Dolor por cáncer, Fibromialgia, Síndrome de Dolor Miofascial, Osteoartritis, Dolor Pancreático, Dolor Pélvico/Perineal, Neuralgia Post-Herpética, Artritis Reumatoide, Radioculopatía Ciática/Lumbar, Estenosis Espinal, Trastorno de Articulación Temporo-Mandibular, Dolor por VIH, Neuralgia Trigeminal, Dolor Neuropático Crónico, Dolor de Espalda Inferior, Dolor de Cirugía de Espalda Fallida, dolor de espalda, dolor post-operatorio, dolor por trauma post-físico (que incluye disparos de armas, accidente de tráfico en carreteras, quemaduras), Dolor cardiaco, Dolor de pecho, Dolor pélvico/PID, Dolor de articulación (tendonitis, bursitis, artritis aguda), Dolor de Cuello, Dolor de Intestino, Dolor de Miembro Fantasma, Dolor Obstétrico (parto/Sección C), Cólico Renal, Dolor por Herpes Zoster agudo, Dolor Intercurrente por Pancreatitis Aguda (Cáncer), Dismenorrea/Endometriosis; o en cualquiera de las afecciones patológicas anteriores en donde la infección vírica o bacteriana es una causa o exacerba la afección.

De acuerdo con la invención también se proporciona un profármaco de la invención para uso como un analgésico (particularmente un anti-hiperalgésico) para la prevención, tratamiento, o alivio del dolor (particularmente hiperalgesia) originado como un resultado de enfermedad inflamatoria, o como un resultado de tejido neuropático, autoinmune e inflamatorio combinado, que incluye artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis por gota, y otras afecciones artríticas, Cáncer, VIH, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (COPD), bronquitis

aguda, bronquitis crónica, enfisema, bronquiectasia, fibrosis quística, neumonía, pleuresía, asma aguda, asma crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria de adulto (ARDS), síndrome de dificultad respiratoria de neonatos (IRDS) lesión aguda de pulmón (ALI), laringitis, faringitis, asma persistente, bronquitis crónica por asma, enfermedad pulmonar intersticial, neoplasia de pulmón, deficiencia de alfa-anti-tripsina, bronquiolitis obliterante, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, trastornos vasculares de colágeno, rinitis alérgica, congestión nasal, estado asmático, enfermedad pulmonar relacionada con el cigarrillo, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, embolismo pulmonar, efusión pleural, neumotórax, hemotórax, cáncer de pulmón, alergias, rinitis polínica), veneno de serpiente, rinitis vasomotriz, mucositis, sinusitis, enfermedad inducida irritante exógena (SO₂, contaminación, polución), hipersensibilidad de las vías respiratorias, intolerancia a productos lácteos, neumonía de Luffer, pneumoconiosis, enfermedad vascular inducida por colágeno, enfermedad granulomatosa, inflamación bronquial, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, enfermedades de resorción ósea, lesión de reperfusión (que incluye daño originado a los órganos como una consecuencia de reperfusión seguido por episodios isquémicos por ejemplo infartos del miocardio, apoplejías), daños autoinmunitarios (que incluye esclerosis múltiple, Síndrome de Guillam Barre, miastenia gravis) rechazo de anfitrión vs. injerto, rechazos de aloinjerto, fiebre y mialgia debida a infección, complejo relacionado con SIDA (ARC), formación queloide, formación de tejido de cicatriz, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y piresis, síndrome de intestino irritable, osteoporosis, malaria cerebral y meningitis bacteriana, Dolor de Intestino, dolor por cáncer, dolor de espalda, fibromialgia, dolor post-operatorio; o en cualquiera de las afecciones patológicas anteriores en donde la infección vírica o bacteriana es una causa o exacerba la afección.

Se considera que los profármacos de la invención pueden surgir, *in vivo*, para activar los metabolitos que son efectivos en la prevención, tratamiento, o alivio de dolor isquémico. El término "dolor isquémico" se utiliza aquí para significar el dolor asociado con una disminución de el suministro de sangre a una parte del cuerpo. Un suministro de sangre disminuido limita el suministro de oxígeno (hipoxia) y energía a aquella parte del cuerpo. La isquemia surge de la perfusión de sangre pobre de los tejidos y el dolor isquémico surge en la enfermedad de arteria coronaria, enfermedad de arteria periférica, y afecciones que se caracterizan por flujo sanguíneo insuficiente, usualmente secundario a aterosclerosis. Otros trastornos vasculares también pueden resultar en dolor isquémico. Estos incluyen: hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad de arteria coronaria, hipertensión idiopática, urgencia hipertensiva aguda, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, disnea de esfuerzo, falla cardíaca crónica, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, arteriosclerosis, falla cardíaca crónica moderada, angina de pecho, angina de Prinzmetal (variante), angina estable, y angina inducida por ejercicio, derivación cardíaca por reoclusión, claudicación intermitente (arteriosclerosis obliterante), arteritis, disfunción diastólica y disfunción sistólica, aterosclerosis, lesión post-isquemia/reperfusión, diabetes (ambos Tipos I y II), tromboembolismos. Los accidentes hemorrágicos también pueden resultar en dolor isquémico. Adicionalmente la pobre perfusión puede resultar en dolor neuropático o inflamatorio que surge de daño celular de nervio inducido por hipoxia (por ejemplo en detención cardíaca u operación de derivación, diabetes o insuficiencia neonatal); o en cualquiera de las afecciones patológicas anteriores en donde la infección vírica o bacteriana es una causa o exacerba la afección.

Los profármacos de la invención se considera que surgen, *in vivo*, para activar los metabolitos que son efectivos en la prevención, tratamiento, o alivio de dolor isquémico aún cuando los profármacos se administran en dosis que esperan dar las concentraciones de plasma de los metabolitos activos bien por debajo de aquellas conocidas para activar los receptores de adenosina. En estas dosis, se considera que los metabolitos activos no provocan los efectos colaterales significativos asociados con la administración de dosis mayores de los agonistas del receptor adenosina.

Se proporciona adicionalmente de acuerdo con la invención el uso de un profármaco de la invención (es decir un compuesto de la invención) para la fabricación de un medicamento para la prevención, tratamiento, o alivio de la inflamación. La solicitud describe adicionalmente un método de prevención, tratamiento, o alivio de la inflamación, que comprende administrar un profármaco de la invención a un sujeto en necesidad de tal prevención, tratamiento, o alivio.

En particular, se considera que los profármacos de la invención (es decir compuestos de la invención) se pueden utilizar para prevenir, tratar, o aliviar la inflamación originada por o asociada con: Cáncer (tal como leucemias, linfomas, carcinomas, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de pancreático, carcinoma hepatocelular, cáncer de riñón, melanoma, metástasis hepática, de pulmón, de mama, y de próstata, etc.); enfermedad autoinmune (tal como rechazo de trasplante de órgano, lupus eritematoso, rechazo de anfitrión vs. injerto, rechazos de aloinjerto, esclerosis múltiple, artritis Reumatoide, diabetes mellitus tipo I que incluye la destrucción de islas pancreáticas que conduce a diabetes y las consecuencias inflamatorias de diabetes); daños autoinmunitarios (que incluye esclerosis múltiple, Síndrome de Guillam Barre, miastenia gravis); obesidad; afecciones cardiovasculares asociadas con perfusión de tejido pobre e inflamación (tal como ateromas, aterosclerosis, apoplejía, isquemia- lesión de reperfusión, claudicación, lesión de médula ósea, falla cardíaca congestiva, vasculitis, choque hemorrágico, vasoespasmo luego de hemorragia subaracnoide, vasoespasmo luego de accidente cerebrovascular, pleuritis, pericarditis, complicaciones cardiovasculares por diabetes); lesión de reperfusión por isquemia, isquemia e inflamación asociada, reestenosis seguido por angioplastia y aneurismas inflamatorios; epilepsia, neurodegeneración (que incluye Enfermedad de Alzheimer), fatiga del músculo o calambre

muscular (particularmente calambre de atleta), artritis (tal como artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis por gota), fibrosis (por ejemplo del pulmón, piel e hígado), esclerosis múltiple, sepsia, choque séptico, encefalitis, artritis infecciosa, reacción Jarisch-Herxheimer, culebrilla, choque tóxico, malaria cerebral, enfermedad de Lyme, choque endotóxico, choque gram negativo, choque hemorrágico, hepatitis (que surge del daño del tejido o infección vírica), trombosis de vena profunda, gota; afecciones asociadas con dificultades de respiración (por ejemplo vías respiratorias impedidas y obstruidas, broncoconstricción, vasoconstricción pulmonar, respiración impedida, silicosis, sarcosis pulmonar, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar, alergia bronquial y conjuntivitis vernal); afecciones asociadas con la inflamación de la piel (que incluye soriasis, eczema, úlceras, dermatitis por contacto); afecciones asociadas con la inflamación del intestino (que incluye enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y piresis, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino); VIH (particularmente infección por VIH), malaria cerebral, meningitis bacteriana, Replicación de VIH mejorada por TNF, inhibición de TNF de AZT y actividad DDI, osteoporosis y otras enfermedades de resorción ósea, osteoartritis, artritis Reumatoide, infertilidad de endometriosis, fiebre y mialgia debido a infección, caquexia secundaria para Cáncer, caquexia secundaria para infección o malignidad, caquexia secundaria para síndrome de deficiencia inmune adquirido (SIDA), Complejo relacionado con SIDA (ARC), formación queloide, formación de tejido de cicatriz, eventos adversos de tratamiento de amfotericina B, eventos adversos de tratamiento de interleuquina-2, eventos adversos de tratamiento de OKT3, o eventos adversos de tratamiento de GM-CSF, y otras afecciones mediadas por la actividad de célula anti-inflamatoria excesiva (que incluye neutrófilo, eosinófilo, macrófago y célula T); o en cualquiera de las afecciones patológicas anteriores en donde la infección vírica o bacteriana es una causa o exacerba la afección.

Se conoce que el bajo grado de inflamación continúa se asocia con obesidad (en la presencia y ausencia de resistencia a la insulina y diabetes tipo II) (Browning et al Metabolism (2004) 53, 899-903, Inflammatory markers elevated in blood of obese women; Mangge et al, Exp Clin Endocrinol Diabetes (2004) 112, 378-382, Juvenile obesity correlates with serum inflammatory marker C-reactive protein; Maachi et al Int J Obes Relat Metab Disord. (2004) 28, 993-997, Systemic low grade inflammation in obese people). Una posible razón para esto es que las células de grasa secretan TNF- alfa y interleuquinas 1 y 6, que son pro-inflamatorias.

Se prefieren particularmente los profármacos de la invención que surgen, *in vivo*, para activar los metabolitos que son agonistas selectivos de los receptores de adenosina A2A y/o A3 debido a que se considera que tales metabolitos tendrán fuerte actividad anti-inflamatoria. Los agonistas selectivos de los receptores adenosina A2A y/o A3 significan agonistas que activan los receptores de adenosina A2A y/o A3 en concentraciones que son menores (preferiblemente mil a un quinto) que requiere activar los receptores de adenosina A1. Adicionalmente, los receptores A1 tienen actividad pro-inflamatoria, se espera que tales efectos minimicen los compuestos que son selectivos para los receptores A2A y/o A3.

Se apreciará que cualquier afección patológica que se puede evitar o mejorar mediante el agonismo de los receptores de adenosina A2A y/o A3 se puede evitar, tratar, o aliviar mediante los profármacos de la invención.

De acuerdo con la invención se proporciona uso de un profármaco de la invención en la fabricación de un medicamento para la prevención, tratamiento, o alivio de una afección patológica que se puede mejorar o evitar mediante el agonismo de los receptores adenosina A2A y/o A3. La Solicitud describe adicionalmente un método de prevención, tratamiento, o alivio de una afección patológica que se puede mejorar o evitar mediante el agonismo de los receptores de adenosina A2A y/o A3, que comprende administrar un profármaco de la invención a un sujeto en necesidad de tal prevención, tratamiento, o alivio.

Una persona medianamente experta en la técnica puede probar fácilmente sí o no una afección patológica que se previene, se trata, o se alivia mediante un compuesto de la invención, actúa por medio de los receptores adenosina A2A y/o A3. Por ejemplo, esto se puede hacer al comparar el efecto del compuesto en un modelo de animal de la afección patológica en la presencia y ausencia de un antagonista selectivo de un receptor adenosina A2A y/o A3. Si se disminuye o está ausente el efecto del compuesto en la presencia del antagonista con el efecto del compuesto en la ausencia del antagonista, se concluye que el compuesto se ejerce por su efecto por medio de un receptor adenosina A2A y/o A3. Los antagonistas de los receptores de adenosina A2A y A3 se conocen por aquellas personas medianamente expertas en la técnica (ver por ejemplo Ongini et al., Farmaco. (2001) Jan-Feb, 56(1-2), 87-90; Muller, Curr Top Med Chem. (2003) 3(4), 445-62).

Alternativamente, se puede utilizar un receptor de adenosina A2A de ratones transgénicos (Ohta A and Sitkovsky M, Nature (2001) 414; 916-20). Por ejemplo, el efecto del compuesto en un ratón que tiene síntomas de la afección patológica se compara con su efecto en un ratón transgénico de adenosina A2A que tiene síntomas correspondientes. Si el compuesto es solo efectivo en el ratón que tiene los receptores A2A adenosina se concluye que el compuesto ejerce su efecto por medio de los receptores A2A adenosina.

Se considera que los profármacos de la invención surgen, *in vivo*, para activar los metabolitos que son mucho más efectivos en bajas dosis que otros agonistas del receptor adenosina. Así, se espera que los profármacos de la

invención se puedan administrar efectivamente en dosis en las cuales ellos tienen probabilidad disminuida y severidad de efectos colaterales, o en los cuales no se observan efectos colaterales. Tales compuestos proporcionan ventajas significativas sobre la vasta mayoría de otros agonistas del receptor adenosina que solo tienen efectos anti-inflamatorios en las mismas concentraciones en las cuales se observan efectos colaterales serios.

Los compuestos de la invención pueden disminuir alternativamente o adicionalmente la probabilidad y severidad de los efectos colaterales comparado con otros agonistas del receptor adenosina.

También se considera que los profármacos de la invención pueden ser efectivos como fármacos anti-reumáticos que modifican la enfermedad (DMARD), en particular para uso en la prevención, tratamiento, o alivio de artritis reumatoide, y posiblemente otras artropatías tal como osteoartritis.

Las medicaciones utilizadas para tratar artritis reumatoide (RA) se pueden dividir en dos grupos: aquellos que ayudan a aliviar los síntomas de RA; y aquellos que ayudan a modificar la enfermedad. Los fármacos que ayudan a aliviar los síntomas de RA incluyen fármacos anti-inflamatorios no esteroides (NSAID) que alivian el dolor y disminuyen la inflamación en las articulaciones afectadas, analgésicos (tal como acetaminofén y medicaciones para dolor narcótico) que alivian el dolor pero no disminuyen el daño en la articulación o disminuyen la inflamación, y corticosteroides que son fármacos anti-inflamatorios.

Los DMARD ayudan a mejorar los síntomas de RA (tal como hipersensibilidad e inflamación de las articulaciones), pero también disminuye la progresión del daño de articulación originado por RA. Así, no existe cura para RA, los DMARD ayudan a disminuir la progresión de RA. En el pasado los DMARD se utilizan frecuentemente para tratar RA después que falla la terapia NSAID. Sin embargo, los DMARD ahora empiezan a utilizarse tempranamente en el curso de RA debido a que los estudios han sugerido que la intervención temprana con DMARD ofrece beneficios importantes. Los DMARD y NSAID se utilizan frecuentemente en combinación uno con el otro.

Los resultados de los estudios clínicos han mostrado que los DMARD conocidos disminuyen la progresión de RA. Después de 6 meses de tratamiento, ya se ha iniciado el índice de reducción de daño de hueso y cartílago en las articulaciones del paciente. Después de 1 año, los pacientes muestran muy poca progresión del daño de la articulación, y después de 2 años los rayos X muestran que muy pocos pacientes en el estudio tienen articulaciones nuevamente dañadas durante el segundo año de tratamiento.

Ejemplos de DMARD conocidos incluyen sulfasalazina, penicilamina, cloroquina, hidroxicloroquina, oro (mediante inyección intramuscular u oralmente como auranofina), metotrexato, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, leflunomida. Más recientemente se han desarrollado DMARD biológicos que inhiben factor alfa de necrosis de tumor (alfa TNF). Un ejemplo es Humira® que se indica para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión de daño estructural en adultos con RA moderado a severo quienes tienen una respuesta inadecuada a uno o más DMARD. Humira® es un anticuerpo anti-TNF alfa.

Muchos de los DMARD conocidos provocan serios efectos colaterales. Por consiguiente, se desea proporcionar nuevos DMARD que se puedan administrar con efectos colaterales mínimos.

La WO 2005/084653 muestra la capacidad de la espongosina para disminuir la liberación de TNF-alfa inducida por éster forbol en células de macrófago humanas U937. En esta base, se considera que la espongosina y los compuestos relacionados de la invención también tienen actividad DMARD.

De acuerdo con la invención se proporciona el uso de un profármaco de la invención en la fabricación de un medicamento para disminuir la progresión de artropatía. También se proporciona de acuerdo con la invención un método para disminuir la progresión de la artropatía, que comprende administrar un profármaco de la invención a un sujeto en necesidad de este.

Preferiblemente la progresión de RA es lenta, y en particular la progresión de daño de la articulación provocada por RA. Un compuesto de la invención se puede administrar al sujeto en cualquier etapa en el curso de RA. Un compuesto de la invención se puede administrar en combinación con uno o más NSAID u otros DMARD.

Se considera que los profármacos de la invención surgen, *in vivo*, activan los metabolitos que son efectivos como DMARD aún cuando los profármacos se administran en las dosis esperadas para dar concentraciones de plasma de los metabolitos activos bien por dejados de aquellos conocidos por activar los receptores de adenosina. En estas dosis, se considera que los metabolitos activos no originan los efectos colaterales significativos asociados con la administración de dosis mayores de espongosina, u otros agonistas del receptor adenosina.

Una ventaja particular de los profármacos de la invención para uso como DMARD es aquella que considera ellos serán oralmente activos, en contraste a los anticuerpos de alfa anti-TNF que se deben inyectar.

También se aprecia que los profármacos de la invención pueden surgir, *in vivo*, para activar los metabolitos que pueden ser efectivos en evitar, tratar, o aliviar las complicaciones macro y micro vasculares de diabetes tipo 1 o 2 (que incluye retinopatía, nefropatía, neuropatía autonómica), o daño de vaso sanguíneo originado por isquemia (diabética o de otra forma) o aterosclerosis (diabética o de otra forma).

De acuerdo con la invención, se proporciona el uso de un profármaco de la invención en la fabricación de un medicamento para la prevención, tratamiento, o alivio de complicaciones macro o micro vasculares de diabetes tipo 1 o 2, retinopatía, nefropatía, neuropatía autonómica, o daño de vaso sanguíneo originado por isquemia o aterosclerosis. La solicitud describe adicionalmente un método para evitar, tratar, o aliviar complicaciones macro o micro vasculares de diabetes tipo 1 o 2, retinopatía, nefropatía, neuropatía autonómica, o daño de vaso sanguíneo originado por isquemia o aterosclerosis, en un sujeto en necesidad de tal prevención, tratamiento, o alivio, que comprende administrar un profármaco de la invención al sujeto.

Se considera que los profármacos de la invención son efectivos en la prevención, tratamiento, o alivio de complicaciones macro o micro vasculares de la diabetes Tipo 1 y 2, que incluye retinopatía, nefropatía, neuropatía autonómica, o daño de vaso sanguíneo originado por isquemia o aterosclerosis (diabética o de otra forma) aún cuando los profármacos se administran en dosis esperadas para dar concentraciones de plasma de los metabolitos activos que resulta *in vivo*, bien por debajo de aquellos conocidos para activar los receptores de adenosina. En estas dosis, se considera que los compuestos no provocan los efectos colaterales significativos asociados con la administración de dosis mayores de los agonistas del receptor adenosina.

También se considera que los profármacos de la invención son efectivos en la promoción de curación de heridas. De acuerdo con la invención se proporciona uso de un profármaco de la invención en la fabricación de un medicamento para la promoción de curación de heridas. La solicitud describe adicionalmente un método para promover la curación de heridas en un sujeto, que comprende administrar un profármaco de la invención al sujeto.

La cantidad de un profármaco de la invención que se administra a un sujeto es preferiblemente una cantidad que surge en una concentración de plasma pico del metabolito activo que resulta *in vivo*, que es menor que el valor EC_{50} del compuesto en receptores de adenosina (preferiblemente a pH 7.4).

Se apreciará que el valor EC_{50} del metabolito activo es diferente para diferentes receptores de adenosina (es decir los receptores de adenosina A1, A2A, A2B, A3). La cantidad del profármaco que se administra se debe calcular con relación al valor más bajo EC_{50} del metabolito activo en los receptores diferentes.

Así, preferiblemente la cantidad de un profármaco de la invención que se administra a un sujeto debe ser una cantidad que surge como una concentración de plasma pico del metabolito activo que resulta *in vivo*, que es menor del valor EC_{50} inferior del metabolito activo en receptores de adenosina.

Preferiblemente la concentración de plasma pico del metabolito activo resulta *in vivo* luego de la dosificación del profármaco, es diez mil a la mitad (o diez mil a un quinto, o diez mil a un veinteavo, o diez mil a cien, o diez mil a mil, o mil a la mitad, o mil a un quinto, o mil a un veinteavo, o un cincuentavo a un décimo, o cien a la mitad, o cien a un quinto, o un cincuentavo a un tercio, o un cincuentavo a la mitad, o un cincuentavo a un quinto, o un décimo a la mitad, o un décimo a un quinto) del valor EC_{50} más bajo.

Preferiblemente la cantidad de un profármaco de la invención que se administra surge en una concentración de plasma del metabolito activo que resulta *in vivo*, que se mantiene durante más de una hora en diez mil a la mitad (o diez mil a un quinto, o diez mil a un veinteavo, o diez mil a cien, o diez mil a mil, o mil a la mitad, o mil a un quinto, o mil a un veinteavo, o un cincuentavo a un décimo, o cien a la mitad, o cien a un quinto, o un cincuentavo a la mitad, o un cincuentavo a un quinto, o un décimo a la mitad, o un décimo a un quinto) del valor EC_{50} más bajo del metabolito activo en los receptores de adenosina.

Preferiblemente la cantidad del profármaco administrado surge en una concentración de plasma del metabolito activo que resulta *in vivo* que se mantiene durante más de una hora entre mil y la mitad, o mil y un quinto, o mil y un veinteavo, o cien y la mitad, o cien y un quinto; o un quinto y la mitad, o un cincuentavo y un quinto, del valor EC_{50} del metabolito activo en los receptores de adenosina a pH 7.4.

Para evitar dudas, el valor EC_{50} de un compuesto se define aquí como la concentración del compuesto que provoca una respuesta mitad del camino del receptor entre la respuesta del receptor de valores iniciales y la respuesta de receptor máxima (como se determina, por ejemplo, utilizando una curva de respuesta de dosis).

El valor EC_{50} se debe determinar bajo condiciones estándar (soluciones de sal balanceadas amortiguadas a pH 7.4). Para las determinaciones EC_{50} utilizando las membranas aisladas, las células y tejidos estarían en solución de sal amortiguada a pH 7.4 (por ejemplo medio de cultivo celular), por ejemplo como en Daly et al., Pharmacol. (1993) 46, 91-100), o preferiblemente como en Tilburg et al (J. Med. Chem. (2002) 45, 91-100). El EC_{50} también se puede determinar *in vivo* al medir las respuestas mediadas por el receptor adenosina en un animal saludable normal, o aún en un tejido perfundido bajo condiciones normales (es decir sangre oxigenada, o medio isotónico oxigenado, también amortiguado a pH 7.4) en un animal saludable normal.

Alternativamente, la cantidad de un profármaco de la invención que se administra puede ser una cantidad que resulta en una concentración de plasma pico del metabolito activo que resulta *in vivo*, que es menor del valor K_d inferior o mayor del compuesto en los receptores de adenosina (es decir menor que el valor K_d inferior o mayor del compuesto en los receptores de adenosina A1, A2A, A2B, y A3). Preferiblemente la concentración de plasma pico del metabolito activo, es diez mil a la mitad (o diez mil a un quinto, o diez mil a un veinteavo, o diez mil a cien, o diez mil a mil, o mil a la mitad, o mil a un tercio, o mil a un quinto, o mil a un veinteavo, o un cincuentavo a un décimo, o cien a la mitad, o cien a un quinto, o un cincuentavo a la mitad, o un cincuentavo a un quinto, o un décimo a la mitad, o un décimo a un quinto) del valor K_d mayor o menos. Preferiblemente la cantidad del profármaco que se administra en una cantidad que resulta en una concentración de plasma del metabolito activo que resulta *in vivo*, que se mantiene durante por lo menos una hora entre mil y la mitad, o mil y un quinto, más preferiblemente entre mil y un veinteavo, o cien a la mitad, o cien a un quinto, o un cincuentavo a la mitad, o un cincuentavo y un quinto, del valor K_d del metabolito activo en los receptores de adenosina.

Preferiblemente la cantidad del profármaco que se administra es una cantidad que resulta en una concentración en plasma del metabolito activo que resulta *in vivo*, que se mantiene durante más una hora a diez mil a la mitad (o diez mil a un quinto, o diez mil a un veinteavo, o diez mil a cien, o diez mil a mil, o mil a la mitad, o mil a un quinto, o mil a un veinteavo, o un quinto a un décimo, o cien a la mitad, o cien a un quinto, o un cincuentavo a la mitad, o un cincuentavo a un quinto, o un cincuentavo a un tercio, o un décimo a la mitad, o un décimo a un quinto) del valor K_d menor o mayor del metabolito activo en los receptores de adenosina.

El valor K_d del metabolito activo, que resulta *in vivo* luego de la administración del profármaco, en cada receptor se debe determinar bajo condiciones estándar utilizando membranas de plasma como una fuente de los receptores de adenosina derivados de tejidos o células que expresan endógenamente estos receptores o de las células transfectadas con los vectores de ADN que codifican los genes del receptor adenosina. Alternativamente se pueden utilizar las preparaciones de célula completa utilizando las células que expresan los receptores de adenosina. Los ligandos marcados (por ejemplo radiomarcados) selectivos para los diferentes receptores se debe utilizar en soluciones de sal amortiguadas (pH 7.4) (ver por ejemplo Tilburg et al, J. Med. Chem. (2002) 45, 420-429) para determinar la afinidad de unión y así el K_d del metabolito activo en cada receptor.

Alternativamente, la cantidad de un profármaco de la invención que se administra puede ser una cantidad que es diez mil a la mitad (o diez mil a un quinto, o diez mil a un veinteavo, o diez mil a cien, o diez mil a mil, o mil a la mitad, o mil a un quinto, o mil a un veinteavo, o un cincuentavo a la mitad, o un cincuentavo a un tercio, o un cincuentavo a un quinto, o un décimo a la mitad, o un décimo a un quinto) de la cantidad mínima (o dosis) del profármaco que sufre en efectos colaterales de bradicardia, hipotensión o taquicardia en animales de las mismas especies como el sujeto en el cual el compuesto se administra. Preferiblemente la cantidad del profármaco administrado surge en una concentración de plasma del metabolito activo que resulta *in vivo*, que se mantiene durante más una hora a diez mil a la mitad (o diez mil a un quinto, o diez mil a un veinteavo, o diez mil a cien, o diez mil a mil, o mil a la mitad, o mil a un quinto, o mil a un veinteavo, o un cincuentavo a un décimo, o cien a la mitad, o cien a un quinto, o un cincuentavo a la mitad, o un cincuentavo a un quinto, o un décimo a la mitad, o un décimo a un quinto) de la cantidad mínima del metabolito activo que surge como efectos colaterales.

Preferiblemente la cantidad del profármaco administrado surge en una concentración de plasma del metabolito activo que resulta *in vivo*, que se mantiene durante más de 1 hora entre mil y la mitad, o mil y un veinteavo, o cien o un quinto y la mitad, o cien o un quinto y un quinto de la dosis mínima que surge como los efectos colaterales.

Alternativamente, la cantidad de un profármaco de la invención que se administra puede ser una cantidad que surge en una concentración de plasma del metabolito activo que resulta *in vivo*, que es diez mil a la mitad (o diez mil a un quinto, o diez mil a un veinteavo, o diez mil a cien, o diez mil a mil, o mil a la mitad, o mil a un quinto, o mil a un veinteavo, o un cincuentavo a un décimo, o cien a la mitad, o cien a un quinto, o un cincuentavo a la mitad, o un cincuentavo a un tercio, o un cincuentavo a un quinto, o un décimo a la mitad, o un décimo a un quinto) de la concentración mínima de plasma del metabolito activo que origina efectos colaterales de bradicardia, hipotensión o taquicardia en animales de la misma especie como el sujeto al cual se administra el compuesto. Preferiblemente la cantidad del profármaco administrado surge como una concentración de plasma del metabolito activo, que se mantiene durante más de una hora a diez mil a la mitad (o diez mil a un quinto, o diez mil a un veinteavo, o diez mil a cien, o diez mil a mil, o mil a la mitad, o mil a un quinto, o mil a un veinteavo, o un quinto a un décimo, o cien a la

mitad, o cien a un quinto, o un cincuentavo a la mitad, o un cincuentavo a un quinto, o un décimo a la mitad, o un décimo a un quinto) de la concentración mínima de plasma del metabolito activo que origina los efectos colaterales.

Preferiblemente la cantidad del profármaco administrado surge como una concentración de plasma del metabolito activo que resulta *in vivo*, que se mantiene durante más de 1 hora entre mil y la mitad, o mil y un veinteavo, o cien o un cincuentavo y la mitad, o cien o un cincuentavo y un quinto, de la concentración mínima de plasma que origina los efectos colaterales.

La dosificación apropiada de un profármaco de la invención variará con la edad, sexo, peso, y afección del sujeto a ser tratado, la potencia del profármaco y/o el metabolito activo que resulta *in vivo* luego de, dosificar el profármaco, (tal como sus valores EC_{50} para un receptor adenosina), la vida útil del profármaco y/o el metabolito activo, su absorción por el cuerpo, y la ruta de administración, etc. Sin embargo, la dosificación apropiada se puede determinar fácilmente por un experto en la técnica.

Una forma adecuada para determinar la dosificación apropiada es evaluar los cambios cardiovasculares (por ejemplo mediante ECG y monitorear la presión sanguínea) en o alrededor del valor EC_{50} del profármaco y/o el metabolito activo (que resulta *in vivo* luego de la dosificación del profármaco), para un receptor adenosina (preferiblemente el receptor por el cual el/ellos tiene/tiene mayor afinidad) para determinar la dosis máxima tolerada. La dosis terapéuticamente efectiva luego se espera que sea diez mil a la mitad (o diez mil a un quinto, o diez mil a un veinteavo, o diez mil a cien, o diez mil a mil, o mil a la mitad, o mil a un quinto, o mil a un veinteavo, o un quinto a un décimo, o cien a la mitad, o cien a un quinto, o un cincuentavo a la mitad, o un cincuentavo a un tercio, o un cincuentavo a un quinto, o un décimo a la mitad, o un décimo a un quinto) de la dosis máxima tolerada.

La WO 2005/084653 muestra que para la espongosina la dosis debe ser menor de 28 mg en humanos. Esta dosis surge en las concentraciones de plasma entre 0.5 y 0.9 mM (cerca al K_d en los receptores A2A adenosina pH 7.4 ver adelante). Con base en este resultado, el rango de dosificación preferido para la espongosina es 0.03 a 0.3 mg/kg. El rango de dosificación preferido de los profármacos de la invención es 0.03 a 8 mg/kg.

La concentración de plasma mínima de espongosina da alivio analgésico máximo en un modelo adyuvante de rata de artritis es 0.06 mM, considerablemente menos que el EC_{50} de espongosina en el receptor adenosina A2A que es aproximadamente 1 mM. Los niveles de dosificación preferidos en los humanos dan concentraciones de plasma máximas entre 0.005 y 0.5 mM que son significativamente menores que aquellas esperadas para un analgésico o un efecto anti-inflamatorio mediante una acción de este receptor.

Alternativamente, las concentraciones terapéuticas apropiadas de los metabolitos activos (que resultan, *in vivo*, luego de la dosificación de los profármacos de la invención) se espera que sean aproximadamente 10-20 veces el K_i para un receptor adenosina (el receptor para el cual el metabolito activo tiene la afinidad mayor) a pH 5.5. Así, para espongosina de 15 A 30 nM se requiere en donde se utiliza el K_i a pH 7.4 la concentración que se espera se requiera sea de 20 a 30 mM.

Se espera que la cantidad de un profármaco de la invención que se administra debe ser 0.001-15 mg/kg. La cantidad puede ser menos de 6 mg/kg. La cantidad puede ser por lo menos 0.001, 0.01, 0.1, o 0.2 mg/kg. La cantidad puede ser menos de 0.1, o 0.01 mg/kg. Los rangos preferidos son 0.001-10, 0.001-5, 0.001-2, 0.001-1, 0.001-0.1, 0.001-0.01, 0.01-15, 0.01-10, 0.01-5, 0.01-2, 0.01-1, 0.1-10, 0.1-5, 0.1-2, 0.1-1, 0.1-0.5, 0.1-0.4, 0.2- 5, 0.2-10, 0.2-5, 0.2-2, 0.2-1.2, 0.2-1, 0.6-1.2, mg/kg.

Las dosis preferidas para un sujeto humano (por ejemplo un sujeto de 70 kg) son menores de 420 mg, preferiblemente menos de 28mg, más preferiblemente menos de 21mg, y preferiblemente por lo menos 0.07, 0.1, 0.7, o 0.8 mg, más preferiblemente por lo menos 3.5 o 7 mg. más preferiblemente 7-70 mg, 14-70 mg, o 3.5-21 mg.

Se considera que las cantidades de dosificación especificadas anteriormente son significativamente menores (hasta aproximadamente 5000 veces menores) que lo que se esperaría se requiera para un efecto analgésico o anti-inflamatorio con base en el valor EC_{50} del compuesto en el receptor adenosina A2A.

Las cantidades de dosificación preferidas especificadas anteriormente destinadas a producir concentraciones de plasma de los metabolitos activos (que resulta, *in vivo*, luego de la dosificación de los profármacos de la invención), que son aproximadamente cien a la mitad del valor EC_{50} del metabolito activo en el receptor adenosina para el que tiene afinidad mayor.

Un profármaco de la invención se puede administrar con o sin otros agentes terapéuticos, por ejemplo analgésicos o anti-inflamatorios (tal como opioides, esteroides, NSAID, cannabinoides, moduladores taquiquinina, o moduladores bradiquinina) o antihiperalgésicos (tal como gabapentina, pregabalina, cannabinoides, moduladores del canal de calcio o sodio, antiepilépticos o antidepresivos), o DMARD.

En general, un profármaco de la invención se puede administrar por medios conocidos, en cualquier formulación adecuada, mediante cualquier ruta adecuada. Un profármaco de la invención se administra preferiblemente oralmente, parenteralmente, sublingualmente, transdérmicamente, intratecalmente, o transmucosalmente. Otras rutas adecuadas incluyen intravenosa, intramuscular, subcutánea, inhalada, y tópica. La cantidad de fármaco administrado será típicamente mayor cuando se administra oralmente que cuando se administra, es decir, intravenosamente.

Se apreciará que un profármaco de la invención se puede administrar junto con un portador, excipiente o diluyente fisiológicamente aceptable.

Para mantener las concentraciones de plasma terapéuticamente efectivas durante periodos extendidos, los profármacos de la invención se pueden incorporar dentro de las formulaciones de liberación lenta.

Las composiciones adecuadas, por ejemplo para administración oral, incluyen formas de dosis unitaria sólidas, y aquellas que contiene líquido, por ejemplo para inyección, tal como comprimidos, cápsulas, frascos y ampollas, en las que se formula el agente activo, mediante medios conocidos, con un excipiente, diluyente, o portador fisiológicamente aceptable. Los diluyentes y portadores adecuados se conocen, e incluyen, por ejemplo, lactosa y talco, junto con agentes de unión apropiados etc.

Una dosificación unitaria de un profármaco de la invención comprende típicamente hasta 500 mg, (por ejemplo 1 a 500 mg, o (preferiblemente) 5 a 500 mg) del agente activo (profármaco). Preferiblemente el agente activo está en la forma de una composición farmacéutica que comprende el agente activo y un portador, excipiente o diluyente fisiológicamente aceptable. Los rangos de dosificación preferidos (es decir cantidades preferidas del ingrediente activo en una dosis unitaria) son 0.001-10, 0.001-5, 0.001-2, 0.001-1, 0.001-0.1, 0.001-0.01, 0.01-15, 0.01-10, 0.01-5, 0.01-2, 0.01-1, 0.1-10, 0.1-5, 0.1-2, 0.1-1, 0.1-0.5, 0.1-0.4, 0.2-15, 0.2-10, 0.2-5, 0.2-2, 0.2-1.2, 0.2-1, 0.5 a 1, 0.6-1.2, típicamente aproximadamente 0.2 o 0.6, mg del agente activo por kg del sujeto (humano). Las cantidades preferidas del agente activo son menos de 420 mg, preferiblemente menos de 28 mg, más preferiblemente menos de 21 mg, y preferiblemente por lo menos 0.07, 0.1, 0.7 o 0.8 mg, más preferiblemente por lo menos 3.5 o 7 mg. Más preferiblemente 7 a 70 mg, o 14 a 70 mg, 3.5 a 21 mg, 0.07-0.7 mg, o 0.7-7 mg. En estos niveles, se considera que se puede lograr el tratamiento efectivo sustancialmente sin falla concomitante (por ejemplo, no más de 10%) en presión sanguínea y/o incremento en la frecuencia cardíaca compensatorio.

Una dosificación unitaria de un profármaco de la invención puede comprender adicionalmente uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo analgésicos, anti-inflamatorios, anti-hiperalgésicos, o DMARD.

Preferiblemente un profármaco de la invención se administra en una frecuencia de 2 o 3 veces por día.

Los profármacos de la invención también pueden servir como una base para identificar fármacos más efectivos, o fármacos que tiene efectos colaterales reducidos.

Las siguientes definiciones deben aplicar a través de la especificación y de las reivindicaciones adjuntas.

El término "alquilo C₁₋₆" denota un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de dicho alquilo inferior incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo y pentilo de cadena recta y ramificada y hexilo. Para las partes del rango "alquilo C₁₋₆" se contemplan todos sus subgrupos tal como alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₂, alquilo C₂₋₆, alquilo C₂₋₅, alquilo C₂₋₄, alquilo C₂₋₃, alquilo C₃₋₆, alquilo C₄₋₅, etc.

El término "cicloalquilo C₃₋₈" denota un grupo alquilo cíclico que tiene un tamaño de anillo de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de dicho cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Para las partes del rango "cicloalquilo C₃₋₈" todos sus subgrupos se contemplan tal como cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, cicloalquilo C₃₋₄, cicloalquilo C₄₋₈, cicloalquilo C₄₋₇, cicloalquilo C₄₋₆, cicloalquilo C₄₋₅, cicloalquilo C₅₋₇, cicloalquilo C₆₋₇, etc.

El término "halógeno" debe significar flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo que tiene por lo menos un anillo aromático. Ejemplos de arilos son fenilo, pentalenilo, indenilo, indanilo, isoindolinilo, cromanilo, naftilo, fluorenilo; antrilo, fenantrilo y pirenilo. Los anillos arilo se pueden sustituir opcionalmente con alquilo C₁₋₆. Ejemplos de grupos arilo sustituidos son 2-metilfenilo y 3- metilfenilo.

El término "heteroarilo" significa en la presente descripción de un Sistema de anillo aromático mono, bi o tricíclico (solo un anillo necesita ser aromático) que tiene de 5 a 14, preferiblemente 5 a 10 átomos de anillo tal como 5, 6, 7,

- 8, 9 o 10 átomos de anillo (mono- o bicíclico), en el cual uno o más de los átomos de anillo diferentes al carbono, tal como nitrógeno, azufre, oxígeno y selenio como parte del Sistema de anillo. Ejemplos de tales anillos heteroarilo son pirrol, imidazol, tiofeno, furan, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirazol, triazol, tetrazol, cromano, isocromano, quinolina, quinoxalina, isoquinolina, ftalazina, cinnolina, quinazolina, indol, isoindol, indolina (es decir 2,3-dihidroindol), isoindolina (es decir 1,3-dihidroisoindol), benzotiofeno, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, isobenzofurano, benzodioxol, benzotiadiazol, benzotriazol, benzoxazol, 2,1,3-benzoxadiazol, benzopirazol, 2,1,3-benzotiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, benzimidazol, indazol, benzodioxano, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, indano, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina, 1,5-naftiridina, 1,8-naftiridina, pirido[3,2-b]tiofeno, acridina, fenazina y xanteno.
- El término "heterocíclico" y "heterociclilo" en la descripción actual está destinado a incluir insaturado así como también anillos mono, bi y tricíclicos parcialmente y completamente saturados que tienen de 4 a 14, preferiblemente 4 a 10 átomos de anillo que tiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, azufre, o nitrógeno) como parte del Sistema de anillo y el resto es carbono, tal como, por ejemplo, los grupos heteroarilo mencionados anteriormente así como también los anillos heterocíclicos parcialmente saturados o completamente saturados correspondientes.
- Los anillos heterocíclicos saturados de ejemplo son azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolino, tiomorfolino, 1,4-oxazepan, azepan, ftalimida, indolino, isoindolino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, hexahidrozepina, 3,4-dihidro-2(1H)isoquinolina, 2,3-dihidro-1H-indol, 1,3-dihidro- 2H-isoindol, azocano, 1-oxa-4-azaspiro[4.5]dec-4-eno, decahidroisoquinolina, 1,2-dihidroquinolina, y 1,4-diazepan.
- El término 'metilideno acetal' en la presente descripción está destinado a denotar un acetal de la estructura $\text{ROCH}_2\text{OR}'$
- "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otra forma indeseable e incluye que es útil para uso veterinario así como también uso farmacéutico humano.
- "Tratamiento" como se utiliza aquí incluye profilaxis del trastorno o afección nombrada, o el alivio o eliminación del trastorno una vez se ha establecido.
- "Una cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto que confiere un efecto terapéutico en el sujeto tratado. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible mediante alguna prueba o marcador (es decir, el sujeto da una indicación de o siente un efecto).
- El término "formas de profármaco" significa un derivado farmacológicamente aceptable, tal como un éster o una amida, cuyo derivado se biotransforma en el cuerpo para formar el fármaco activo. Se hace referencia a Goodman y Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8th ed., Mc-Graw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p. 13-15.
- El término "metabolito activo" significa el compuesto farmacológicamente activo liberado luego del metabolismo del profármaco in-vivo.
- Se han utilizado las siguientes abreviaturas:
- | | |
|-----------------|---|
| Ac | Acuoso |
| Ar | Arilo |
| Bz | Benzoilo |
| DCM | Diclorometano |
| DMARD | Fármaco antirreumático que modifica la enfermedad |
| EC50 | 50% de concentración efectiva |
| EDTA | ácido etilendiaminatetraacético |
| ES ⁺ | Electrorociado |
| EtOAc | Acetato de etilo |

	VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
	HPLC	Cromatografía líquida de alto desempeño
	IV	Intravenoso
	JV	Vena yugular
5	Kd	Constante de disociación
	LCMS	Espectrometría de masa de cromatografía líquida
	M	Molar
	[MH ⁺]	Ión molecular protonado
	RP	Fase inversa
10	Me	Metilo
	MS	Espectrometría de masa
	NSAID	Fármaco anti-inflamatorio no esteroide
	PK	Farmacocinético
	PO	Por oral
15	PSA	Área de superficie polar
	RA	Artritis Reumatoide
	SD	Sprague Dawley
	THF	Tetrahidrofurano
	TMAN	Nitrato de tetrametilamonio
20	TFA	Ácido trifluoroacético
	TFAA	Anhídrido trifluoroacético

25 Todas las formas isoméricas posibles (enantiómeros puros, diastereómeros, tautómeros, mezclas racémicas y mezclas no iguales de dos enantiómeros) para los compuestos delineados dentro del alcance de la invención. Tales compuestos también pueden ocurrir en formas isoméricas de enlace doble cis- o trans-, E- o Z. Se contemplan todas las formas isoméricas.

30 Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden utilizar como tal o, según sea apropiado, como sales farmacológicamente aceptables (sales de adición ácida o base) de los mismos. Las sales de adición farmacológicamente aceptables mencionadas anteriormente significan que comprenden el ácido no tóxico terapéuticamente activo y las formas de sal de adición base que son capaces de formar los compuestos. Los compuestos que tienen propiedades básicas se convierten en sus sales de adición ácida farmacológicamente aceptables al tratar la forma de base con un ácido apropiado. Los ácidos de ejemplo incluyen ácidos inorgánicos, tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, ácido hidroxiaacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido pamoico, ácido benzoico, ácido ascórbico y similares. Las formas de sal de adición base de ejemplo son las sales de sodio, potasio, calcio, y sales con aminas farmacológicamente aceptables tal como, por ejemplo, amoniaco, alquilaminas, benzatina, y aminoácidos, tal como, por ejemplo arginina y lisina. El término sal de adición como se utiliza aquí también comprende solvatos cuyos compuestos y sus sales son capaces de formar, tal como, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

- 5 Para uso clínico, los compuestos de la invención se formulan dentro de las formulaciones farmacéuticas para administración oral, rectal, parenteral u otro modo de administración. Las formulaciones farmacéuticas se preparan usualmente al mezclar la sustancia activa, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con excipientes farmacéuticos convencionales. Ejemplos de excipientes son agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, celulosa microcristalina, almidón, glicolato de almidón de sodio, hidrogen fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, dióxido de sílice coloidal, y similares. Tales formulaciones también pueden contener agentes farmacológicamente activos, y aditivos convencionales, tal como estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, agentes saborizantes, amortiguantes, y similares.
- 10 Las formulaciones se pueden preparar adicionalmente mediante métodos conocidos tal como granulación, compresión, microencapsulación, recubrimiento por rociado, etc. Las formulaciones se pueden preparar mediante métodos convencionales en la forma de dosificación de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, jarabes, suspensiones, supositorios o inyecciones. Las formulaciones líquidas se pueden preparar al disolver o suspender la sustancia activa en agua u otros vehículos adecuados. Se pueden recubrir los comprimidos y gránulos en una forma convencional.
- 15 En un aspecto adicional la invención se relaciona con métodos para elaborar los compuestos de cualquiera de las fórmulas aquí que comprende hacer reaccionar uno cualquiera o más de los compuestos de las fórmulas bosquejadas aquí, que incluye cualquier proceso bosquejado aquí. Los compuestos de la Fórmula (I) anterior se pueden preparar mediante, o en analogía con, los métodos convencionales.
- 20 Los procesos descritos anteriormente se pueden llevar a cabo para dar un compuesto de la invención en la forma de una base libre o como una sal de adición ácida. Se puede obtener una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable al disolver la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratar la solución con un ácido de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar las sales de adición ácida a partir de los compuestos base. Los ejemplos de los ácidos que forman la sal de adición se mencionaron anteriormente.
- 25 Los compuestos de la Fórmula (I) pueden poseer uno o más átomos de carbono quirales, y ellos por lo tanto se pueden obtener en la forma de isómeros ópticos, por ejemplo, como un enantiómero puro, o como una mezcla de enantiómeros (racemato) o como una mezcla que contiene diastereómeros. La separación de las mezclas de isómeros ópticos para obtener enantiómeros puros es bien conocido en la técnica y, por ejemplo, se puede lograr mediante cristalización fraccional de sales con ácidos ópticamente activos (quirales) o mediante separación cromatográfica en columnas quirales.
- 30 Los químicos utilizados en las rutas sintéticas destacadas aquí pueden incluir, por ejemplo, disolventes, reactivos, catalizadores, y el grupo protector y los reactivos del grupo desprotector. Los métodos descritos anteriormente también incluyen adicionalmente las etapas, antes o después de las etapas descritas específicamente aquí, para agregar o remover los grupos protectores adecuados con el fin de permitir finalmente la síntesis de los compuestos. Adicionalmente, se pueden desarrollar varias etapas sintéticas en una secuencia alterna o con el fin de dar los
- 35 compuestos deseados. Las transformación de la química sintética y las metodologías del grupo protector (protección y desprotección) útiles en sintetizar los compuestos aplicables se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellos descritos en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley y Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y sus ediciones posteriores.
- 40 Los materiales de partida necesarios para preparar los compuestos de la Fórmula (I) se conocen o se pueden preparar en analogía con la preparación de los compuestos conocidos.
- Las realizaciones de la invención se describen en los siguientes ejemplos con referencia a los dibujos acompañantes en los cuales:
- 45 La Figura 1 muestra el efecto de la espongosina en el mantenimiento de la Neuropatía diabética inducida por estreptozocina (STZ) cuando se mide por alodinia estática.
- 50 La recitación de un listado de grupos químicos en cualquier definición de una variable aquí incluye definiciones de aquellas variables como cualquier grupo único o combinación de los grupos listados. La recitación de una realización para una variable aquí incluye la realización como cualquier realización única o en combinación con cualesquier otras realizaciones o porciones de las mismas.
- Los ejemplos específicos adelante se construyen únicamente como ilustrativos, y no limitativos del resto de la descripción de ninguna manera. Sin elaboración adicional, se considera que un experto en la técnica, con base en la descripción aquí, utiliza la presente invención en su grado más completo. Todas las publicaciones citadas aquí se incorporan como referencia en su totalidad.

MÉTODOS EXPERIMENTALES

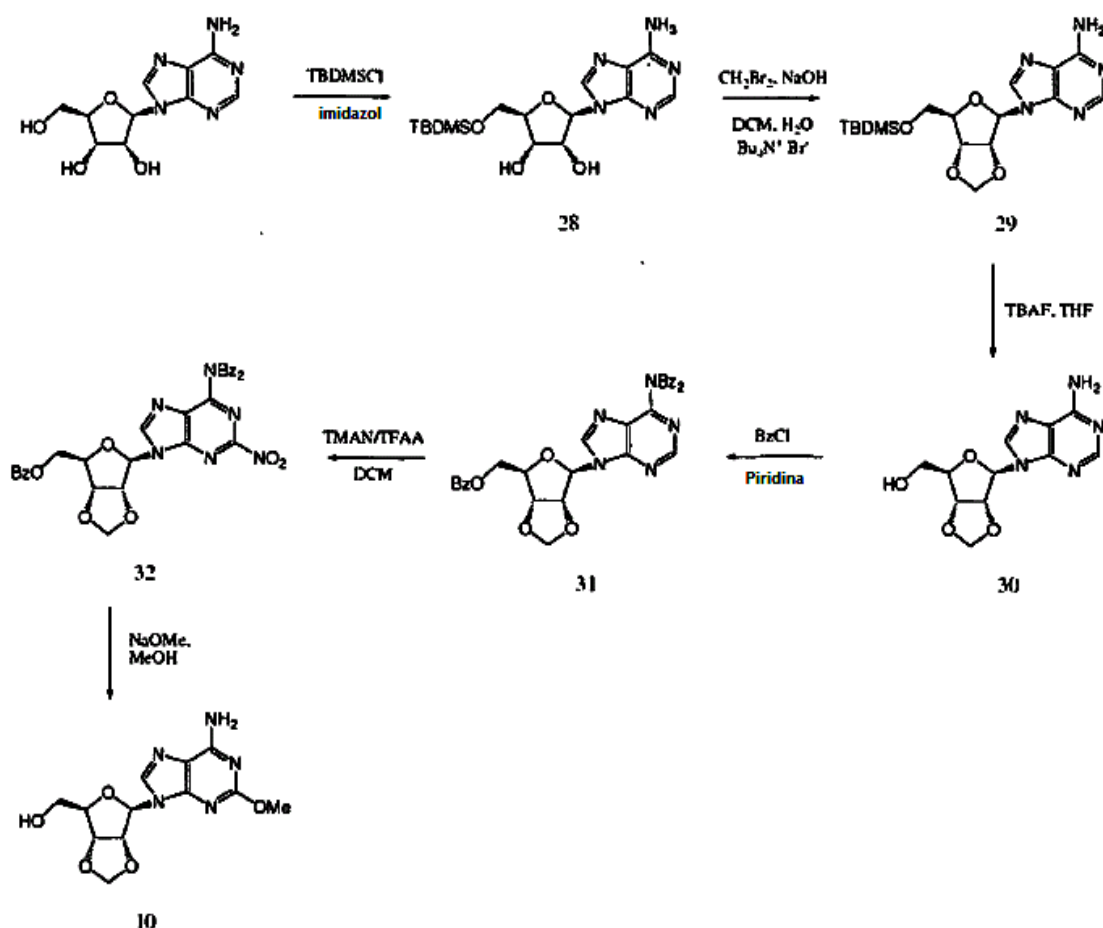
Todos los reactivos son de grado comercial y se utilizan como recibidos sin purificación adicional, a menos que se especifique otra cosa. Se utilizan disolventes de grado de reactivo en todos los casos. El 2-yodo adenosina se suministra por General Intermediates de Canadá, Inc

- 5 Se obtiene espectrometría de masa de electrorociado (MS) utilizando un espectrómetro de masa waters ZQ. Se desarrollan HPLC analítico en el sistema Agilent 1100 equipado con Phenomenex Synergi Hidro RP (C18, 150 x 4.6mm) utilizando el sistema eluyente: agua/0.1%TFA y CH₃CN, 1.5mL/min, con un tiempo de gradiente de 7 min para HPLC y LC-MS.

EJEMPLOS

10 Ejemplo 1

Preparación de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-metoxi-9H-purin-9il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metanol 10



Esquema I

- 15 A una suspensión de adenosina (20g, 74.9mmol) en DMF (100mL) se agrega imidazol (5.08g, 74.9mmol) y TBDMSCl (11.3g, 74.9mmol) y la suspensión resultante se agita durante 2h antes de ser apagada con NaHCO₃ ac. sat. La mezcla de reacción cruda luego se extrae dentro de acetato de etilo y la fracción orgánica se lava con solución salina y agua (x3) y se seca sobre MgSO₄. La solución luego se concentra a aproximadamente 500mL y se le permite reposar durante 1h. El precipitado blanco resultante se filtra y se lava con acetato de etilo para producir 28 en 2 tandas como un sólido blanco (14.07g, 49%).

- 20 Una solución de NaOH (50g, 1.25mol) en agua (100mL) se agrega en forma de gotas a una solución de dibromometano (30mL, 0.43mol), 28 (11.8g, 30.9mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (200mg, cat.) en DCM

(300mL) y la solución resultante se calienta a 40°C durante 72h. La capa orgánica luego se separa y se lava con agua (x5) y se seca sobre MgSO₄ para producir 29 que se utiliza sin purificación adicional.

A una solución de 29 (asume 30.9mmol) en THF (300mL) se agrega fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (30.9mL, 1M de solución en THF, 30.9 mmol) y se continúa agitando durante 1h antes de la adición de NH₄Cl ac. (10mL) y se concentra in vacuo para producir 30 crudo que se utiliza sin purificación.

A una solución de 30 (asume 30.9mmol) en piridina (75mL) se agrega cloruro de benzoilo (13.9mL, 120mmol) y la solución resultante se pone en reflujo a 80°C durante 4h. El cloruro de benzoilo adicional (5mL, 10mL y 10mL) se agrega después de 4h, 8h y 16h respectivamente y se continúa calentando durante 24h. Los disolventes se remueven in vacuo y el residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NH₄Cl ac., NaHCO₃ ac. y solución salina, y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. La purificación mediante cromatografía de columna flash (fase normal, sílice ICN, 18-32m, gradiente 10-67% EtOAc en heptano, carga de residuo seco) proporciona 31 como un sólido blanco (12.1g, 66% durante 3 etapas).

A una suspensión de TMAN (3.70g, 30.7mmol) en DCM (150mL) se agrega TFAA (4.40mL, 30.7mmol) y la suspensión resultante se enfría a 0°C antes de la adición en forma de gotas de una solución de 31 (12.1g, 20.5mmol) en DCM (150mL). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 6h y luego se le permite calentar a temperatura ambiente durante 16h. Los disolventes se remueven in vacuo y el residuo se disuelve en EtOAc (150mL) y se lava con agua (100mL x3) y solución salina (100mL), y la fase orgánica se seca sobre trituración de MgSO₄ de DCM/etanol que proporciona 32 como una espuma amarilla (9.8g, 75%) que se utiliza sin purificación adicional.

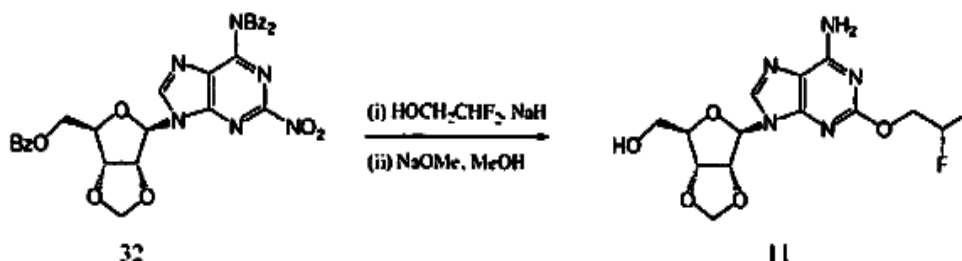
A una solución de 32 (2g, 3.14mmol) en metanol (50mL) se agrega NaOMe (1.04g, 19.3mmol) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 16h. El gel de sílice (10g) luego se agrega y los disolventes se remueven in vacuo. La purificación mediante cromatografía de columna flash (fase normal, sílice ICN, 18-32m, gradiente 5-20% etanol en DCM, carga de residuo seco) y la recristalización de agua caliente proporciona [(3aR,4R,6R,6aR)-6- (6-amino-2- metoxi-9H- purin-9- il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metanol 10 como agujas incoloras (209mg, 22%).

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hidro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL por min, 30°C, gradiente 5-100% de acetonitrilo (+0.085% TFA) en agua (+0.1% TFA) durante 7min - se mantiene durante 30s, 200-300nm): Tiempo de retención 3.13min, 100%.

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hidro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL por min, 30°C, gradiente 5-100% de acetonitrilo (+0.085% TFA) en agua (+0.1% TFA) durante 7min - se mantiene durante 30s, 200-300nm): Tiempo de retención 3.60min, 98.8%, ES+: 310.048 [MH]⁺.

Ejemplo 2

Preparación de [(3aR,4R,6R,6aR)-6- (6-amino-2- (2,2-difluoroetoxi)-9H- purin-9- il)-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il] metanol 11



Esquema 2

A una solución de CHF₂CH₂OH (0.190mL, 2.00mmol) en THF (25mL) se agrega NaH (80mg, 60% de dispersión en aceite mineral, 2.00mmol) y la suspensión resultante se agita durante 1h. Una solución de 32 (636mg, 1.00mmol) en THF (25mL) luego se agrega y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 16h. Los disolventes luego se remueven in vacuo y el residuo se disuelve en metanol (25mL) antes de la adición de NaOMe (cat) y se agita de la suspensión resultante durante 16h. Los disolventes se remueven in vacuo y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna flash (fase normal, sílice ICN, 50g, 18-32m, gradiente 2.5-15% de etanol en

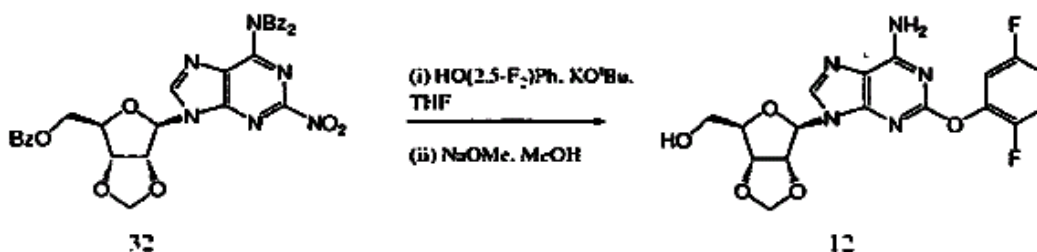
DCM, carga de residuo seco, producto eludido en 7.5-10% de etanol) y dos veces mediante HPLC prep de fase inversa (Phenomenex Synergi, RP-Hidro 150 x 10cm³, 10m, 20mL por min, gradiente 5-40% de acetonitrilo en agua durante 10min, producto eludido en 35% de acetonitrilo) y (Phenomenex Synergi, RP-Hidro 150 x 10cm³, 10m, 20mL por min, gradiente 20-40% de acetonitrilo en agua durante 10min) para producir [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-(2,2-difluoroetoxi)-9H-purin-9-yl)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl]metanol 11 como un sólido blanco (14mg, 4%).

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hidro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL por min, 30°C, gradiente 5-100% de acetonitrilo (+0.085% TFA) en agua (+0.1% TFA) durante 7min - se mantiene durante 30s, 200-300nm): Tiempo de retención 3.88min, 100%.

10 LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hidro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL por min, 30°C, gradiente 5-100% de acetonitrilo (+0.085% TFA) en agua (+0.1% TFA) durante 7min - se mantiene durante 30s, 200-300nm): Tiempo de retención 4.44min, 100%, ES+: 360.389 [MH]⁺.

Ejemplo 3

15 Preparación de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-(2,5-difluorofenoxi)-9H-purin-9-yl)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl]metanol 12



Esquema 3

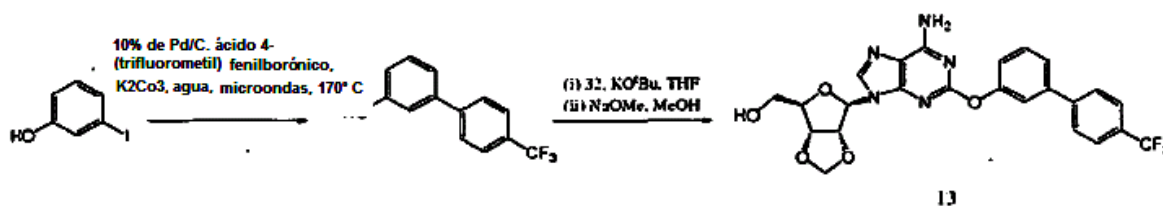
20 A una solución de 2,5-difluorofenol (182mg, 1.40mmol) en THF (5mL) se agrega KOtBu (157mg, 1.40mmol) y la suspensión resultante se agita durante 30min antes de ser agregado a una solución de 32 (445mg, 0.70mmol) en THF (10mL). Se continúa agitando durante 3d y los disolventes luego se remueven in vacuo. El residuo se disuelve en metanol (15mL), se agrega NaOMe (cat.) y la mezcla resultante se agita durante 16h, antes de ser concentrado in vacuo y se purifica mediante cromatografía de columna flash (fase normal, sílice ICN, 50g, 18-32m, gradiente 2-10% de etanol en DCM, carga de residuo seco) y mediante cromatografía de columna de fase inversa (LiChroprep RP-18, 40-63mm, 230 x 26 (50g), 30mL por min, gradiente 0-100% de metanol en agua durante 45min, producto eludido en 66% metanol) y mediante HPLC prep de fase inversa (Phenomenex Synergi, RP-Hidro 150 x 10cm³, 10m, 20mL por min, gradiente 10-100% de acetonitrilo en agua durante 10min, producto eludido en 40% de acetonitrilo) para producir [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-(2,5-difluorofenoxi)-9H-purin-9-yl)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl]metanol 12 como un sólido blanco (25mg, 9%).

30 HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hidro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL por min, 30°C, gradiente 5-100% de acetonitrilo (+0.085% TFA) en agua (+0.1% TFA) durante 7min - se mantiene durante 30s, 200-300nm): Tiempo de retención 4.72min, 98.86%.

35 LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hidro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL por min, 30°C, gradiente 5-100% de acetonitrilo (+0.085% TFA) en agua (+0.1% TFA) durante 7min - se mantiene durante 30s, 200-300nm): Tiempo de retención 5.13min, 100%, ES+: 408.418 [MH]⁺.

Ejemplo 4

Preparación de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-2-[[4'-(trifluorometil)bifenil-3-yl]oxi]-9H-purin-9-yl)tetrahidrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-4-yl]metanol 13



Esquema 4

A una mezcla de 10% de Pd/C (cat), 3-yodofenol (220mg, 1.00mmol) y ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (284mg, 1.49mmol) se agrega una solución de K₂CO₃ (415mg, 3.01mmol) en agua (10mL) y la mezcla de reacción se calienta en un microondas Biotage (170°C, alta absorción, preagitado 10s) durante 20min. La mezcla de reacción cruda luego se extrae dentro de EtOAc (40mL x 3) y se seca sobre MgSO₄ para producir 3-(4-(trifluorometil)fenil)fenol como un sólido amarillo (212mg, 89%, 99% de pureza mediante HPLC) que se utiliza sin purificación adicional.

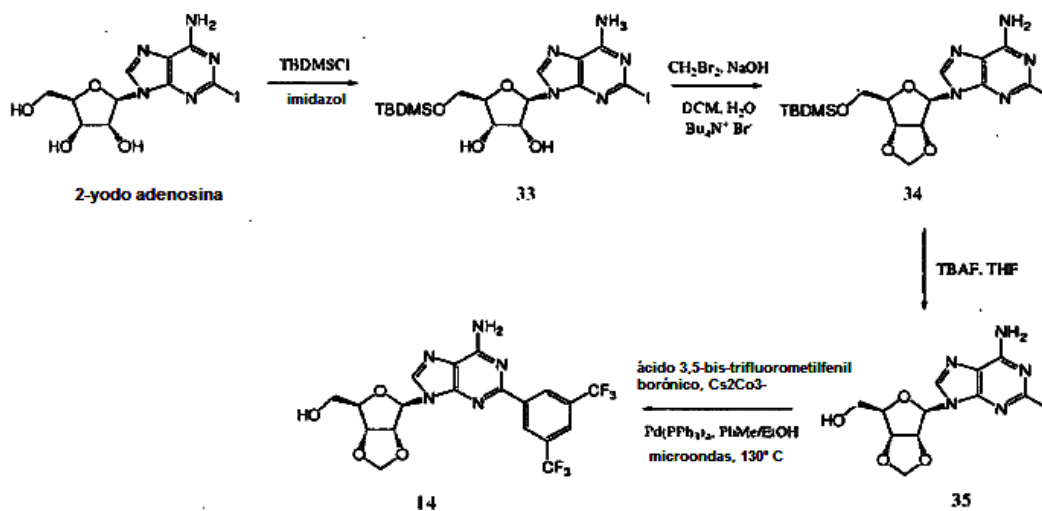
A una solución de 3-(4-(trifluorometil)fenil)fenol (119mg, 0.50mmol) en THF (5mL) se agrega KOtBu (56mg, 0.50mmol) y la suspensión resultante se agita durante 30min antes de ser agregado a una solución de 32 (212mg, 0.33mmol) en THF (15mL). Se continúa agitando durante 2d y los disolventes luego se remueven in vacuo. El residuo se disuelve en metanol (30mL), se agrega NaOMe (cat.) y la mezcla resultante se agita durante 16h, antes de ser concentrado in vacuo y se purifica mediante cromatografía de columna flash (fase normal, sílice ICN, 50g, 18-32m, gradiente 0-1.0% de etanol en DCM, carga de residuo seco) y mediante HPLC prep de fase inversa (Phenomenex Synergi, RP-Hidro 150 x 10cm³, 10m, 20mL por min, gradiente 5-100% de acetonitrilo en agua durante 10min, producto eludido en 100% de acetonitrilo) para producir [(3aR,4R, 6R,6aR)-6- (6-amino-2- {[4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]oxi}-9H- purin-9- il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metanol 13 como un sólido blanco (45mg, 26%).

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hidro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL por min, 30°C, gradiente 5-100% de acetonitrilo (+0.085% TFA) en agua (+0.1% TFA) durante 7min - se mantiene durante 30s, 200-300nm): Tiempo de retención 6.14min, 99.39%.

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hidro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL por min, 30°C, gradiente 5-100% de acetonitrilo (+0.085% TFA) en agua (+0.1% TFA) durante 7min - se mantiene durante 30s, 200-300nm): Tiempo de retención 6.41 min, 100%, ES+: 515.943 [MH]⁺.

Ejemplo 5

Preparación de ((3aR,4R,6R,6aR)-6- {6-amino-2- [3,5-bis(trifluorometil)fenil]-9H- purin-9- il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol 14



Esquema 5

5 A una solución de 2-yodo adenosina (10.0g, 25.4mmol) en DMF (60mL) se agrega imidazol (1.73g, 25.4mmol) y TBDMSC1 (3.83g, 25.4mmol) y se continúa agitando durante 3h. La solución resultante se apaga con NaHCO₃ ac. (30mL) y se extrae dentro de acetato de etilo (250mL) y la fase orgánica se lava con solución salina (100mL) y agua (60mL x3) y se seca sobre MgSO₄. Luego se agrega DCM (40mL) y la suspensión resultante se filtra para producir un sólido blanco que se lava con DCM (80mL) para producir 33 (5.20g, 40%). Una solución de NaOH (30.9g, exceso) en agua (60mL) se agrega en forma de gotas a una solución de dibromometano (21.4mL, 308mmol), 33 (5.20g, 10.3mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (70mg, cat.) en DCM (150mL) y la solución resultante se calienta a 40°C durante 48h. La capa orgánica luego se separa y se lava con agua (x5) y se seca sobre MgSO₄ para producir 34 que se utiliza sin purificación adicional.

10 A una solución de 34 (asume 10.0mmol) en THF (50mL) se agrega TBAF (10.0mL, 1M de solución en THF, 10.0mmol) y se continúa agitando durante 2h antes que se concentra in vacuo. La purificación mediante cromatografía de columna flash (fase normal, sílice ICN, 50g, 18-32m, gradiente 0-15% de etanol en DCM, carga de residuo seco, producto eludido en 5-10% etanol) proporciona 35 como un sólido blanco (750mg, 19%) libre de sales de tetrabutilamonio. Una suspensión de 35 (750mg, 1.85mmol), ácido 3,5-bis (trifluorometil)fenilborónico (573mg, 2.22mmol), carbonato de cesio (1.32g, 4.44mmol) y Pd(PPh₃)₄ (214mg, 0.18mmol) en etanol (4mL) y tolueno (2mL) se calienta en un microondas Biotage (130°C, alta absorción, preagitado 30s) durante 40min en 2 tandas que luego se combinan. Los disolventes se remueven in vacuo y el residuo se disuelve en EtOAc (160mL), se lava con NaHCO₃ ac. sat. (50mL x2) y solución salina (50mL) y se seca sobre MgSO₄. La purificación mediante cromatografía de columna flash (fase normal, sílice ICN, 50g, 18-32m, gradiente 5-10% de etanol en DCM, producto eludido en 10% etanol) y la recristalización de etanol caliente (x2) proporciona ((3aR,4R,6R,6aR)-6- {6-amino-2- [3,5-bis(trifluorometil) fenil]-9H- purin-9- il}tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol 14 como un sólido cristalino blanco en 2 tandas (158mg y 85mg, rendimiento general 27%).

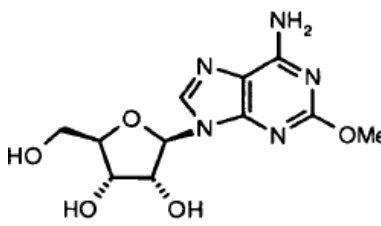
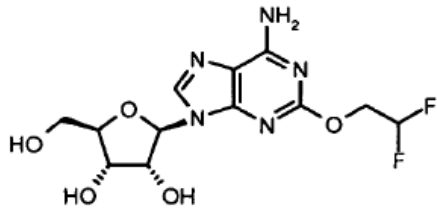
25 HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hidro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL por min, 30°C, gradiente 5-100% de acetonitrilo (+0.085% TFA) en agua (+0.1% TFA) durante 7min - se mantiene durante 30s, 200-300nm): Tiempo de retención 6.55min, 99.37%.

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hidro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL por min, 30°C, gradiente 5-100% de acetonitrilo (+0.085% TFA) en agua (+0.1% TFA) durante 7min - se mantiene durante 30s, 200-300nm): Tiempo de retención 6.80min, 100%, ES+: 492.37 [MH]⁺.

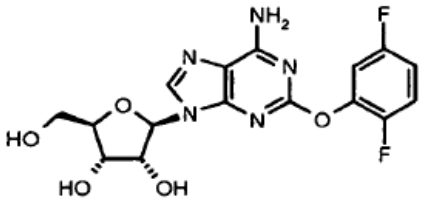
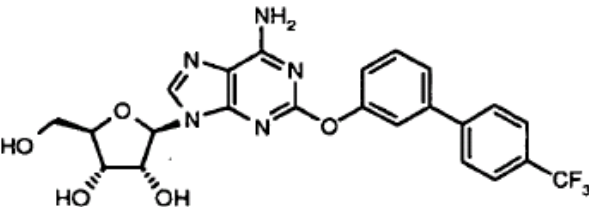
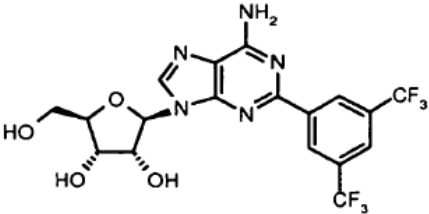
METABOLITOS ACTIVOS

30 Las estructuras de los metabolitos activos *in vivo* esperados, que corresponden a los profármacos descritos en los Ejemplos 1 a 5 se dan en la Tabla I adelante.

Tabla I

Profármaco	Metabolito activo	
Ejemplo No.	Estructura	Referencia
1		WO 2005/084653 Compuesto 1 (espongosina)
2		WO 2005/084653 Compuesto 2

(continuación)

Profármaco	Metabolito activo	
Ejemplo No.	Estructura	Referencia
3		WO 2005/084653 Compuesto 9
4		
5		

MÉTODOS BIOLÓGICOS

- 5 Las farmacocinéticas de los derivados adenosina se estudian *in vivo* utilizando ratas SC Canuladas JV. Las muestras de dosis son de un único compuesto en una formulación adecuada, o una mezcla de 5-7 compuestos variados. Los animales se dosifican IV (n=4) y PO por medio de tubo para alimentación forzosa (n=4), y las muestras de sangre (200ml) se toman en predosis, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 120, 240, 360 min (IV) o pre-dosis, 5, 10, 20, 45, 60, 120, 240, 360, 1440 min (PO). Se toman muestras dentro del anticoagulante EDTA y se centrifugan. El plasma resultante se almacena a -80°C antes de análisis.

15 Se extrae plasma mediante extracción de fase sólida o mediante precipitación de proteína. Después de secado, la reconstitución en el disolvente apropiado, la centrifugación y aislamiento del sobrenadante, las muestras (n=3: IV y PO) se analizan mediante Cromatografía Líquida de Alto Desempeño – Espectrometría de Masa, utilizando Monitoreo de Reacción Seleccionada MS/MS para sensibilidad y selectividad óptima. Los niveles de fármaco de plasma se analizan matemáticamente utilizando un cálculo PK no comportamental, con AUC derivado con el método trapezoidal lineal. Se calculan las vidas útiles mediante un mejor ajuste en la fase terminal según lo juzgue el usuario.

20 Resultados: para un rango de cinco adenosinas 2-sustituidas, la biodisponibilidad oral se encuentra que incrementa un promedio de 19% a 53% y la vida útil oral de 1.3h a 3.2h al emplear una estrategia de profármaco 2',3'-metilideno acetal (Profármacos de acuerdo con los Ejemplos 10-14).

25 Por consiguiente, se considera que al utilizar las estrategias de profármaco novedosas descritas aquí, la biodisponibilidad oral y la vida útil oral de estos derivados adenosina se puede incrementar significativamente. Esto es particularmente sorprendente, debido a que los derivados de nucleósido tienden a ser moléculas polares con áreas de superficie alta polar (PSA) (por ejemplo adenosina 140Å², guanosina 160Å², citidina 131Å², uridina 125Å²). Se ha mostrado que el PSA es un descriptor muy bueno que caracteriza la absorción del fármaco, que incluye absorción intestinal, biodisponibilidad, permeabilidad Caco-2 y penetración de la barrera sangre-cerebro. Se

calculan PSA computacionalmente utilizando topología molecular, con base en la suma de las contribuciones de superficie tabuladas de fragmentos polares (Ertl, Rohde and Selzer, J.Med.Chem. (2000) 43, 3714).

Palm *et al.* (Pharm. Res. (1997) 14, 568) ha demostrado un ajuste sigmoidal Boltzmann de los valores PSA en F% humano sobre un amplio rango de estructuras y ha demostrado que típicamente en orden para que los compuestos sean por lo menos 20% biodisponibles, el PSA debe ser <120 Å² y para por lo menos 50% de biodisponibilidad oral, el PSA debe ser <95 Å².

Los profármacos 2',3' -metilideno acetal descritos aquí tiene un PSA calculado promedio de 125 Å² y se espera por lo tanto que sean ~15-20% biodisponibles oralmente. La biodisponibilidad oral promedio observada es sorprendentemente 53%.

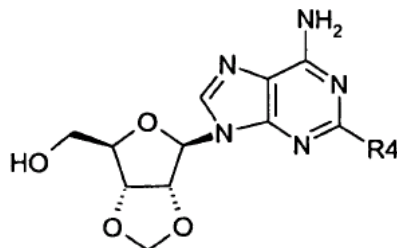
10 Ejemplo 6

El potencial anti-alodínico de la espongosina administrada oralmente se determina utilizando ratas que experimentan neuropatía diabética inducida por estreptozocina. La diabetes se induce mediante inyección i.p. única de 50mg/kg de estreptozocina (Sigma, 50mg/ml/kg en solución salina amortiguada con citrato 33mM pH 4.5). Los animales de control reciben inyección i.p. única de solución salina amortiguada con citrato. La alodinia estática y la diabetes se pueden detectar desde el día 7 post-inyección STZ y están presentes en la mayoría de los animales mediante el día 14 con animales que demuestran consistentemente un umbral de retirada de pata (PWT) en la fuerza previamente inocua de 3.63 g o una fuerza inferior. Se prueba la alodinia estática al tocar la superficie plantar de las almohadillas de la pata trasera con pelos Von Frey (series Semmes Weinstein) en orden ascendente de fuerza (0.7, 1.2, 1.5, 2, 3.6, 5.5, 8.5, 11.8, 15.1. y 29 g) durante hasta 6 s. El potencial anti-alodínico de espongosina (0.6-2.08mg/kg po) administrado oralmente se examina en animales diabéticos STZ una vez se ha desarrollado alodinia estática (entre 20-35 días de inyección post-estreptozocina).

La Figura 1 muestra que la espongosina exhibe efectos dependientes de dosis (0.6-2.1 mg/kg, po) en el inverso de la estreptozocina que induce alodinia estática. Todas las dosis son efectivas en alodinia inversa, mientras que la dosis superior reversa completamente la alodinia a niveles que exhiben animales de control no inyectados con estreptozocina neófito. Se evalúa la alodinia estática utilizando cabellos von Frey y se indica el umbral de retiro de pata (PWT) en gramos (símbolos que representan la media y las barras verticales representan el primer y el tercer cuartiles). Todas las dosis de espongosina probadas alivian la alodinia estática que resulta en un incremento en el PWT es decir en la capacidad del animal para soportar la presión incrementada ejercida por los cabellos von Frey. **p<0.01, *p<0.05 significativamente diferente (Mann-Whitney. Prueba U) comparado con el grupo STZ tratado de fármaco con el grupo STZ de vehículo en cada punto de tiempo. La aliviación significativa de la alodinia es aún evidente en cohorte de 2.1 mg/kg de dosis a 2, 3 y 4 horas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



III

en donde R4 se selecciona de OR₂, NR₂R₃, CN, SR₂ o R₂; y

5 R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heterocíclico, cada uno sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, NH₂, CN o CF₃;

dado que cuando R₄ es R₂, entonces R₂ no es H.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 selecciona de:

- 10 • [(3aR,4R,6R,6aR)-6- (6-amino-2- metoxi-9H- purin-9il)tetrahidrofuro[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-il]metanol;
- [(3aR,4R,6R,6aR)-6- (6-amino-2- (2,2-difluoroetoxi)-9H- purin-9- il)-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il] metanol;
- [(3aR,4R,6R,6aR)-6- (6-amino-2- (2,5-difluorofenoxi)-9H- purin-9- il)-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il] metanol;
- [(3aR,4R,6R,6aR)-6- (6-amino-2- {[4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]oxi}-9H- purin-9- il)tetrahidrofuro[3,4-d] [1,3]dioxol-4-il]metanol; y
- 15 • ((3aR,4R,6R,6aR)-6- {6-amino-2- [3,5-bis(trifluorometil)fenil]-9H- purin-9- il)-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol- 4-il]metanol.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para uso en terapia.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para uso en la prevención, tratamiento, o alivio de una afección patológica que se puede mejorar o evitar mediante el agonismo de los receptores A_{2A} adenosina, en donde
20 la dicha afección patológica se asocia con el dolor, la inflamación, o artropatía.

5. Uso de un compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2 en la fabricación de un medicamento para la prevención, tratamiento, o alivio de una afección patológica que se puede mejorar o evitar mediante el agonismo de los receptores A_{2A} adenosina, en donde la dicha afección patológica se asocia con el dolor, la inflamación, o artropatía.

25 6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5 en donde la dicha afección patológica se asocia con el dolor.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6 en donde el dolor es hiperalgesia.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7 en donde el dolor se origina por neuropatía.

9. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 en donde el dolor se asocia con Neuropatía Diabética, Polineuropatía, Radioculopatía Ciática/Lumbar, Dolor por cáncer, Neuralgia Post-Herpética, Síndrome de Dolor Miofascial, Artritis Reumatoide, Fibromialgia, Osteoartritis, Dolor Pancreático, Dolor Pélvico/Perineal, Estenosis Espinal, Trastorno de Articulación Temporo-Mandibular, Dolor por VIH, Neuralgia Trigeminal, Dolor Neuropático Crónico, Dolor de Espalda Inferior, Dolor de Cirugía de Espalda Fallida, dolor de espalda, dolor post-operatorio, dolor por trauma post-físico (que incluye disparo de arma, accidente de tráfico en carretera, quemadura), Dolor cardiaco, Dolor de pecho, Dolor pélvico/PID, Dolor de Cuello, Dolor de Intestino, Dolor de Miembro Fantasma, Dolor Obstétrico
30

(parto/Sección C), Cólico Renal, Dolor por Herpes Zoster agudo, Dolor Intercurrente por Pancreatitis Aguda (Cáncer), Dismenorrea/ Endometriosis; o en cualquiera de las afecciones patológicas anteriores en donde la infección vírica o bacteriana es una causa o exacerba la afección.

5 10. El uso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7 en donde el dolor se origina por enfermedad inflamatoria, o mediante daño de tejido neuropático, autoinmune e inflamatorio combinado.

10 11. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6, 7 o 10 en donde el dolor se asocia con Artritis Reumatoide, Osteoartritis, Dolor de articulación (tendonitis, bursitis, artritis aguda), Dolor de Espalda Inferior, Dolor de Cirugía de Espalda Fallida, dolor de espalda, dolor post-operatorio, dolor por trauma post-físico (que incluye disparo de arma, accidente de tráfico en carretera, quemadura), Fibromialgia, Artritis Reumatoide, espondilitis, artritis por gota, y otras afecciones artríticas, Cáncer, VIH, Neuropatía Diabética, Polineuropatía, Radiculopatía de Ciática/Lumbar, daños autoinmunitarios (que incluye esclerosis múltiple, Síndrome de Guillam Barre, miastenia
15 graves) rechazo de anfitrión vs. injerto, rechazos de aloinjerto, fiebre y mialgia debido a infección, Complejo relacionado con SIDA (ARC), formación queloide, formación de tejido de cicatriz, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y piresis, síndrome de intestino irritable, osteoporosis, malaria cerebral y meningitis bacteriana, Dolor de Intestino, dolor por cáncer, dolor de espalda, Fibromialgia, dolor post-operatorio; o en cualquiera de las afecciones patológicas anteriores en donde la infección vírica o bacteriana es una causa o exacerba la afección.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 6 en donde el dolor es dolor isquémico.

20 13. El uso de acuerdo con la reivindicación 6 o 12 en donde el dolor se asocia con enfermedad de arteria coronaria, enfermedad de arteria periférica, afecciones que se caracterizan por flujo sanguíneo insuficiente, hipertrofia ventricular izquierda, hipertensión idiopática, urgencia hipertensiva aguda, cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca, disnea de esfuerzo, falla cardiaca crónica, arritmia, disritmia cardiaca, sincopía, arteriosclerosis, falla cardiaca crónica moderada, angina de pecho, Angina de Prinzmetal (variante), angina estable, y angina inducida por ejercicio, derivación cardiaca por reoclusión, claudicación intermitente (arteriosclerosis ocluyente), arteritis, disfunción diastólica y disfunción sistólica, aterosclerosis, lesión post-isquemia/reperusión, diabetes (ambos Tipos I y II), tromboembolismos, y accidentes hemorrágicos.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 5 en donde la dicha afección patológica se asocia con la inflamación.

30 15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 en donde la inflamación se origina por o se asocia con Cáncer (tal como leucemias, linfomas, carcinomas, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de pancreático, carcinoma hepatocelular, cáncer de riñón, melanoma, metástasis hepática, de pulmón, de mama, y de próstata, etc.); Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (COPD), bronquitis aguda, bronquitis crónica, enfisema, bronquiectasia, fibrosis quística, neumonía, pleuresía, asma aguda, asma crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria de adulto (ARDS), síndrome de dificultad respiratorio de neonatos (IRDS) lesión de pulmón aguda (ALI), laringitis, faringitis, asma persistente, bronquitis crónica por asma, enfermedad pulmonar intersticial, neoplasia de pulmón, deficiencia de alfa-anti-tripsina, bronquiolititis ocluyente, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, trastornos vasculares de colágeno, rinitis alérgica, congestión nasal, estado asmático, enfermedad pulmonar relacionada con el cigarrillo, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, embolismo pulmonar, efusión pleural, neumotórax, hemotórax, cáncer de pulmón, alergias, rinitis polínica), veneno de serpiente, rinitis vasomotriz, mucositis, sinusitis, enfermedad inducida irritante exógena (SO₂, contaminación, polución), hipersensibilidad de las vías respiratorias, intolerancia a productos lácteos, neumonía de Luffer, pneumoconiosis, enfermedad vascular inducida por colágeno, enfermedad granulomatosa, inflamación bronquial, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, enfermedades de resorción ósea, lesión de reperusión (que incluye daño originado a los órganos como una consecuencia de reperusión seguido por episodios isquémicos por ejemplo infartos del miocardio, apoplejías), enfermedad autoinmune (tal como rechazo de trasplante de órgano, lupus eritematoso, rechazo de anfitrión vs. injerto, rechazos de aloinjerto, esclerosis múltiple, artritis Reumatoide, diabetes mellitus tipo I
45 que incluye la destrucción de islas pancreáticas que conduce a diabetes y las consecuencias inflamatorias de diabetes); daños autoinmunitarios (que incluye esclerosis múltiple, Síndrome de Guillam Barre, miastenia graves); obesidad; afecciones cardiovasculares asociadas con perfusión de tejido pobre e inflamación (tal como ateromas, aterosclerosis, apoplejía, isquemia-lesión de reperusión, claudicación, lesión de médula ósea, falla cardiaca congestiva, vasculitis, choque hemorrágico, vasoespasmo luego de hemorragia subaracnoide, vasoespasmo luego de accidente cerebrovascular, pleuritis, pericarditis, las complicaciones cardiovasculares por diabetes); isquemia-lesión de reperusión, isquemia e inflamación asociada, reestenosis seguido por angioplastia y aneurismas inflamatorios; epilepsia, neurodegeneración (que incluye Enfermedad de Alzheimer), fatiga del músculo o calambre muscular (particularmente calambre de atleta), artritis (tal como artritis Reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis por gota), fibrosis (por ejemplo del pulmón, piel e hígado), esclerosis múltiple, sepsia, choque séptico, encefalitis, artritis infecciosa, reacción Jarisch-Herxheimer, culebrilla, choque tóxico, malaria cerebral, enfermedad de Lyme, choque endotóxico, choque gram negativo, choque hemorrágico, hepatitis (que surge del daño del tejido o infección vírica), trombosis de vena profunda, gota; afecciones que se asocian con dificultades de respiración (por ejemplo vías respiratorias impedidas y obstruidas, broncoconstricción, vasoconstricción pulmonar,

- respiración impedida*, silicosis, sarcosis pulmonar, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar, alergia bronquial y conjuntivitis vernal); afecciones que se asocian con la inflamación de la piel (que incluye soriasis, eczema, úlceras, dermatitis por contacto); afecciones asociadas con la inflamación del intestino (que incluye enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y piresis, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria del
- 5
10
15
- intestino); VIH (particularmente infección por VIH), malaria cerebral, meningitis bacteriana, Replicación de VIH mejorada por TNF, inhibición de TNF de AZT y actividad DDI, osteoporosis y otras enfermedades de resorción ósea, osteoartritis, artritis Reumatoide, infertilidad de endometriosis, fiebre y mialgia debido a infección, caquexia secundaria para Cáncer, caquexia secundaria para infección o malignidad, caquexia secundaria para síndrome de deficiencia inmune adquirido (SIDA), Complejo relacionado con SIDA (ARC), formación queloide, formación de tejido de cicatriz, eventos adversos de tratamiento de amfotericina B, eventos adversos de tratamiento de interleuquina-2, eventos adversos de tratamiento de OKT3, o eventos adversos de tratamiento de GM-CSF, y otras afecciones mediadas por célula antiinflamatoria excesiva (que incluye actividad de neutrófilo, eosinófilo, macrófago y célula T); o en cualquiera de las afecciones patológicas anteriores en donde la infección vírica o bacteriana es una causa o exacerba la afección, complicaciones macro o micro vasculares de diabetes tipo 1 o 2, retinopatía, nefropatía, neuropatía autonómica, o daño de vaso sanguíneo originado por isquemia o aterosclerosis.
16. El uso de acuerdo con la reivindicación 5 en donde la dicha afección patológica se asocia con artropatía.
17. El uso de acuerdo con la reivindicación 16 en donde la artropatía se origina por o se asocia con artritis Reumatoide, espondilitis, artritis por gota, osteoartritis, tendinitis, bursitis, artritis aguda, artritis no reumatoide, o gota.
- 20
18. Uso de un compuesto de la Fórmula III como se define en la reivindicación 1 o 2 en la fabricación de un fármaco antirreumático que modifica la enfermedad (DMARD) para disminuir la progresión de artropatía.
19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18 en la fabricación de un DMARD para disminuir la progresión de artritis Reumatoide.
- 25
20. Uso de un compuesto de la Fórmula III como se define en la reivindicación 1 o 2 en la fabricación de un medicamento para la promoción de curación de heridas.
21. Una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 como ingrediente activo, en combinación con un portador, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 30
22. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 que comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional para uso en la prevención, tratamiento, o alivio de una afección patológica que se puede mejorar o evitar mediante el agonismo de los receptores A2A adenosina.
23. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22 en donde el agente terapéutico adicional es útil para tratar el dolor, la inflamación, y/o artropatía.
24. Un compuesto de la Fórmula III como se define en la reivindicación 1 o 2 para uso en disminuir la progresión de artropatía.
- 35
25. Un compuesto de la Fórmula III como se define en la reivindicación 1 o 2 para uso en la promoción de curación de heridas.

FIGURA 1

