

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 998**

51 Int. Cl.:
C07D 473/00 (2006.01)
C07D 473/06 (2006.01)
C07D 473/08 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02793897 .6**
96 Fecha de presentación: **08.11.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1444233**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.08.2004**

54

Título: **ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ADENOSINA A_{2B}**

30

Prioridad:
09.11.2001 US 348222 P
05.08.2002 US 401408 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.11.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.11.2011

73

Titular/es:
Gilead Palo Alto, Inc.
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72

Inventor/es:
KALLA, Rao;
PERRY, Thao;
ELZEIN, Elfatih;
VARKHEDKAR, Vaibhav;
LI, Xiaofen;
IBRAHIM, Prabha;
PALLE, Venkata;
XIAO, Dengming y
ZABLOCKI, Jeff

74

Agente: **Curell Aguila, Marcelino**

ES 2 368 998 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

Antagonistas del receptor de adenosina A_{2B}

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a los antagonistas del receptor de adenosina A_{2B} y a su utilización en la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de mamíferos para varias enfermedades, tales como trastornos gastrointestinales, trastornos inmunológicos, trastornos neurológicos y trastornos cardiovasculares debido tanto a la hiperproliferación celular como a la apoptosis y similares. La invención se refiere además a los procedimientos para la preparación de dichos compuestos y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes

15 La adenosina es un nucleósido natural, que ejerce sus efectos biológicos interaccionando con una familia de receptores de adenosina conocidos como A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃, todos los cuales modulan importantes procesos fisiológicos. Por ejemplo, los receptores de adenosina A_{2A} modulan la vasodilatación coronaria, los receptores A_{2B} se le ha implicado en la activación de mastocitos, el asma, la vasodilatación, la regulación del crecimiento celular, la función intestinal y la modulación de la neurosecreción (véase Adenosine A_{2B} Receptors as Therapeutic Targets, *Drug Dev. Res.* 45:198; Feoktistov *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 19:148-153) y los receptores de adenosina A₃ modulan los procesos de proliferación celular. El documento EP 1 084 710 A1 describe un agente terapéutico para la esterilidad masculina un antagonista de adenosina A₁ o una sal del mismo como principio activo. La patente US nº 5.532.368 da a conocer derivados de xantina con gran afinidad y selectividad para el receptor A₁ de adenosina, procedimientos para prepararlos y su utilización como composiciones farmacéuticas. Jacobson *et al.* (*Drug Dev. Res.* 47:45-53 (1999)) describen derivados de 1,3-dialquilxantina con gran potencia como antagonistas en receptores de adenosina A_{2B} humana. El documento WO 95/11681 se refiere a la utilización de compuestos, identificados mediante la utilización de receptores de adenosina A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃ humanos recombinantes, y a los análisis funcionales, para modular específicamente la función fisiológica de la activación de adenosina de varios de sus receptores. La patente US nº 4.879.276 se refiere a 8-fenilxantinas sustituidas en la posición 3 ó 4 del grupo fenilo por un alquenileno, alquenilenoxi, alquinileno o alquinilenoxi que lleva un grupo ácido terminal, y a su utilización en terapia humana y veterinaria. El documento WO 00/73307 da a conocer compuestos y composiciones farmacéuticas que son antagonistas selectivos de receptores de adenosina A_{2B}. Kuz'menko *et al.* (*Chem. Heterocycl. Comp.* 36:963-970 (2000)) describen reacciones de teofilinas.

35 Los receptores de adenosina A_{2B} están omnipresentes y regulan muchas actividades biológicas. Por ejemplo, la adenosina se une a receptores A_{2B} en células endoteliales, estimulando así la angiogenia. La adenosina regula además el crecimiento de las poblaciones de células del músculo liso en los vasos sanguíneos. La adenosina estimula los receptores A_{2B} en los mastocitos, modulando de este modo reacciones de hipersensibilidad de tipo I. La adenosina estimula también la actividad gástrasecretora por ligadura con A_{2B} en el intestino.

40 Aunque muchos de estos efectos biológicos de la adenosina son necesarios para mantener la homeostasis normal del tejido, en determinados cambios biológicos es deseable modular sus efectos. Por ejemplo, la fijación de los receptores A_{2B} estimula la angiogenia favoreciendo el crecimiento de las células endoteliales. Dicha actividad es necesaria en la cicatrización de heridas, pero la hiperproliferación de las células endoteliales favorece la retinopatía diabética. Además, en la neoplasia se produce un aumento indeseable de vasos sanguíneos. Por lo tanto, la inhibición de la fijación de la adenosina a los receptores A_{2B} en el endotelio aliviará o evitará la hipervascularización, impidiendo así la retinopatía e inhibiendo la formación del tumor.

50 Los receptores A_{2B} se encuentran en el colon en los dominios basolaterales de las células epiteliales intestinales, y cuando son accionadas por el ligando apropiado actúan para aumentar la secreción de cloruros, causando de este modo diarreas, lo que constituye una complicación frecuente y potencialmente fatal de las enfermedades infecciosas tales como el cólera y el tifus. Los antagonistas de A_{2B} pueden utilizarse por lo tanto para bloquear la secreción del cloruro intestinal, y de este modo son útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios del aparato digestivo, incluyendo la diarrea.

55 La insensibilidad a la insulina empeora la diabetes y la obesidad. La sensibilidad a la insulina disminuye por la interacción de la adenosina con los receptores A_{2B}. Por lo tanto, al bloquear los receptores A_{2B} de adenosina de personas con diabetes u obesidad beneficiaría a los pacientes con estos trastornos.

60 Otro efecto biológico desfavorable de la adenosina al actuar en el receptor A_{2B} es la sobreestimulación de la IL-6 cerebral, una citocina asociada a demencias y a la enfermedad de Alzheimer. Al inhibir la fijación de la adenosina a receptores A_{2B} se mitigarían por lo tanto los trastornos neurológicos que son producidos por IL-6.

65 Los trastornos de hipersensibilidad tipo I, tales como como el asma, la fiebre del heno y el eccema atópico, son estimulados por la fijación a los receptores A_{2B} de los mastocitos. Por lo tanto, el bloqueo de estos receptores de adenosina proporcionaría un beneficio terapéutico contra dichos trastornos.

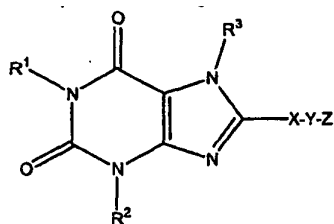
Existen varios compuestos utilizados actualmente en el tratamiento del asma. Por ejemplo, la teofilina es un agente antiasmático eficaz, aun cuando es un antagonista del receptor de adenosina deficiente. Sin embargo, se necesitan considerables concentraciones en el plasma para que ello sea eficaz. Además, la teofilina presenta sustanciales efectos secundarios, la mayoría de los cuales se deben a su acción sobre el SNC, que no proporciona ningún efecto beneficioso en el asma, y al hecho de que no bloquea específicamente todos los subtipos de receptores de adenosina.

Además el tratamiento con adenosina, tal como la adenosina inhalada (o el monofosfato de adenosina), provoca broncoconstricción en asmáticos, pero no en la población normal. Este proceso es conocido porque implica activación de mastocitos, porque libera los mediadores de los mastocitos, incluyendo la histamina, PGD₂-hexosamimidasa y triptasa, y porque puede ser bloqueado por los bloqueadores específicos de histamina H₁ y cromolina sódica. Por lo tanto, hay una diferencia intrínseca en la manera en que actúa la adenosina con los mastocitos en los asmáticos, y por lo tanto los antagonistas de A_{2B} son particularmente útiles en la modulación de la función de los mastocitos en la activación de las células pulmonares humanas.

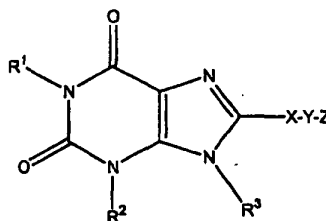
Por lo tanto, se desea proporcionar compuestos que sean antagonistas de A_{2B} potentes, total o parcialmente selectivos para el receptor de A_{2B}, útil en el tratamiento de varias enfermedades relacionadas con la modulación del receptor A_{2B}, por ejemplo cáncer, asma y diarrea.

Sumario de la invención

Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar antagonistas del receptor A_{2B}. Por lo tanto, en un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I y fórmula II que es un antagonista del receptor de adenosina A_{2B}:



Fórmula I



Fórmula II

como base libre, o a una sal farmacéuticamente aceptable,

en la que:

R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, o un grupo -D-E, en el que D es un enlace covalente o alquileo, y E es alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido o alquino opcionalmente sustituido con la condición de que cuando D es un enlace covalente E no puede ser alcoxi;

R³ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

X es 1,4-pirazoleno;

Y es un enlace covalente o alquileo en el que un carbono puede reemplazarse por -O-, -S- o -NH-, y está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi, amino opcionalmente sustituido, o -COR, en el que R es hidroxilo, alcoxi o amino;

con la condición de que cuando la sustitución opcional es hidroxilo o amino no puede estar al lado de un heteroátomo; y

Z es hidrógeno, arilo monocíclico opcionalmente sustituido o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido;

con la condición de que Z es hidrógeno solamente cuando Y sea un enlace covalente.

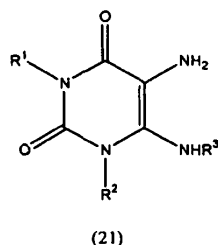
Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a la utilización de un antagonista del receptor de adenosina A_{2B} de fórmula I o fórmula II como base libre, o a una sal farmacéuticamente aceptable, en las que R^1 , R^2 , R^3 , X e Y son como se definieron anteriormente y Z es hidrógeno, arilo monocíclico opcionalmente sustituido o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido, para la preparación de una composición farmacéutica destinada a tratar una enfermedad en un mamífero seleccionada de entre aterosclerosis, angiogenia, retinopatía diabética, cáncer, asma, un trastorno inflamatorio del aparato digestivo y un trastorno neurológico.

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de adenosina A_{2B} de fórmula I o fórmula II como base libre, o a una sal farmacéuticamente aceptable, en las que R^1 , R^2 , R^3 , X e Y son como se definieron anteriormente y Z es como se definió en el segundo aspecto.

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I o fórmula II en las que R^1 , R^2 , R^3 , X e Y son como se definieron anteriormente y Z es hidrógeno, arilo monocíclico opcionalmente sustituido o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido, con la condición de que Z es hidrógeno solamente cuando Y es un enlace covalente;

que comprende:

poner en contacto un compuesto de fórmula:



en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente;

con un compuesto de fórmula Z-Y-X-CO₂H, en el que X, Y y Z son como se definieron anteriormente.

Las formas de realización preferidas de los aspectos de la presente invención están indicadas en las reivindicaciones 2 a 20, 22, 23 y 26 a 28.

Un grupo preferido de compuestos de fórmula I y II es aquel en el que R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, o un grupo -D-E, en el que D es un enlace covalente o alquileo, y E es fenilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido o alquilo opcionalmente sustituido, particularmente aquel en el que R^3 es hidrógeno.

Dentro de este grupo una clase preferida de compuestos son aquellos en los que Y es alquileo, especialmente alquileo inferior y Z es hidrógeno, opcionalmente fenilo sustituido u oxodiazol opcionalmente sustituido. Dentro de esta clase, una forma de realización preferida incluye compuestos en los que R^1 es alquilo inferior opcionalmente sustituido por cicloalquilo y R^2 es hidrógeno. Una forma de realización más preferida comprende los compuestos en los que Y es -(CH₂)- o -CH(CH₃)- y Z es fenilo opcionalmente sustituido. Otra forma de realización preferida incluye los compuestos en los que Y es -(CH₂)- o -CH(CH₃)- y Z es oxodiazol opcionalmente sustituido, particularmente 3,5-[1,2,4]-oxodiazol. Dentro de esta clase, se prefieren también los compuestos en los que R^1 y R^2 son independientemente alquilo inferior opcionalmente sustituido por cicloalquilo, especialmente n-propilo. Son más preferidos los compuestos en los que Y es un enlace covalente, -(CH₂)- o -CH(CH₃)- y Z es hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido, particularmente en el que Y es un enlace covalente y Z es hidrógeno.

Actualmente, los compuestos preferidos son:

1-propil-8-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]-metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-propil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-butil-8-(1-[[3-(trifluorofenil)metil]pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-propil-8-[1-(feniletil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-(1-[[5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxodiazol-3-il)]metil]pirazol-4-il)-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-(1-[[5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxodiazol-3-il)]metil]pirazol-4-il)-1-butil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-metil-3-sec-butil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-ciclopropilmetil-3-metil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)-metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1,3-dimetil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

3-metil-1-propil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

3-etil-1-propil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-etil-3-metil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-{1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]etil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-{1-[4-carboxifenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; y

ácido 2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-trihidropurin-8-il))pirazolil]-2-fenilacético.

Definiciones y parámetros generales

Tal como se utiliza en la presente memoria, las palabras y frases siguientes están concebidas para que tengan los significados indicados a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilizan lo indique de otra manera.

El término "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada ramificada o no ramificada monorradical que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20 átomos de carbono. Este término está ilustrado por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo y similares.

El término "alquilo sustituido" se refiere a:

1) un grupo alquilo como el definido anteriormente, 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, preferentemente 1 ó 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, aril, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que esté limitado de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o

2) un grupo alquilo como se definió anteriormente que está interrumpido por 1 a 10 átomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y NR_a-, en la que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo. Todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano o -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o

3) un grupo alquilo como se definió anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes como se definió anteriormente y está interrumpido por 1 a 10 átomos como se definió anteriormente.

El término "alquilo inferior" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada ramificada o no ramificada monorradical que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Este término está ilustrado por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-hexilo y similares.

El término "alquilo inferior sustituido" se refiere a alquilo inferior como se definió anteriormente que tiene 1 a 5 sustituyentes, preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes, tal como se definió para el alquilo sustituido, o un grupo

alquilo inferior como se definió anteriormente que está interrumpido por 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos como se definió para el alquilo sustituido, o un grupo alquilo inferior como se definió anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes como se definió anteriormente y está también interrumpido por 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos como se definió anteriormente.

5 El término "alquileo" se refiere a un dirradical de una cadena hidrocarbonada saturada ramificada o no ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20 átomos de carbono, preferentemente 1 a 10 átomos de carbono, más preferentemente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

10 Este término está ilustrada por grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), los isómeros de propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-) y similares.

El término "alquileo inferior" se refiere a un dirradical de una cadena hidrocarbonada saturada ramificada o no ramificada que presenta preferentemente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

15 El término "alquileo sustituido" se refiere a:

1) un grupo alquileo como el definido anteriormente, 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que esté limitado de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o

2) un grupo alquileo como se definió anteriormente que está interrumpido por 1 a 20 átomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y NR_a, en la que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o grupos seleccionados de entre carbonilo, carboxiéster, carboxiamida y sulfonilo; o

3) un grupo alquileo como se definió anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes como se definió anteriormente y está interrumpido además por 1 a 20 átomos como se definió anteriormente. Los ejemplos de alquileos sustituidos son clorometileno (-CH(Cl)-), aminoetileno (-CH(NH₂)CH₂-), metilaminoetileno (-CH(NHMe)CH₂-), isómeros de 2-carboxipropileno (-CH₂CH(CO₂H)CH₂-), etoxietilo (-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-), etilmetilaminoetileno (-CH₂CH₂N-(CH₃)CH₂CH₂-), 1-etoxi-2-(2-etoxi-etoxi)etano (-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-) y similares.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo unido por enlace covalente a un grupo alquileo, en el que arilo y alquileo se definen en la presente memoria. "Aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo arilo opcionalmente sustituido unido por enlace covalente a un grupo alquileo opcionalmente sustituido. Dichos grupos aralquilo están ilustrados por bencilo, feniletilo, 3-(4-metoxifenil)propilo y similares.

El término "alcoxi" se refiere al grupo R-O-, en el que R es alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido o R es un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido; o cicloalqueno opcionalmente sustituido, en los que alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y cicloalqueno son como se definen en la presente memoria. Los grupos alcoxi preferidos son alquil-O- opcionalmente sustituidos e incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi, trifluorometoxi y similares.

El término "alquiltio" se refiere al grupo R-S-, en el que R es como se definió para alcoxi.

El término "alqueno" se refiere a un monorradical de un grupo hidrocarbonado insaturado ramificado o no ramificado que tiene preferentemente de 2 a 20 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono y aún más preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene 1 a 6, preferentemente 1, doble enlace (vinilo). Los grupos alqueno preferidos incluyen etenilo o vinilo (-CH=CH₂), 1-propileno o alilo (-CH₂CH=CH₂), isopropileno (-C(CH₃)=CH₂), biciclo[2.2.1]hepteno, y similares. En el caso en que el alqueno esté unido al nitrógeno, el doble enlace no puede estar en alfa con respecto al nitrógeno.

El término "alqueno inferior" se refiere a un alqueno como se definió anteriormente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

El término "alqueno sustituido" se refiere a un grupo alqueno como el definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, y preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio,

heterociclilitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término "alquinilo" se refiere a un monorradical de un grupo hidrocarbonado insaturado, que tiene preferentemente de 2 a 20 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono y aún más preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene por lo menos 1 y preferentemente 1 a 6 zonas de insaturación (triple enlace) de acetileno. Los grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo (-CH≡CH), propargilo (o prop-1-in-3-ilo, (-CH₂C≡CH), y similares. En el caso en el que el alquinilo esté unido al nitrógeno, el triple enlace no puede estar en alfa con respecto al nitrógeno.

El término "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo como el definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, y preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclilitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o en el que ambos grupos R se unen para formar un grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino). A menos que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término "acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo. A menos que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término "aciloxi" se refiere a los grupos -O(O)C-alquilo, -O(O)C-cicloalquilo, -O(O)C-arilo, -O(O)C-heteroarilo y O(O)C-heterociclilo. A menos que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano o -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 20 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o varios anillos (por ejemplo, bifenilo) o varios anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo o antrilo). Los arilos preferidos incluyen fenilo, naftilo y similares.

El término "arileno" se refiere a un dirradical de un grupo arilo como el definido anteriormente. Este término está ilustrado por grupos tales como 1,4-fenileno, 1,3-fenileno, 1,2-fenileno, 1,4-bifenileno y similares.

A menos que esté limitado de otra manera por la definición para el sustituyente arilo o arileno, dichos grupos arilo o arileno pueden sustituirse opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes, preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclilitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término "ariloxi" se refiere al grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como el definido anteriormente, e incluye grupos arilo opcionalmente sustituidos tal como se definió también anteriormente. El término "ariltio" se refiere al grupo R-S-, en el que R es como se definió para arilo.

El término "amino" se refiere al grupo -NH₂.

El término "amino sustituido" se refiere al grupo -NRR en el que cada R se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, carboxialquilo, (por ejemplo, benciloxicarbonilo), arilo, heteroarilo y heterociclilo con tal que ambos grupos R no sean hidrógeno, o un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo

5 opcionalmente sustituido y Z es alquenido, cicloalquenido o alquinilo. A menos que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

10 El término "carboxialquilo" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-cicloalquilo, en los que alquilo y cicloalquilo, son tal como se definen en la presente memoria, y pueden estar además sustituidos por alquilo, alquenido, alquinilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano o -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

15 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos carbocíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico o varios anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares, o estructuras de varios anillos tales como adamantilo, biciclo[2.2.1]heptano, 1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, (2,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-ilo) o grupos carbocíclicos a los que se fusiona un grupo arilo, por ejemplo indano, y similares.

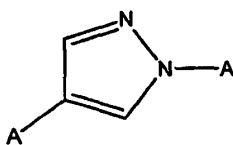
20 El término "cicloalquilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, y preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alquenido, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

30 El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, bromo, cloro y yodo.

35 El término "acilo" indica el grupo -C(O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

40 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo cíclico aromático (es decir, totalmente insaturado) que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ó 15 átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre en un anillo por lo menos. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o varios anillos condensados (por ejemplo, indolicinilo, benzotiazolilo o benzotienilo). Ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, [1,2,4]oxadiazol, [1,3,4]oxadiazol, [1,2,4]tiadiazol, [1,3,4]tiadiazol, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolicina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolicina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina y similares así como como compuestos heteroarilo que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

45 El término "heteroarileno" se refiere a un dirradical de un grupo heteroarilo definido anteriormente. El término está ilustrado por grupos tales como 2,5-imidazoleno, 3,5-[1,2,4]oxadiazoleno, 2,4-oxazoleno, 1,4-pirazoleno y similares. Por ejemplo, 1,4-pirazoleno es:



50 en la que A representa el punto de acoplamiento.

55 A menos que esté restringido de otra manera por la definición para el sustituyente heteroarilo o heteroarileno, dichos grupos heteroarilo o heteroarileno pueden sustituirse opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes, preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alquenido, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que esté restringido de otra

manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

5 El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo heteroarilo unido por enlace covalente a un grupo alquileo, en el que heteroarilo y alquileo son como se definen en la presente memoria. "Heteroaralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido unido por enlace covalente a un grupo alquileo opcionalmente sustituido. Dichos grupos heteroaralquilo están ilustrados por 3-piridilmetilo, quinolin-8-iletilo, 4-metoxitiazol-2-ilpropilo y similares.

10 El término "heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-O-.

15 El término "heterociclilo" se refiere a un grupo monorradical saturado o parcialmente insaturado que tiene un solo anillo o varios anillos condensados, que tiene de 1 a 40 átomos de carbono y de 1 a 10 heteroátomos, preferentemente 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, seleccionados de entre nitrógeno, azufre, fósforo y/o oxígeno dentro del anillo. Los grupos heterocíclicos pueden tener un solo anillo o varios anillos condensados, e incluyen tetrahidrofuranilo, morfolino, piperidinilo, piperazino, dihidropiridino y similares.

20 A menos que esté restringido de otra manera por la definición para el sustituyente heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos pueden sustituirse opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, y preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alquileo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que esté restringido de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

30 El término "tiol" se refiere al grupo -SH.

El término "alquiltio sustituido" se refiere al grupo -S-alquilo sustituido.

35 El término "heteroariltio" se refiere al grupo -S-heteroarilo en el que el grupo heteroarilo es como se definió anteriormente incluyendo los grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos como se definió también anteriormente.

40 El término "sulfóxido" se refiere al grupo -S(O)R, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo. "Sulfóxido sustituido" se refiere al grupo -S(O)R, en el que R es alquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, tal como se define en la presente memoria.

45 El término "sulfona" se refiere al grupo -S(O)₂R, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo. "Sulfona sustituida" se refiere al grupo -S(O)₂R, en el que R es alquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, tal como se define en la presente memoria.

El término "ceto" se refiere al grupo -C(O)-. El término "tiocarbonilo" se refiere al grupo -C(S)-. El término "carboxi" se refiere al grupo -C(O)-OH.

50 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el episodio o la circunstancia descrita posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho episodio o circunstancia ocurre y casos en los que no.

La expresión "compuesto de fórmula I y fórmula II" significa que comprende los compuestos de la invención dados a conocer, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos. Por otra parte, los compuestos de la invención pueden presentar uno o más centros asimétricos, y pueden producirse como una mezcla racémica o como enantiómeros o diastereoisómeros aislados. El número de estereoisómeros presentes en cualquier compuesto dado de fórmula 1 depende del número de centros asimétricos presentes (existen 2ⁿ estereoisómeros posibles en los que n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros aislados pueden obtenerse al resolver una mezcla racémica o no racémica de un intermedio en alguna etapa apropiada de la síntesis, o al resolver un compuesto de fórmula Ib por medios convencionales. Los estereoisómeros aislados (incluyendo los enantiómeros y los diastereoisómeros aislados) así como las mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros están comprendidas dentro del alcance de la presente invención, todos los cuales se desea que estén representados por las estructuras de la presente memoria a menos que se indique específicamente de otro modo.

Los "Isómeros" son diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular.

65 Los "Estereoisómeros" son isómeros que se diferencian solamente en la manera en que los átomos están colocados en el espacio.

Los "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles uno de otro. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término "(±)" se utiliza para designar una mezcla racémica cuando proceda.

5 Los "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen por lo menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares uno de otro.

10 La estereoquímica absoluta está especificada según el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando el compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede estar especificada por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se denominan (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotativa) en que rotan el plano de la luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio.

15 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de fórmula I que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, cuando se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del paciente y de la enfermedad que se está tratando, del peso y la edad del paciente, de la gravedad de la enfermedad, de la manera de administración y similares, lo que cualquier experto en la materia puede determinar fácilmente.

20 El término "tratamiento" significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, incluyendo:

(i) prevenir la enfermedad, es decir, sin dar lugar a que se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad;

25 (ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o

(iii) aliviar la enfermedad, es decir, dar lugar a la regresión de los síntomas clínicos.

30 En muchos casos, los compuestos de la presente invención pueden formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a éstos. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de la fórmula I, y que no son biológicamente de otra forma indeseables. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales procedentes de bases inorgánicas, incluyen únicamente a título de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas comprenden de manera no limitativa, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias tales como las alquil-aminas, dialqui-aminas, trialqui-aminas, alquil-aminas sustituidas, dialqui-aminas sustituidas, trialqui-aminas sustituidas, alquenil-aminas, dialquenil-aminas, trialquenil-aminas, alquenil-aminas sustituidas, dialquenil-aminas sustituidas, trialquenil-aminas sustituidas, cicloalquil-aminas, di(cicloalquil)-aminas, tri(cicloalquil)-aminas, cicloalquil-aminas sustituidas, cicloalquil-aminas disustituidas, cicloalquil-aminas trisustituidas, cicloalquenil-aminas sustituidas, cicloalquenil-aminas disustituidas, cicloalquenil-aminas trisustituidas, aril-aminas, diaril-aminas, triaril-aminas, heteroaril-aminas, diheteroaril-aminas, triheteroaril-aminas, aminas heterocíclicas, diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, mezclas de di- y tri-aminas en las que por lo menos dos de los sustituyentes en la amina son diferentes y se seleccionan de entre el grupo constituido por alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico y similares. Se incluyen también aminas en las que dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno de amino forman un grupo heterocíclico o heteroarilo.

50 Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, únicamente a título de ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(isopropil)amina, tri(m-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfina, N-etilpiperidina y similares.

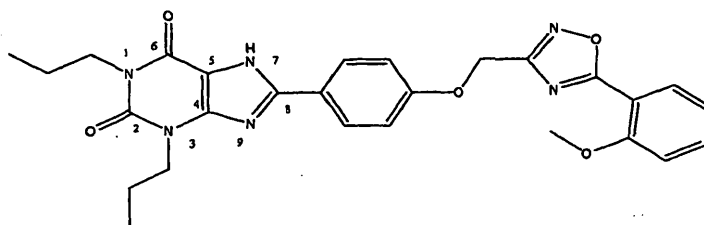
55 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales procedentes de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales procedentes de ácidos orgánicos incluyen, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares.

60 Tal como se utiliza en la presente memoria, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye alguno y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antimicóticos, agentes isotónicos y retardadores de absorción y similares. La utilización de dichos medios y agentes para las sustancias farmacéuticamente activas es muy conocida en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional es compatible con el principio activo, se contempla su utilización en las composiciones terapéuticas. En las composiciones pueden incorporarse también principios activos suplementarios.

65

Nomenclatura

La denominación y numeración de los compuestos de la invención se ilustra con un compuesto de Fórmula I en la que R¹ es n-propilo, R² es n-propilo, R³ es hidrógeno, X es fenileno, Y es -O-(CH₂), y Z es 5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo,



que se denomina:

8-{4-[5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilmetoxi]-fenil-1,3-dipropil-1,3,7-trihidripurina-2,6-diona (ejemplo de referencia).

Parámetros sintéticos de la reacción

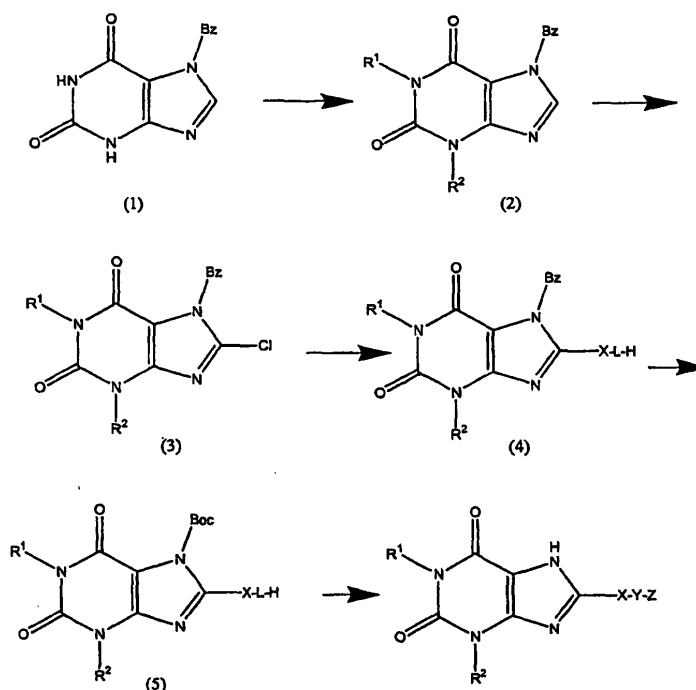
La terminología “disolvente”, “disolvente orgánico inerte” o “disolvente inerte” significa un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se describen junto con estas [incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano (“THF”), dimetilformamida (“DMF”), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, piridina y similares]. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes utilizados en las reacciones de la presente invención son disolventes orgánicos inertes.

La terminología “c. s.” significa la adición de una cantidad suficiente para conseguir una función indicada, por ejemplo, para llevar una solución al volumen deseado (es decir, 100%).

Síntesis de los compuestos de Fórmula I

Los compuestos de Fórmula I en los que R¹ y R² son iguales, R³ es hidrógeno, e Y incluye un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno pueden prepararse como se muestra en el Esquema de Reacción I.

ESQUEMA DE REACCIÓN I



Fórmula I en el que R³ es hidrógeno

en las que Bz es bencilo, Boc es t-butiloxycarbonilo, y L es -O-, -S- o -NH-.

Debe apreciarse que cuando R^3 es hidrógeno, las fórmulas I y II son el mismo compuesto como consecuencia de la tautomería.

5

Etapa I - Preparación de la Fórmula (2)

El compuesto de Fórmula (1), que está protegido en la posición N-7, está comercializado, o puede prepararse por medios bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Synthetic Communications, 20(16), 2459-2467 (1990)). El compuesto de Fórmula (1) se hace reaccionar por lo menos con dos equivalentes de un compuesto de Fórmula R^1LG , en la que LG es un grupo saliente, preferentemente cloro, bromo o yodo, en presencia de una base fuerte, por ejemplo hidruro sódico. La reacción se lleva a cabo en un disolvente polar, por ejemplo DMF, inicialmente a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente, seguido de la reacción a una temperatura de aproximadamente entre 30 y 100°C, por ejemplo aproximadamente 70°C, durante aproximadamente de 6 a 24 horas. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el producto de Fórmula (2) se aísla por medios convencionales, por ejemplo mediante la eliminación de disolvente a presión reducida, seguido de cromatografía del residuo en gel de sílice.

Debe observarse que esta reacción solamente proporciona compuestos de Fórmula (2) en la que R^1 y R^2 son iguales. En el Esquema de Reacción III se muestra a continuación un procedimiento para preparar compuestos de Fórmula (2) en la que R^1 y R^2 son diferentes.

Una síntesis diferente se necesita para la preparación de compuestos de Fórmula (2) en la que R^1 y/o R^2 son grupos arilo o heteroarilo, y se muestra en el Esquema de Reacción III.

25

Etapa 2 - Preparación de la Fórmula (3)

El compuesto de la Fórmula (2) se halogena a continuación en la posición 8, para proporcionar un compuesto de Fórmula (3), por reacción con un agente halogenante, por ejemplo N-clorosuccinimida, para proporcionar el compuesto de 8-cloro de Fórmula (3). En general, el compuesto de Fórmula (2) se disuelve en un disolvente inerte, por ejemplo se añade tetrahidrofurano, y N-bromosuccinimida (o N-clorosuccinimida). La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 0 y 30°C, por ejemplo aproximadamente a temperatura ambiente, durante aproximadamente 1 a 10 horas, por ejemplo aproximadamente 4 horas. Cuando la reacción es sustancialmente completa, se aísla el producto de Fórmula (3) por medios convencionales y se recristaliza.

35

Etapa 3 – Preparación de la fórmula (4)

El compuesto de fórmula (3) se convierte a continuación en un compuesto de fórmula (4) por reacción de un ácido bórico apropiadamente sustituido en presencia de un complejo de paladio (0). Por ejemplo, en el que X es fenilo opcionalmente sustituido, el compuesto de fórmula (3) se hace reaccionar con un ácido fenilbórico opcionalmente sustituido. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno/etanol, en presencia de una solución acuosa de carbonato sódico y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0), a aproximadamente la temperatura de reflujo durante aproximadamente 24 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de fórmula (4) se aísla por medios convencionales, por ejemplo eliminando el disolvente a presión reducida, seguido de cromatografía del residuo en gel de sílice.

45

Etapa 4 – Preparación de la fórmula (5)

a) El grupo protector bencilo del compuesto de fórmula (4) se sustituye a continuación por Boc, para proporcionar el compuesto de fórmula (5). En general, el compuesto de fórmula (4) se disuelve en un disolvente inerte, por ejemplo metanol, y un catalizador de hidrogenación añadido. La reacción se agita bajo una atmósfera de hidrógeno, a una temperatura de aproximadamente 0 a 30°C, por ejemplo aproximadamente a temperatura ambiente, durante aproximadamente 8 a 24 horas durante por ejemplo aproximadamente 18 horas. Cuando la reacción ha terminado sustancialmente, el catalizador se elimina por filtración, y se aísla el producto por medios convencionales.

55

b) El producto se disuelve a continuación en un disolvente inerte, por ejemplo metanol, al que se añadió un exceso de dicarbonato de di-t-butilo y una base impedida, por ejemplo etilidipropilamina. La mezcla se calienta a reflujo durante aproximadamente 8 a 24 horas, por ejemplo unas 18 horas. Cuando la reacción ha terminado sustancialmente, el catalizador se elimina por filtración y se aísla el compuesto de fórmula (5) por medios convencionales, por ejemplo eliminando el disolvente a presión reducida, seguido de cromatografía del residuo en gel de sílice.

60

Etapa 5 – Preparación de la fórmula I en la que R³ es hidrógeno

5 El compuesto de fórmula (5) se convierte a continuación en un compuesto de fórmula I por reacción con un compuesto de fórmula Z-Y-LG, en la que Z e Y son como se definieron anteriormente y LG es un grupo saliente, preferentemente un halógeno, más preferentemente cloro (el grupo proyector Boc se elimina simultáneamente). La reacción se lleva a cabo en presencia de una base fuerte, por ejemplo hidruro sódico, en un disolvente polar inerte, preferentemente DMF, a una temperatura de aproximadamente 0 a 30°C, preferentemente aproximadamente a temperatura ambiente, durante aproximadamente 8 a 24 horas, preferentemente aproximadamente 16 horas. El grupo protector Boc se elimina también en esta secuencia de reacción. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, se aísla el producto de fórmula I en la que R³ es hidrógeno por medios convencionales, por ejemplo por cromatografía en gel de sílice.

Etapa 6 – Preparación de la fórmula I en la que R³ es distinto de hidrógeno

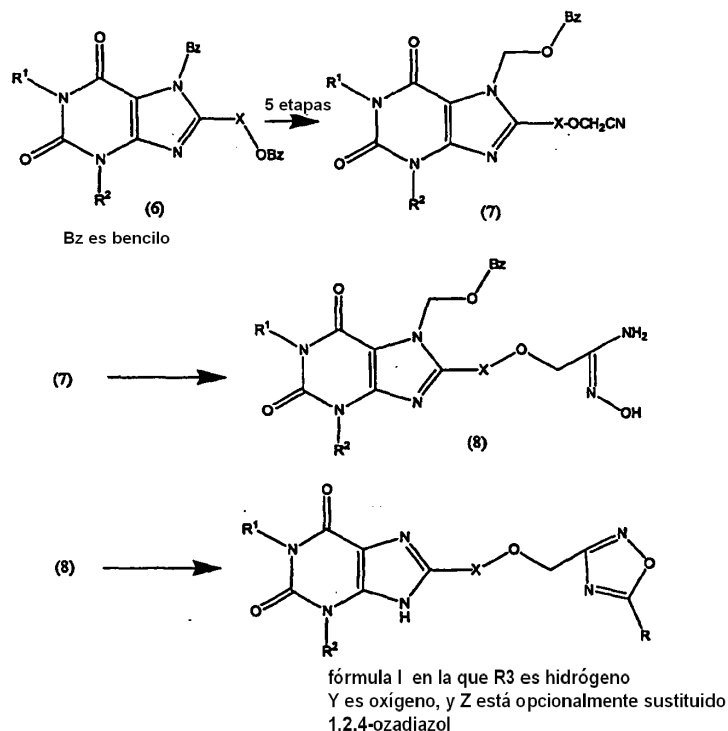
15 Un compuesto de fórmula I en la que R³ es hidrógeno puede convertirse en un compuesto de fórmula I en la que R³ no es hidrógeno por reacción con un compuesto de fórmula R³-LG, en la que LG es un grupo saliente, preferentemente un halógeno, más preferentemente yodo o bromo. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base suave, por ejemplo carbonato potásico, en un disolvente polar inerte, preferentemente DMF, a una temperatura de aproximadamente 30 a 100°C, preferentemente aproximadamente 70°C, durante aproximadamente 8 a 24 horas, preferentemente aproximadamente 16 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de fórmula I en la que R³ es distinto de hidrógeno se aísla por medios convencionales, por ejemplo por cromatografía en gel de sílice.

25 Alternativamente, el grupo protector bencilo de fórmula (4) puede sustituirse por un grupo protector trimetilsilil-etoximetilo (en lugar de un grupo BOC), cuya eliminación ulterior puede realizarse en condiciones de reacción más suaves. En general, el producto 4a se disuelve en un disolvente inerte, preferentemente DMF anhidra (100 ml), y se hace reaccionar con cloruro de trimetilsilil-etoximetilo en presencia de una base, preferentemente carbonato potásico. La reacción se realiza a una temperatura entre aproximadamente 50 y 90°C, preferentemente aproximadamente 70°C, durante aproximadamente 1 a 6 días, preferentemente alrededor de 72 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el catalizador se elimina por filtración, y el producto se aísla por medios convencionales, preferentemente cromatografía ultrarrápida.

35 El producto se hace reaccionar con Z-Y-LG, en la que Z e Y son como se definieron anteriormente y LG es un grupo saliente, como se muestra en la etapa 5 anteriormente. El grupo protector trimetilsilil-etoximetilo se separa del compuesto intermedio resultante por tratamiento con ácido en un disolvente prótico, preferentemente ácido clorhídrico en etanol, para proporcionar un compuesto de fórmula I.

40 Alternativamente, el grupo bencilo del material de partida de fórmula (1) puede reemplazarse por BOC antes de la halogenación de la etapa 2. De este modo, no resulta necesario el cambio del grupo protector de bencilo a BOC como se esbozó anteriormente en la etapa 4.

Como procedimiento alternativo para preparar los compuestos de fórmula I en la que R³ es hidrógeno, Z es un 1,2,4-oxodiazol opcionalmente sustituido, y preferentemente Y es oxígeno, se muestra en el Esquema de Reacción II.

ESQUEMA DE REACCIÓN II**Etapa 1 – Preparación de la Fórmula (7)**

- 5 El compuesto de fórmula (6) se prepara de manera similar a la mostrada anteriormente para el compuesto (4). Se desprotege por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador, preferentemente Pd sobre carbón. El compuesto hidroxilado así producido se hace reaccionar con cloruro de terc-butildimetilsililo en presencia de imidazol para proporcionar el derivado terc-butildimetilsililoxido. Este compuesto se hace reaccionar con hidruro sódico, y el anión producido de este modo se hace reaccionar con cloruro de benciloximetilo para proporcionar un compuesto que está desprotegido en la posición N-7 por benciloximetilo. El grupo protector terc-butildimetilsililo se elimina a continuación por medios habituales, por ejemplo tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio, y el compuesto hidroxilado resultante se hace reaccionar con yodoacetronitrilo o cloroacetronitrilo, en presencia de una base fuerte, por ejemplo, t-butoxido de potasio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, preferentemente tetrahidrofurano a aproximadamente a temperatura ambiente, durante aproximadamente 6 a 24 horas. Cuando la reacción ha terminado sustancialmente, el producto de fórmula (7) se aísla por medios convencionales, por ejemplo, por eliminación del disolvente a presión reducida, seguido de cromatografía del residuo en gel de sílice.

Etapa 2 – Preparación de la fórmula (8)

- 20 El compuesto de fórmula (7) se hace reaccionar a continuación con hidrócloruro de hidroxilamina. En general, el compuesto de fórmula (7) se disuelve en un disolvente inerte, por ejemplo etanol, y se añade hidrócloruro de hidroxilamina, junto con una cantidad equivalente de una base fuerte, por ejemplo etóxido sódico. La reacción se realiza a una temperatura entre aproximadamente 0 y 30 °C, por ejemplo aproximadamente a temperatura ambiente, durante aproximadamente 6 a 24 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de fórmula (8) se aísla por medios convencionales, por ejemplo por eliminación del disolvente a presión reducida, seguido de cromatografía del residuo en gel de sílice.

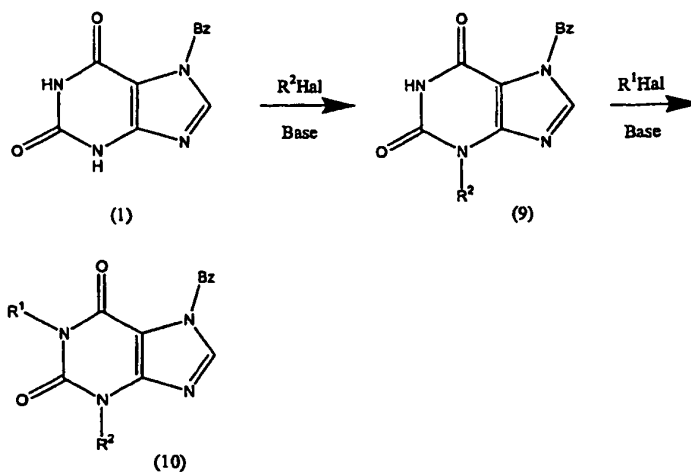
Etapa 3 – Preparación de la fórmula (1)

- 30 El compuesto de fórmula (8) se cicla a continuación a un 1,2,4-oxadiazol opcionalmente sustituido de fórmula I por reacción con un cloruro de ácido apropiadamente sustituido de fórmula RC(O)Cl en la que R representa una sustitución opcional que conduce a la sustitución en 5 en el anillo de oxadiazol. En general, el compuesto de fórmula (8) se disuelve en un disolvente inerte, por ejemplo dioxano, y se añade carbonato potásico y el cloruro de ácido. La mezcla se deja reaccionar aproximadamente durante diez minutos a una temperatura entre aproximadamente 0 y 30°C, preferentemente de aproximadamente la temperatura ambiente. Cuando la reacción se ha terminado sustancialmente, se aísla el intermedio de manera convencional, y se disuelve en un disolvente inerte de alto punto de ebullición, por ejemplo xileno. La mezcla se hace reaccionar durante aproximadamente 6 a 24

horas, a una temperatura entre aproximadamente 100 y 160°C, preferentemente de aproximadamente 145°C. El producto de fórmula I se aísla por medios convencionales, por ejemplo por eliminación del disolvente a presión reducida, seguido de cromatografía del residuo en gel de sílice.

- 5 Un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I en la que R¹ y R² no son iguales se muestra en Esquema de Reacción III.

ESQUEMA DE REACCIÓN III



10

en las que R¹ y R² son tal como se definieron anteriormente, Bz es bencilo, Hal es cloro, bromo o yodo.

15

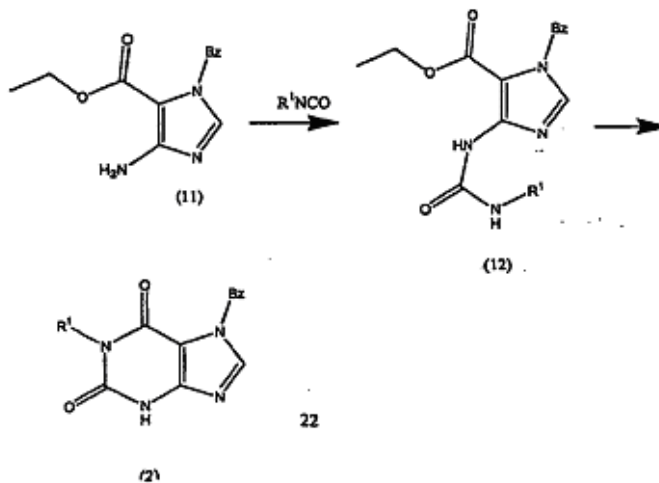
En general el procedimiento se realiza tal como se describió en Synthetic Communications, 20(16), 2459-2467 (1990). El esquema de reacción aprovecha el hecho que las xantinas son bien conocidas porque reaccionan con agentes de alquilación en el orden N3 > N7 > N1. Con N7 protegido, como en el compuesto de fórmula (1), la reacción con un compuesto de fórmula R²LG, en la que LG es un grupo saliente, preferentemente cloro, bromo o yodo, con un ligero exceso de R²LG de la misma manera que se demostró anteriormente para la preparación de un compuesto de fórmula (2) proporciona el compuesto de fórmula (9). La reacción adicional de (9) con un compuesto de fórmula R¹LG proporciona el compuesto de fórmula (10) en el que R¹ y R² son diferentes.

20

Un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (2) en la que R² es hidrógeno o alquilo y R¹ es arilo o heteroarilo se muestra en el Esquema de Reacción IV.

25

ESQUEMA DE REACCIÓN IV



22

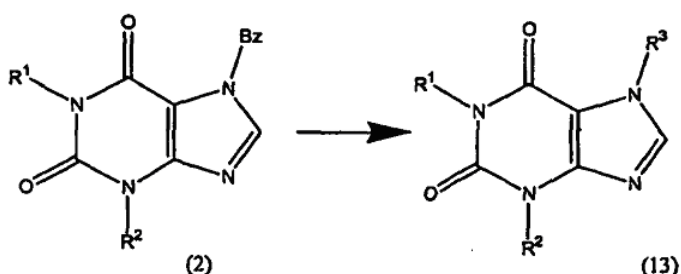
Los compuestos de fórmula (2) en los que R^1 es arilo o heteroarilo pueden prepararse como se describe en *Synthesis*, 1995, págs. 855-858. En general, un compuesto de fórmula (11), preparado por medios bien conocidos en la técnica, se hace reaccionar con un isocianato apropiadamente sustituido de fórmula R^1NCO para proporcionar un compuesto de fórmula (12), que cicla en condiciones básicas, por ejemplo por tratamiento con etóxido sódico, para proporcionar un compuesto de fórmula (2) en la que R^1 es arilo o heteroarilo y R^2 es hidrógeno. Este procedimiento puede utilizarse también para proporcionar compuestos en los que R^1 es alquilo, etc.

El compuesto de fórmula (2) en la que R^2 es hidrógeno puede hacerse reaccionar más a continuación con un haluro de alquilo de fórmula R^2Hal de la misma manera que la mostrada en el Esquema de Reacción I para proporcionar un compuesto de fórmula (2) en el que R^1 es arilo o heteroarilo y R^2 es alquilo.

Los compuestos de fórmula (2) en los que R^1 y R^2 son ambos arilo o heteroarilo se preparan como se muestra en *Chem. Ber*, GE; 111; 1978; 982-995.

Un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I en el que R^3 no es hidrógeno se muestra en el Esquema de Reacción V.

ESQUEMA DE REACCIÓN V



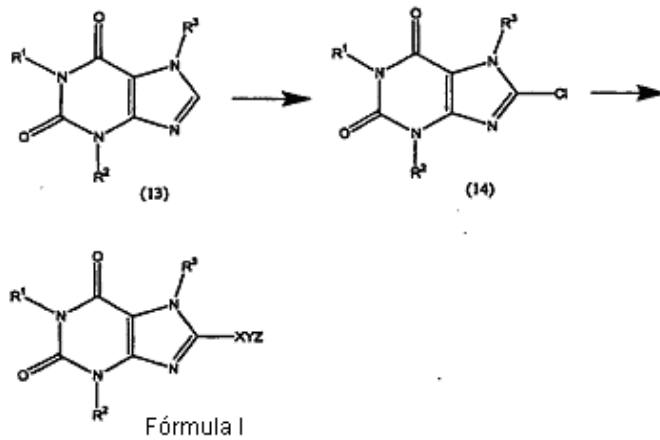
Preparación de la fórmula (13)

El grupo protector bencilo del compuesto de fórmula (2) se elimina por hidrogenación tal como se describe en el Esquema de Reacción I, etapa 4. El compuesto resultante se hace reaccionar a continuación con un compuesto de fórmula R^3LG , en la que LG es un grupo saliente, preferentemente cloro, bromo o yodo, en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico. La reacción se lleva a cabo en un disolvente polar, por ejemplo DMF, inicialmente a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente, seguido de reacción a una temperatura de aproximadamente 30 a 100°C, por ejemplo aproximadamente 70°C, durante aproximadamente 6 a 24 horas. Cuando ha terminado sustancialmente la reacción, el producto de fórmula (13) se aísla por medios convencionales, por ejemplo por eliminación del disolvente a presión reducida, seguido de cromatografía del residuo en gel de sílice.

La reacción se da a conocer con mayor detalle en *J. Med. Chem*, 1999, 42, 2527-2534.

Un procedimiento alternativo para preparar compuestos de fórmula I se muestra en el Esquema de Reacción VI. El acoplamiento del derivado 8-cloro de fórmula 14 con un compuesto de fórmula $(HO)_2B-X-Y-Z$ es un procedimiento conveniente para proporcionar compuestos de fórmula I sin un heteroátomo en la cadena.

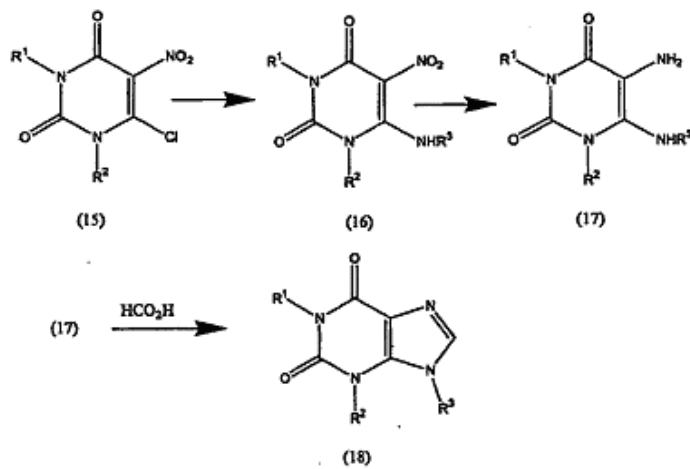
ESQUEMA DE REACCIÓN VI



Preparación de un compuesto de fórmula II

- 5 La preparación de un compuesto de fórmula II se lleva a cabo de la misma manera que la mostrada anteriormente en el Esquema de Reacción I, II y III, partiendo de un compuesto de fórmula (18), cuya preparación se muestra en el Esquema de Reacción VII.

ESQUEMA DE REACCIÓN VII



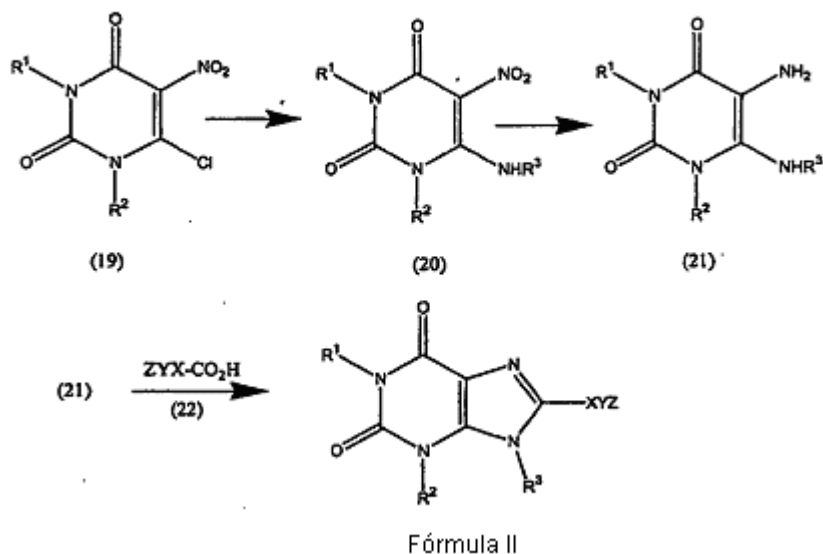
10

Secuencias de reacción similares se dan a conocer en la patente US nº 5.631.260.

15

Debe apreciarse que si se utiliza RCO_2H (o RCOCl) en lugar de ácido fórmico, se producirá un compuesto de fórmula (18) que está sustituido en la posición 8 por R. Por lo tanto, si RCO_2H es equivalente a ZYXCO_2H (compuesto de fórmula (22)), puede realizarse una síntesis alternativa de un compuesto de fórmula II, como se muestra en el Esquema de Reacción VIII.

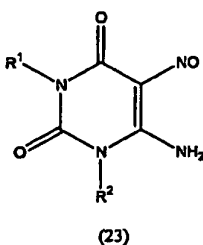
ESQUEMA DE REACCIÓN VIII



Debe apreciarse que si R^3 es hidrógeno, se produce un compuesto de fórmula I o II.

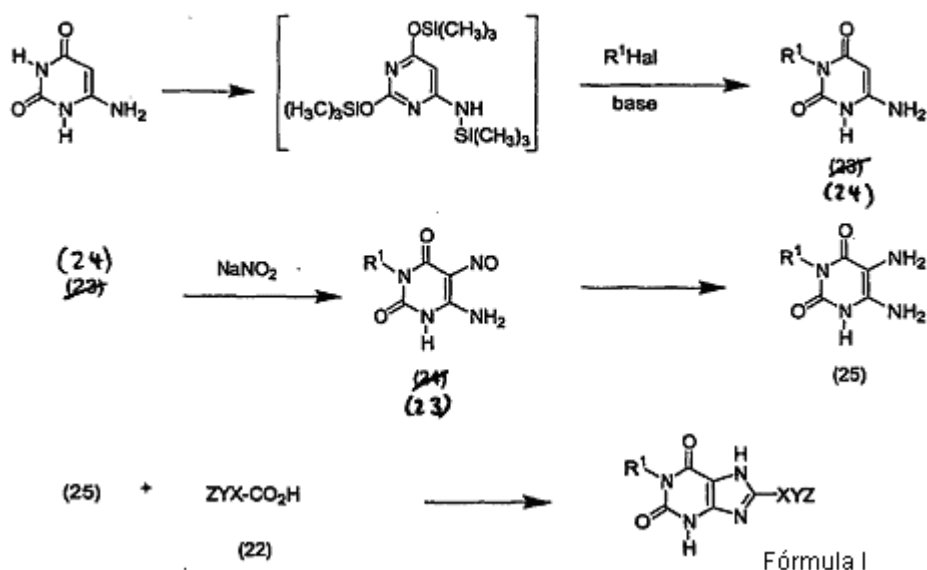
5 El compuesto de fórmula (19) está comercializado, o se prepara por medios bien conocidos en la técnica. Se convierte en un compuesto de fórmula II (o un compuesto de fórmula I cuando R^3 es hidrógeno) tal como se describe en la patente US nº 5.446.046.

10 Una reacción similar puede llevarse a cabo partiendo de un derivado de nitroso amino de fórmula (23).



15 La reducción del compuesto de fórmula (23) con el catalizador de hidrógeno/óxido de platino proporciona el correspondiente compuesto diamino, de (21) en el que R^3 es hidrógeno. Alternativamente, el compuesto de fórmula (23) puede substituirse en primer lugar con R^3 tal como se describe en el Esquema de Reacción VII anteriormente, para proporcionar el compuesto diamino correspondiente de fórmula (21) en la que R^3 es distinto de hidrógeno.

20 Alternativamente, un compuesto de fórmula (23) en la que R^2 es hidrógeno puede convertirse en un compuesto de fórmula I en el que R^2 es hidrógeno y R^1 es distinto de hidrógeno como se muestra en el Esquema de Reacción IX.

ESQUEMA DE REACCIÓN IXEtapa 1 – Preparación de la fórmula (24)

5 El compuesto 6-aminouracilo comercializado se silila en primer lugar, por ejemplo mediante la reacción con hexametildisilazano como disolvente en presencia de un catalizador, como sulfato amónico. La reacción se lleva a cabo a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante aproximadamente 1 a 10 horas. Cuando se ha completado sustancialmente la reacción, el compuesto sililado producido de este modo se aísla por medios convencionales, y a continuación se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R¹Hal, en la que R¹ es tal como se definió anteriormente, preferentemente en ausencia de un disolvente. La reacción se lleva a cabo a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante aproximadamente 12 horas a 7 días. Cuando la reacción ha finalizado sustancialmente, el producto de fórmula (24) se aísla por medios convencionales.

Etapa 2 – Preparación de la fórmula (23)

15 El compuesto de fórmula (24) se disuelve a continuación en un ácido acuoso, por ejemplo ácido acético acuoso, y a continuación se hace reaccionar con nitrito sódico. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20 a 50°C, preferentemente a aproximadamente 30°C, durante aproximadamente 30 min. Cuando la reacción ha terminado sustancialmente el producto de fórmula (23) se aísla por medios convencionales, por ejemplo por filtración.

Etapa 3 – Preparación de la fórmula (25)

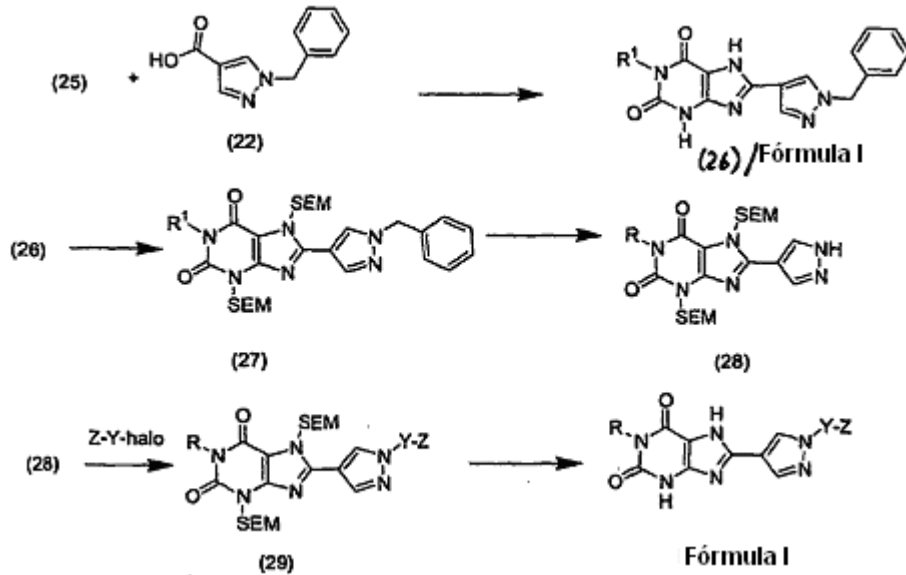
25 El compuesto de fórmula (23) se reduce a continuación a un derivado diamino. En general, el compuesto de fórmula (23) se disuelve en amoníaco acuoso, y a se añade continuación un agente reductor, por ejemplo hidrosulfito sódico. La reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 70°C. Cuando la reacción ha terminado sustancialmente el producto de fórmula (25) se aísla por medios convencionales, por ejemplo por filtración de la mezcla de reacción enfriada.

Etapa 4 – Preparación de la fórmula I

35 El compuesto de fórmula (25) se hace reaccionar a continuación con un ácido carboxílico Z-Y-X-CO₂H en presencia de una carbodiimida, por ejemplo hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 20 y 30°C, durante 12 a 48 horas. El producto se aísla por medios convencionales, por ejemplo por filtración, y se hace reaccionar con hexametildisilazano en exceso en presencia de sulfato amónico, durante aproximadamente 2 días a reflujo. Cuando la reacción ha terminado sustancialmente el producto de fórmula I se aísla por medios convencionales, por ejemplo por filtración de la mezcla de reacción enfriada.

40 Un ejemplo específico de la preparación mostrada en el Esquema de Reacción IX, en el que X es 1,4-pirazolona, se muestra en el Esquema de Reacción X.

ESQUEMA DE REACCIÓN X



5

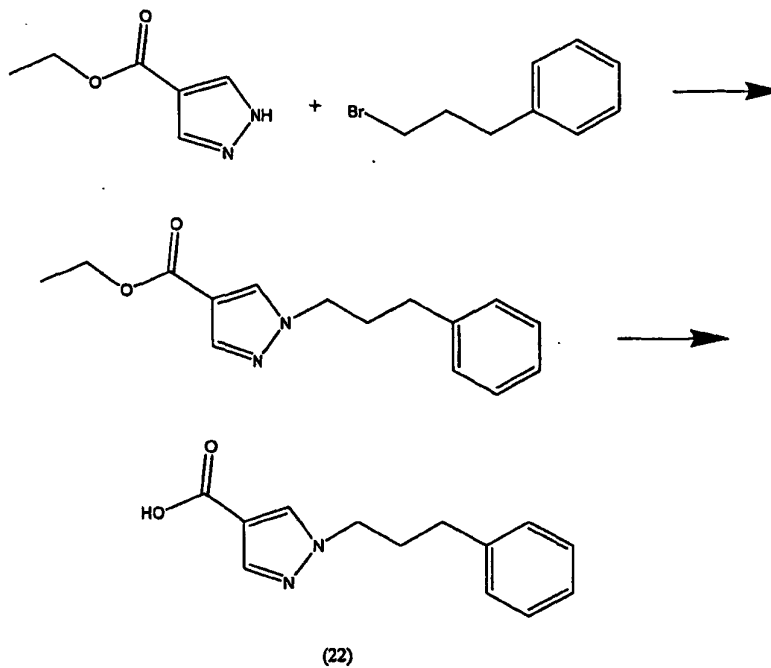
en las que SEM es 2,2-(trimetilsilil)etoximetilo y halo es cloro, bromo o yodo.

Esta reacción se describe con mayor detalle en los ejemplos siguientes.

10

Un ejemplo de una síntesis de un compuesto de fórmula (22) se muestra en el Esquema de Reacción XI:

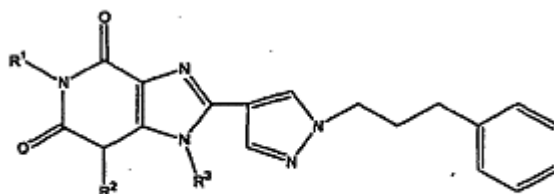
ESQUEMA DE REACCIÓN XI



15

La reacción se lleva a cabo como se muestra en el Ejemplo 9. El producto de pirazol de fórmula (22) se hace reaccionar a continuación con un compuesto de fórmula (21) o (25) como se describió anteriormente, y en el ejemplo 9, para proporcionar un compuesto de Fórmula II (y fórmula I si R³ es hidrógeno):

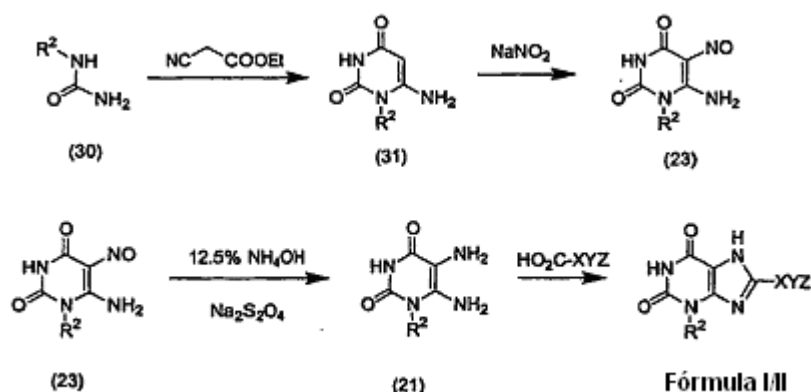
20



Fórmula I o II

La preparación de un compuesto de fórmula I en la que R¹ es hidrógeno y R² es distinto de hidrógeno de un compuesto de fórmula (23) se muestra en el Esquema de Reacción XII.

5

ESQUEMA DE REACCIÓN XII10 Etapa 1 – Preparación de la fórmula (31)

El compuesto de fórmula (30) está comercializado o se prepara por medios bien conocidos en la materia. Se hace reaccionar con cianoacetato de etilo en un disolvente prótico, por ejemplo etanol, en presencia de una base fuerte, por ejemplo etóxido sódico. La reacción se realiza a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante aproximadamente 4 a 24 horas. Cuando la reacción ha terminado sustancialmente, el producto de fórmula (31) se aísla por medios convencionales.

15

Etapa 2 – Preparación de la fórmula (23)

El compuesto de fórmula (31) se mezcla a continuación con nitrito sódico en un disolvente acuoso, por ejemplo dimetilformamida y agua, y se hace reaccionar con un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico, para producir el compuesto nitroso de fórmula (23). La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 50°C a 100°C, durante aproximadamente 1 hora. Cuando la reacción ha terminado sustancialmente, el producto de fórmula (23) se aísla por medios convencionales.

20

Etapa 3 – Preparación de la fórmula (21)

El compuesto de fórmula (23) se reduce a continuación a un derivado diamino. En general, el compuesto de fórmula (23) se disuelve en amoníaco acuoso, y a se añade continuación un agente reductor, por ejemplo hidrosulfito sódico. La reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 70°C. Cuando la reacción ha terminado sustancialmente el producto de fórmula (21) se aísla por medios convencionales, por ejemplo por filtración de la mezcla de reacción enfriada.

25

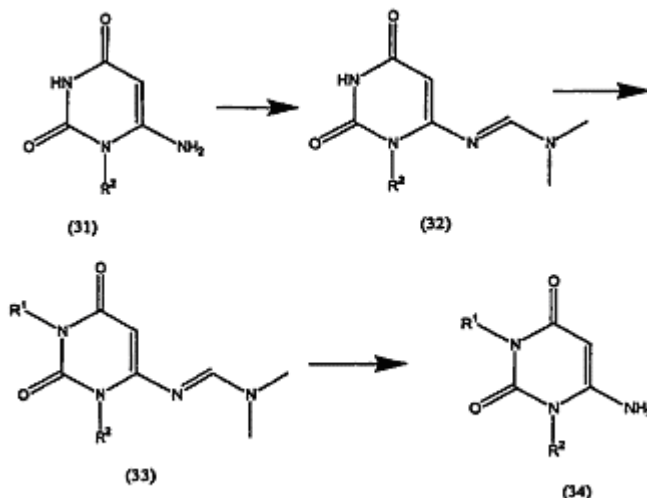
Etapa 4 – Preparación de la fórmula I

El compuesto de fórmula (21) se hace reaccionar a continuación con un ácido carboxílico Z-Y-X-CO₂H de la misma manera que la descrita para el Esquema de Reacción IX, etapa 4, para producir un compuesto de fórmula I.

30

El compuesto de fórmula (31) puede utilizarse en una síntesis alternativa para preparar un compuesto de fórmula I en la que R¹ es hidrógeno y R² es distinto de hidrógeno, o tanto R¹ como R² son distintos de hidrógeno y son iguales o diferentes, como se muestra en el Esquema de Reacción XIII.

35

ESQUEMA DE REACCIÓN XIIIEtapas 1 y 2

- 5 El compuesto de fórmula (31), preparado como se mostró anteriormente, se hace reaccionar con el dimetilacetal de N,N-dimetilformamida en un disolvente polar, por ejemplo la N,N-dimetilformamida. La reacción se lleva a cabo a aproximadamente 40°C, durante aproximadamente 1 hora. Cuando la reacción ha terminado sustancialmente el producto de fórmula (32) producido de este modo se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R¹Hal, en el que Hal es cloro, bromo o yodo, en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico. La reacción se realiza a
- 10 aproximadamente 80°C, durante aproximadamente 4 a 24 horas. Cuando la reacción ha terminado sustancialmente el producto de fórmula (33) se aísla por medios convencionales, por ejemplo por evaporación de los disolventes a presión reducida, y el residuo se utiliza en la reacción siguiente sin más purificación.

Etapas 3

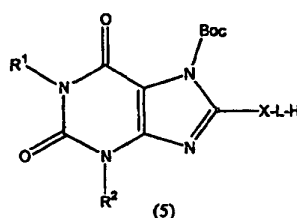
- 15 El compuesto de fórmula (33) se hace reaccionar con amoníaco acuoso en un disolvente polar, por ejemplo en suspensión en metanol. La reacción se lleva a cabo a aproximadamente la temperatura ambiente, durante aproximadamente 1 a 3 días. Cuando la reacción ha terminado sustancialmente el producto de fórmula (34) se aísla por medios convencionales, por ejemplo por evaporación de los disolventes a presión reducida, y disgregando el residuo con agua.
- 20

El compuesto de fórmula (34) se convierte a continuación en un compuesto de fórmula I de la misma manera que la demostrada anteriormente para la preparación del compuesto de fórmula (24) en el Esquema de Reacción IX.

25 Procedimientos preferidos y últimas etapas

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse según las últimas etapas siguientes:

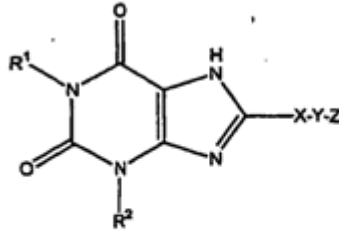
- 30 1. Poner en contacto un compuesto de fórmula:



- 35 en la que R¹, R² y X son como se definen en el sumario de la invención, L es -O-, -S- o -NH-, y Boc es t-butiloxicarbonilo;

con un compuesto de fórmula Z-Y-LG, en la que Z e Y son como se definen en el Sumario de la invención, y LG es un grupo saliente.

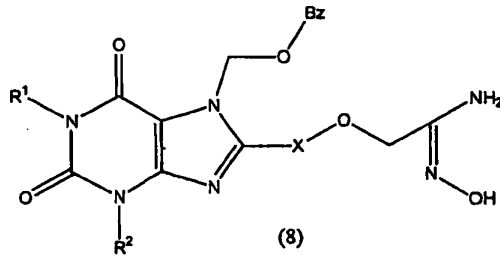
2. Poner en contacto un compuesto de fórmula:



fórmula I en la que R3 es hidrógeno

5 en la que R¹, R² y X, Y y Z son como se definen en el Sumario de la invención; con un compuesto de fórmula R³-LG, en la que R³ es como se define en el Sumario de la invención, y LG es un grupo saliente.

3. Poner en contacto un compuesto de fórmula:



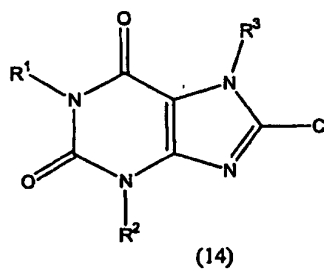
10

en la que R¹, R² y X son como se definen en el Sumario de la invención;

15 con un cloruro ácido de fórmula RC(O)Cl, en la que R representa una sustitución opcional que conduce a una sustitución en 5 en el anillo de oxadiazol;

para proporcionar un compuesto de fórmula I en la que Y es oxígeno, y Z es 1,2,4-oxadiazol opcionalmente sustituido.

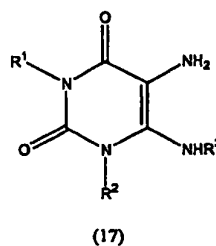
20 4. Poner en contacto un compuesto de fórmula:



25 en la que R¹, R² y R³ son como se definen en el Sumario de la invención;

con un compuesto de fórmula (HO)₂B-X-Y-Z, en la que X, Y y Z son como se definen en el Sumario de la invención.

5. Poner en contacto un compuesto de fórmula:



30

en la que R¹, R² y R³ son como se definen en el Sumario de la invención;

con un compuesto de fórmula ZYXCO₂H (compuesto de fórmula (22)), en la que X, Y y Z son como se definen en el Sumario de la invención.

Utilidad, experimentación y administración

Utilidad general

Los compuestos de fórmula I y II son eficaces en el tratamiento de enfermedades que responden a la administración de antagonistas del receptor de adenosina A_{2B}. Dichas enfermedades comprenden de manera no limitativa por lo menos una de entre diarrea, aterosclerosis, restenosis, retinopatía diabética, cáncer, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, lesión cerebral traumática y reacciones de hipersensibilidad de tipo I, incluyendo, asma, eccema atópico y fiebre del heno.

Experimentación

La experimentación de la actividad se realiza tal como se describe en las patentes y solicitudes de patentes mencionadas anteriormente, y en los ejemplos siguientes, y mediante procedimientos evidentes para un experto en la materia.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de fórmula I se administran normalmente en forma de composiciones farmacéuticas. La presente invención proporciona por lo tanto composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo, 1 o más de los compuestos de fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma uno o más excipientes, vehículos, farmacéuticamente aceptables incluyendo diluyentes y cargas sólidas inertes, diluyentes, incluyendo una solución acuosa estéril y varios disolventes orgánicos, potenciadores de penetración, disolventes y adyuvantes. Los compuestos de fórmula I pueden administrarse solos o combinados con otros agentes terapéuticos. Dichas composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica (véase por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Filadelfia, PA 17^a Ed. (1985) y "Modern Pharmaceutics", Marcel Dekker, inc. 3^a ed. (G.S. Banker y C.P. Rhodes, eds.).

Administración

Los compuestos de fórmula I, pueden administrarse en dosis individuales o múltiples por cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes con utilidades similares, por ejemplo como se describe en las patentes y solicitudes de patentes mencionadas en la presente memoria, incluyendo por vía rectal, bucal, intranasal y transdérmica, por inyección intrarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como inhalador, o mediante un dispositivo impregnado o recubierto tal como una endoprótesis vascular, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en la arteria.

Un modo de administración es el parental, particularmente por inyección. Las formas en las que pueden incorporarse las nuevas composiciones de la presente invención para la administración por inyección incluyen suspensiones o emulsiones acuosas u oleosas con aceite de sésamo, aceite maíz, aceite de semillas de algodón o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en solución salina se utilizan también convencionalmente para inyectables, pero son menos preferidas en el contexto de la presente invención. Pueden utilizarse también etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares (y mezclas adecuadas de los mismos) derivados de ciclodextrina, y aceites vegetales. La fluidez propia puede mantenerse, por ejemplo, mediante la utilización de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante la utilización de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede ser ocasionada por varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando compuesto de fórmula I en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con otros varios ingredientes tal como se enumeró anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes requeridos procedentes de los enumerados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos para la preparación son técnicas de secado al vacío y de liofilización que proporcionan un polvo del principio activo más cualquier ingrediente adicional deseado procedente de una solución previamente estéril por filtración del mismo.

La administración oral es otra vía de administración de los compuestos de fórmula I. La administración puede ser

mediante cápsulas o comprimidos entéricos recubiertos, o similares. Al preparar las composiciones farmacéuticas que incluyen por lo menos un compuesto de fórmula I, el principio activo se diluye normalmente en un excipiente y/o se aloja dentro de dicho vehículo que puede estar en forma de cápsula, sobre, papeleta u otro recipiente. Cuando el excipiente actúa como diluyente, puede ser un elemento sólido, semisólido o líquido (como anteriormente), que actúa como vehículo, portador o medio para el principio activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma sólida o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso de compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, soluciones inyectables estériles y polvos estériles envasados.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen dextrosa, lactosa, sacarosa, sorbitol, almidones, goma de acacia, sulfato de calcio, alginatos, goma de tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polividona, celulosa, agua esterilizada, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir además: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; aceites conservantes, tales como benzoatos de metilo y de propilhidroxi; agentes edulcorantes; agentes aromatizantes.

Las composiciones de la invención pueden formularse con el fin de proporcionar una liberación rápida, prolongada o retardada del principio activo tras la administración al paciente utilizando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímero o formulaciones de fármaco con matriz polimérica. Ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las patentes US nº 3.845.770; nº 4.326.525; nº 4.902.514 y nº 5.616.345. Otra formulación para su utilización en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica (parches). Dichos parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y utilización de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es muy conocida en la técnica. Véanse, las patentes US nº 5.023.252, nº 4.992.445 y nº 5.001.139. Dichos parches pueden construirse para administración continua pulsátil o en suministro a demanda de agentes farmacéuticos.

Las composiciones se formulan preferentemente en una forma farmacéutica unitaria. La expresión "formas farmacéuticas unitarias" se refiere a las unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para pacientes humanos u otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéutico adecuado (un comprimido, cápsula, ampolla). Los compuestos de fórmula I son eficaces para un amplio intervalo de dosis y se administran generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Preferentemente, para administración oral, cada dosis unitaria contiene de 10 mg a 2 g de un compuesto de fórmula I, más preferentemente de 10 a 700 mg. y para la administración parenteral, preferentemente de 10 a 700 mg. de un compuesto de fórmula I, más preferentemente de aproximadamente 500 a 200 mg. Debe apreciarse, sin embargo, que la cantidad del compuesto de fórmula I, administrada realmente la determinará por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo la enfermedad que debe tratarse, la vía de administración seleccionada, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, peso y respuesta de cada paciente, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Para preparar las composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de prefórmula sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Al referirse a estas composiciones de prefórmula como homogéneas, se hace referencia a que el principio activo se dispersa uniformemente en toda la composición de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas farmacéuticas unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden estar recubiertas o sino compuestas para proporcionar una forma farmacéutica que proporcione la ventaja de la acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosis interno y uno de dosis externo, estando este último en forma de una envoltura sobre el anterior. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite al componente interno pasar intacto al duodeno o ser retardado en su liberación. Pueden utilizarse varios materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales numerosos ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las composiciones para inhalación o insuflado comprenden soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos, o mezclas de los mismos, y polvos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes característicamente aceptables adecuados como se describió anteriormente. Preferentemente las composiciones se administran por vía respiratoria, bucal o nasal, para efecto local o generalizado. Las composiciones en disolventes preferentemente característicamente aceptables pueden nebulizarse mediante la utilización de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente

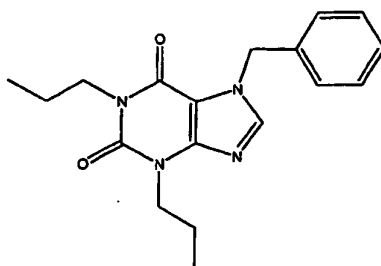
desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede estar acoplado a un lienzo de máscara facial, o a una máquina respiratoria a presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o en polvo pueden administrarse, preferentemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que suministran la formulación de manera apropiada.

Los ejemplos siguientes se proporcionan para demostrar las formas de realización preferidas de la invención. Los expertos en la materia deberían apreciar que las técnicas dadas a conocer en los ejemplos que siguen representan las técnicas descubiertas para funcionar bien en la puesta en práctica de la invención, y por tanto, puede considerarse que constituyen los modos preferidos para su puesta en práctica.

Ejemplo 1

Preparación de un compuesto de fórmula (2)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (2) en la que tanto R¹ como R² son n-propilo



A una solución de 7-bencil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (6,4 g, 26,4 mmoles), compuesto de fórmula (1), en N,N-dimetilformamida (200 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidruro sódico (2,6 g, 66 mmoles). La mezcla se agitó durante 20 minutos, a continuación se añadió yodopropano (6,5 ml, 66 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se calentó a continuación a 70°C y se agitó toda la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió en diclorometano, y se pasó a través de un tapón de gel de sílice, lavando con hexano/ acetato de etilo 1:1. Se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando 7-bencil-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (8,5 g, 98% de rendimiento), que se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación.

Preparación de un compuesto de fórmula (2), variando R¹ y R²

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 1A anterior, pero sustituyendo yodopropano por otros haluros, se preparan los compuestos de fórmula (2) siguientes:

7-bencil-1,3-dimetil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-1,3-dietil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-1,3-di(metoxietil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-1,3-di-n-butil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-1,3-diisobutil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1,3,7-tribencil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-1,3-di(feniletil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-1,3-diciclobutil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-1,3-di(pirid-4-ilmetil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-1,3-di(furan-3-ilmetil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-1,3-di(4-metoxibencil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-1,3-di(4-trifluorometilbencil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; y

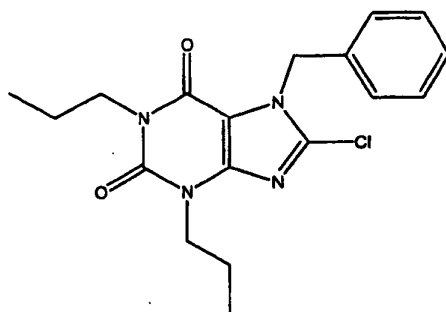
7-bencil-1,3-di(3-fluorobencil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

Ejemplo 2

5

Preparación de un compuesto de fórmula (3)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (3) en la que tanto R¹ como R² son n-propilo



10

Se combinaron 7-bencil-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, compuesto de fórmula (2), (2,0 g, 6,1 mmoles) y N-clorosuccinimida (1,0 g, 7,4 mmoles) en 100 ml de tetrahidrofurano y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se lavó la solución con agua, a continuación salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente al vacío, para proporcionar un compuesto de fórmula (3) en el que tanto R¹ como R² son n-propil-7-bencil-8-cloro-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, que se recrystalizó en acetato de etilo/hexano (1:50).

15

B. Preparación de un compuesto de fórmula (3), variando R¹ y R²

20

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 2A anterior, pero sustituyendo 7-bencil-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; por otros compuestos de fórmula (2), se preparan los compuestos de fórmula (3) siguientes:

7-bencil-8-cloro-1,3-dimetil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

25

7-bencil-8-cloro-1,3-dietil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-8-cloro-1,3-di(metoxietil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

30

7-bencil-8-cloro-1,3-di-n-butil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-8-cloro-1,3-diisobutil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

35

8-cloro-1,3,7-tribencil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-8-cloro-1,3-di(feniletal)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-8-cloro-1,3-diciclobutil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

40

7-bencil-8-cloro-1,3-di(pirid-4-ilmetil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-8-cloro-1,3-di(furan-3-ilmetil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-8-cloro-1,3-di(4-metoxibencil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

45

7-bencil-8-cloro-1,3-di(4-trifluorometilbencil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; y

7-bencil-8-cloro-1,3-di(3-fluorobencil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

50

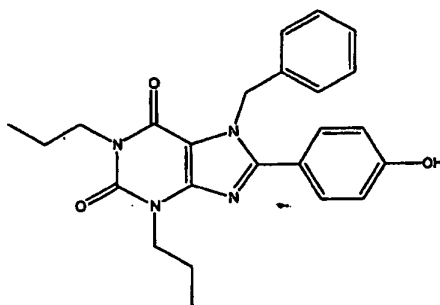
C. Preparación de un compuesto de fórmula (3), variando R¹ y R²

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 2A anterior, pero sustituyendo 7-bencil-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; por otros compuestos de fórmula (2), se prepara cualquier compuesto de fórmula (3):

Ejemplo 3

Preparación de un compuesto de fórmula (4)

- 5 A. Preparación de un compuesto de fórmula (4) en la que tanto R¹ como R² son n-propilo, X es fenilo y L es -O- (ejemplo de referencia)



- 10 7-bencil-8-cloro-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, compuesto de fórmula (3), en la que tanto R¹ como R² son n-propilo (5,0 g, 14 mmoles) y ácido 4-hidroxifenil-bórico (2,0 g, 14 mmoles) se disolvieron en 100 µl en una mezcla de tolueno/etanol (4:1) y se agitó a reflujo durante 16 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se se cromatografió el residuo en una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:4) para proporcionar un compuesto de fórmula (4) en la que tanto R¹ como R² son n-propilo, X es fenilo y L es -O- (7-bencil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona) como sólido amarillo pálido.

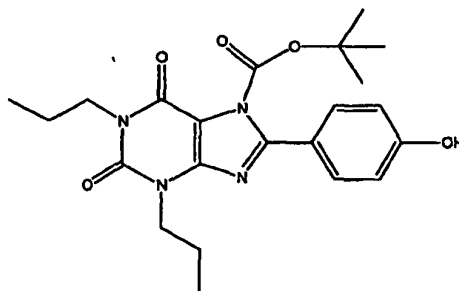
15 B. Preparación de un compuesto de fórmula (4), variando R¹, R², X y L

- 20 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 3A anterior, pero sustituyendo 7-bencil-8-cloro-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; por otros compuestos de fórmula (3), se prepara cualquier compuesto de fórmula (4).

Ejemplo 4

Preparación de un compuesto de fórmula (5)

- 25 A. Preparación de un compuesto de fórmula (5) en la que tanto R¹ como R² son n-propilo, X es fenilo y L es -O- (ejemplo de referencia)



- 30 El compuesto de fórmula (4), en la que tanto R¹ como R² son n-propilo, X es fenilo y L es -O- (7-bencil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona) (613 mg) se disolvió en metanol (50 ml), se añadió una cantidad catalítica de hidróxido de paladio, y la mezcla se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla, lavando el catalizador con metanol, y se evaporó el disolvente del filtrado a presión reducida para proporcionar 8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina.

- 35 Este producto se disolvió en metanol, se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (0,7 g, 3,2 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (1 ml), y se calentó a reflujo la mezcla durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y se cromatografió el residuo en una columna de gel de sílice, para proporcionar un compuesto de fórmula (5) 7-t-butoxicarbonil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

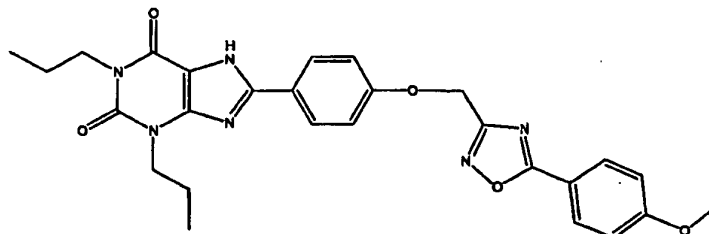
40 B. Preparación de un compuesto de fórmula (5), variando R¹, R³ y X

- 45 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 4A anterior, pero sustituyendo 7-bencil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; por otros compuestos de fórmula (4), se prepara cualquier compuesto de fórmula (5).

Ejemplo 5

Preparación de un compuesto de fórmula I

- 5 A. Preparación de un compuesto de fórmula I en la que tanto R¹ como R² son n-propilo, X es fenilo, Y es -O-CH₂- y Z es 5-(4-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo (ejemplo de referencia)



- 10 Una mezcla de 7-t-butoxicarbonil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, un compuesto de fórmula (5) (50 mg, 0,117 mmoles), 3-clorometil-5-(4-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol (26 mg, 0,117 mmoles) e hidruro sódico (10 mg, 0,234 mmoles) en N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía de preparación en capa fina, para proporcionar 8-{4-[5-(4-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi]fenil}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

15 B. Preparación de un compuesto de fórmula I, variando R¹, R², X, Y y Z

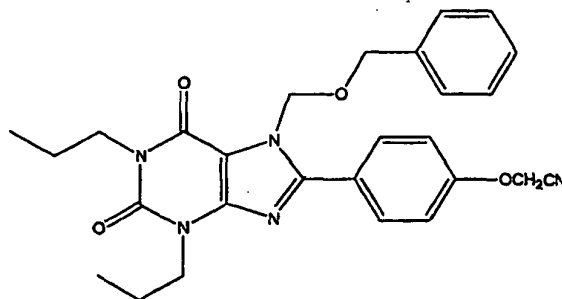
- 20 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 5A anterior, pero sustituyendo opcionalmente 7-t-butoxicarbonil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona por otros compuestos de fórmula (5), y sustituyendo opcionalmente 3-clorometil-5-(4-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol por otros compuestos de fórmula YZ, puede prepararse cualquier compuesto de fórmula I.

Ejemplo 6

Preparación de un compuesto de fórmula (7)

- 25 A. Preparación de un compuesto de fórmula (7) en la que R¹ y R² son n-propilo y X es 1,4-fenileno (ejemplo de referencia)

30



- 35 a) Una solución de 7-bencil-8-(4-benciloxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (4,39 g, 8,17 mmoles) (preparada de manera análoga a la preparación del compuesto de fórmula (5)) en cloruro de metileno-metanol (1:1) (100 ml) se agitó bajo hidrógeno con una cantidad catalítica de de 10% de Pd(OH)₂/C a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró el catalizador, se lavó con diclorometano/metanol y se evaporó el filtrado a presión reducida para proporcionar un sólido, que se lavó con cloruro de metileno para proporcionar 8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

- 40 b) Una mezcla de 8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (2,2 g, 6,7 mmoles), cloruro de terc-butildimetilsililo (2,0 g, 13,4 mmoles) e imidazol (0,91 g, 13,4 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se calentó a reflujo durante 10 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano y se pasó a través de un tapón de gel de sílice, que se lavó a continuación con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 8-(4-terc-butildimetilsililoxi)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.
- 45

c) A una solución de 8-(4-terc-butildimetilsililoxi)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (1,37 mg, 31 mmoles) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió hidruro sódico (1,6 g, 40 mmoles), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió a continuación cloruro de benciloximetilo (4,9 g, 31 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se eliminó a continuación el disolvente a presión reducida, y se disolvió el residuo en cloruro de metileno. Se lavó esta solución con salmuera, y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se cromatógrafió el residuo en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, para proporcionar 7-benciloximetil- 8-(4-terc-butildimetilsililoxi)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona en forma líquida.

d) A una solución de 7-benciloximetil- 8-(4-terc-butildimetilsililoxi)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (10,5 g, 18,7 mmoles) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió fluoruro de tetra(terc-butil)amonio (3 g), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se pasó a través de un tapón de gel de sílice, que se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida, y se lavó el residuo con diclorometano, para proporcionar 7-benciloximetil- 8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona en forma de sólido.

e) A una solución de 7-benciloximetil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (1 g, 2,2 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió t-butóxido de potasio (0,28 g, 2,4 mmoles), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió a continuación yodoacetoneitrilo (0,38 g, 2,23 mmoles) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y se disolvió el residuo en acetato de etilo y se pasó a través de un tapón de gel de sílice, para proporcionar 7-benciloximetil- 8-(4-cianometoxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, compuesto de fórmula (7).

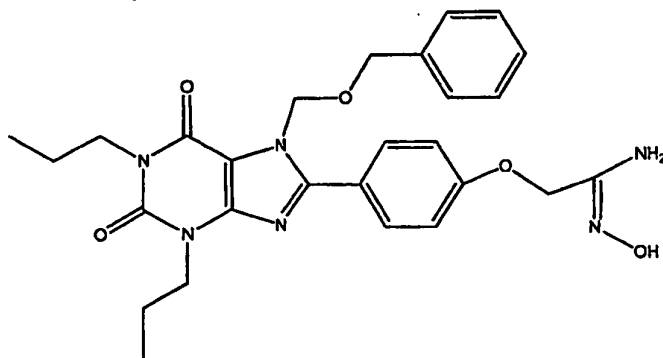
B. Preparación de un compuesto de fórmula (7), variando R^1 y R^2

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 6A anterior, pero sustituyendo la 7-bencil-8-(4-benciloxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona por otros compuestos similares, se prepararan otros compuestos de fórmula (7).

Ejemplo 7

Preparación de un compuesto de fórmula (8)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (8) en la que R^1 y R^2 son n-propilo y X es 1,4-fenileno (ejemplo de referencia)



Una solución de 7-benciloximetil-8-(4-cianometoxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (1,15 g, 2,36 mmoles) en etanol (50 ml) se agitó con etóxido sódico (0,25 mg, 3,54 mmoles) e hidrocloreuro de hidroxilamina (0,15 g, 3,54 mmoles) a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en diclorometano/metanol (50:1) y la solución se pasó a través de un tapón de gel de sílice. Se evaporó el filtrado a presión reducida para proporcionar 8-[4-(2-amino-2-(hidroxiimino)etoxi)fenil]-7-[(fenilmetoxi)metil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

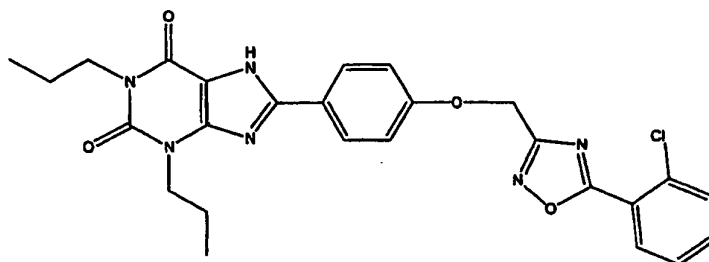
B. Preparación de un compuesto de fórmula (8), variando R^1 y R^2

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 7A anterior, pero sustituyendo 7-benciloximetil-8-(4-cianometoxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona por otros compuestos similares, se prepararan otros compuestos de fórmula (8).

Ejemplo 8 (ejemplo de referencia)

Preparación de un compuesto de fórmula I en la que R^1 y R^2 son n-propilo, R^3 es hidrógeno, X es 1,4-fenileno, Y es -

O-CH₂- y Z es 5-(2-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo

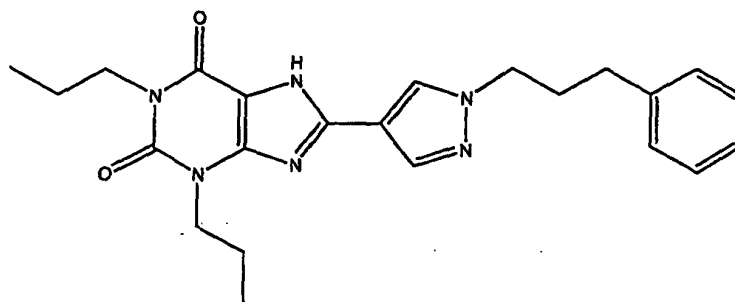


- 5 A una solución de 7-benciloximetil-8-[4-(amino(hidroxiimino)etoxi)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (50 mg) en dioxano (3 ml) se le añadió carbonato potásico (0,5 g), seguido de cloruro de 2-clorobenzoilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, a continuación se filtraron los sólidos. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y el residuo se disolvió en xileno. La solución se calentó a 145°C durante la noche, a continuación se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatógrafió en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, para proporcionar 8-[4-[5-(2-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi]fenil]-1,3-dipropil-1,3-dihidropurina-2,6-diona.

Ejemplo 9

Preparación de un compuesto de fórmula I

- 15 Preparación de un compuesto de fórmula I en la que R¹ y R² son n-propilo, X es 1,4-pirazoleno, R³ es hidrógeno, Y es propileno y Z es fenilo



- 20 a) Preparación de un compuesto de fórmula (22) en la que Z es 1,4-pirazoleno, Y es propileno y X es fenilo

A una solución de 4-pirazol carboxilato de etilo (3,57 mmoles) en acetona (30 ml) se le añadió carbonato potásico (35,7 mmoles) y 1-bromo-3-fenilpropano (3,57 mmoles). La suspensión se calentó a reflujo durante la noche, tras lo cual el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua, se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el filtrado a presión reducida para proporcionar un aceite, que se purificó por TLC de preparación, para proporcionar 1-(3-fenilpropil)pirazol-4-carboxilato de etilo.

30 El éster se disolvió a continuación en metanol (30 ml) y se añadió hidróxido potásico (1,5 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas bajo nitrógeno, a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se dividió entre cloruro de metileno y agua. Se separó la capa acuosa y se acidificó a pH 1 a 2 con ácido clorhídrico 6 N, a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separó a presión reducida, para proporcionar ácido 1-(3-fenilpropil)pirazol-4-carboxílico.

35 b) A una solución de ácido 1-(3-fenilpropil)pirazol-4-carboxílico (300 mg, 1,30 mmoles) en N,N-dimetilformamida (7 ml) se añadió hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (300 mg). La suspensión se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvió todo el sólido, a continuación se añadió 5,6-diamino-1,3-dipropil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (450 mg), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió a continuación hidróxido sódico 2 N (10 ml), y se calentó la suspensión a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en agua con hielo y se acidificó a pH 2 a 3. La mezcla se dividió entre agua y acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo y algún material sólido se lavó con agua, y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disgregó con agua, dando el producto puro, 8-[1-(3-fenilpropil)pirazol-4-il]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

- 45 B. Preparación de un compuesto de fórmula I en la que R¹ y R² son n-propilo, variando Y y Z

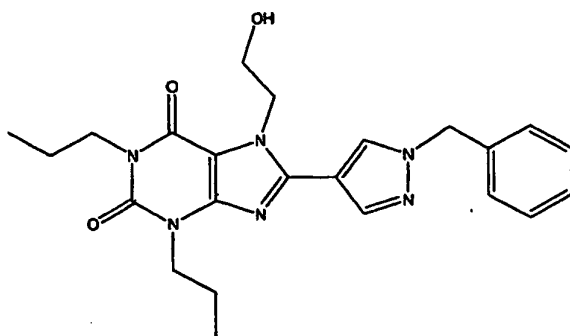
Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 9A anterior, pero sustituyendo 1-bromo-3-fenilpropano por bromuro de fenilo, se preparó: 8-(1-bencilpirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

- 5 Del mismo modo se prepararon 8-{1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona y 8-[1-(3-ciclohexilpropil)pirazol-4-il]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

Ejemplo 10

- 10 Preparación de un compuesto de fórmula I

A. Preparación de un compuesto de fórmula I en la que R¹ y R² son n-propilo, X es 1,4-pirazoleno, R³ es 2-hidroxiethyl, Y es metileno y Z es fenilo



- 15 A una solución de 8-(1-bencilpirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (0,51 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadió carbonato potásico (5,1 mmoles) y 2-bromoetanol (5,1 mmoles). Se calentó la suspensión a 70°C durante la noche, se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por TLC de preparación, dando 7-(2-hidroxiethyl)- 8-(1-bencilpirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona pura.

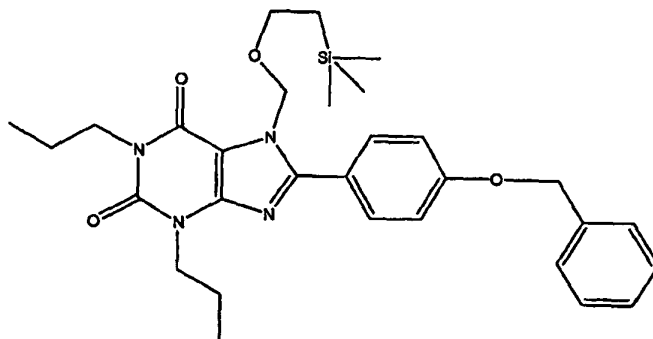
B. Preparación de un compuesto de fórmula I en la que R¹ y R² son n-propilo, variando Y y Z

- 25 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 10A anterior, pero sustituyendo 2-bromoetanol por otros compuestos de fórmula R³LG, se preparó el compuesto siguiente:
7-alil- 8-(1-bencilpirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

Ejemplo 11

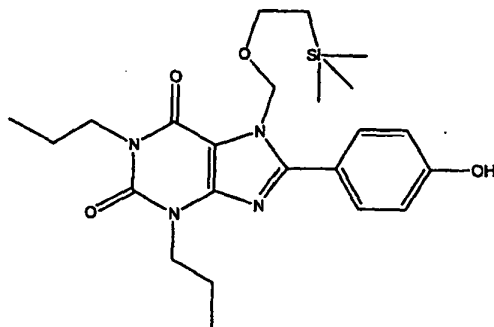
- 30 Preparación de un compuesto de fórmula I

A. Preparación de un compuesto de fórmula I en la que R¹ y R² son n-propilo, R³ es hidrógeno, X es 1,4-fenileno, Y es -O(CH₂)- y Z es 5-(2-metoxifenil)-1,2,4]oxadiazol-3-ilo (ejemplo de referencia)



- 35 a) A una solución de 8-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (3,8 g, 9,08 mmoles) en dimetil-formamida anhidra (100 ml) se le añadió carbonato potásico (6,27 g, 45,4 mmoles), seguido de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (3,21 ml, 18 mmoles) y la mezcla se agitó a 70°C durante 72 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 30%/hexanos, para proporcionar 3,7 g de 7-[(2-trimetilsilil)etoximetil]-8-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

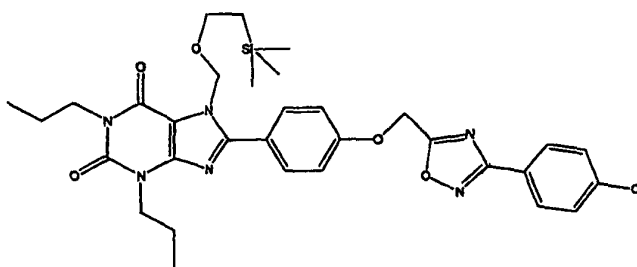
b)



5 Se disolvió 7-[(2-trimetilsilil)etoximetil]-8-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (1,74 g, 3,17 mmoles) en metanol (100 ml) y se añadió catalizador de Pearlmann (1,0 g). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una presión positiva de hidrógeno durante 16 horas. La suspensión se filtró a través de Celite, se lavó varias veces con cloruro de metileno:metanol 50:50 y se evaporó el filtrado para proporcionar 7-[(2-trimetilsilil) etoximetil]-8-[4-hidroxifenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (1,2 g) en forma de un sólido blanco.

10

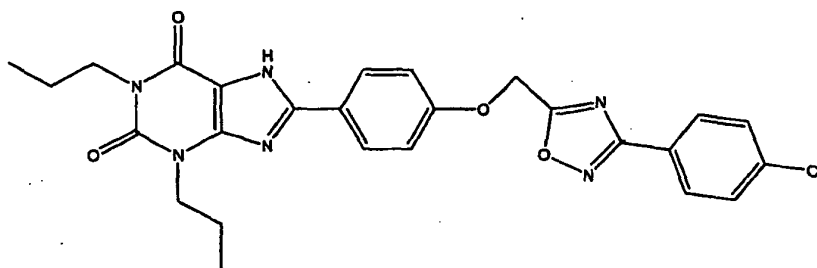
c)



15 Se disolvió 7-[(2-trimetilsilil)etoximetil]-8-[4-hidroxifenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (50 mg, 0,1 mmoles) en acetona (2,5 ml) a la que se añadió carbonato potásico (0,5 g), seguido de 5-clorometil-3-[(4-cloro)fenil]oxadiazol (25 mg, 0,1 mmoles) y la mezcla se agitó a 60°C durante 16 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en capa fina de preparación, eluyendo con EtOAc al 30%/hexanos, para proporcionar 7-[(2-trimetilsilil)etoximetil]-8-[4-[(3-(4-clorofenil)(1,2,4-oxodiazol-5-il)]metoxi)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (50 mg).

20

d)



25 Se disolvió 7-(2-trimethylsilyl)etoximetil-8-[4-[(3-(4-clorofenil)(1,2,4-oxodiazol-5-il)]metoxi]fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona en etanol (2 ml), al que se añadió HCl 1 M (0,5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. El residuo blanco resultante se recogió evaporando el disolvente a presión reducida y lavando el residuo con etanol (3 x 2 ml) para proporcionar 8-[4-[(3-(4-clorofenil)(1,2,4-oxodiazol-5-il)]metoxi]fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona pura.

30

B. Preparación de un compuesto de fórmula I en la que R¹ y R² son n-propilo, variando X, Y y Z

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 11A anterior, pero sustituyendo 5-clorometil-3-[(4-cloro)fenil]oxadiazol por compuestos similares, se prepararon los compuestos de fórmula I siguientes:

35

8-(1-[[5-(2-metoxifenil)(1,2,4-oxodiazol-3-il)]metil]pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-2,6-diona;

N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-trihidropurin-8-il)pirazolil]acetamida;

8-(1-[[3-(4-metilfenil)(1,2,4-oxodiazol-5-il)]metil]pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-2,6-diona;

8-{1-[2-(1,3-dioxoindolin-2-il)]etil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-2,6-diona;

2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-trihidropurin-8-il)pirazolil]-N-(2-clorofenil)acetamida;

2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-trihidropurin-8-il)pirazolil]-N-fenilacetamida;

1,3-dipropil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurin-2,6-diona;

8-{1-[(2-metilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-2,6-diona;

8-{1-[(3-metilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-(1-[[2-(trifluorometil)fenilmetil]pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurin-2,6-diona;

8-{1-[(4-metilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-2,6-diona;

8-{1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-2,6-diona;

8-{1-[(2-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-2,6-diona;

8-{1-[(3-metoxifenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-2,6-diona;

8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-2,6-diona;

8-{1-[(3-clorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurin-2,6-diona;

8-{1-[(2-clorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-(1-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurin-2,6-diona;

8-{1-[(4-clorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-2,6-diona;

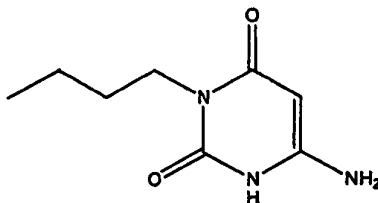
8-{1-[(4-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-2,6-diona; y

8-{1-[(2-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-2,6-diona.

Ejemplo 12

Preparación de un compuesto de fórmula (24)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (24) en la que R¹ es n-butilo



Se calentó a reflujo durante 4 horas una mezcla de 6-aminouracilo (5 g, 10 mmoles), hexametildisilazano (40 ml) y sulfato amónico (260 mg, 1,97 mmoles). Se eliminó HMDS en exceso a presión reducida para proporcionar el derivado trimetilsililado de aminouracilo.

El producto se combinó con 1-yodobutano (10 ml) y se calentó en un baño de aceite a 130°C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 0°C y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, para proporcionar 6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona, compuesto de fórmula (24), que se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación.

B. Preparación de otros compuestos de fórmula (24)

5 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 12A anterior, pero sustituyendo 1-yodobutano por otros haluros de fórmula R¹Hal, se prepararon los compuestos de fórmula (24) siguientes:

6-amino-3-etil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

10 6-amino-3-n-propil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-3-(2-metilpropil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

15 6-amino-3-bencil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona; y

6-amino-3-etinil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona.

20 C. Preparación de otros compuestos de fórmula (24)

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 12A anterior, pero sustituyendo 1-yodobutano por otros haluros de fórmula R¹Hal, se preparan los compuestos de fórmula (24) siguientes:

25 6-amino-3-metil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-3-isopropil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-3-n-pentil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

30 6-amino-3-propilpentil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-3-(2-feniletíl)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

35 6-amino-3-(2-metoxietil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-3-(3-hidroxipropil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-3-(4-fluorobutil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

40 6-amino-3-(2-etilcarboxietil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-3-etenil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

45 6-amino-3-ciclopentil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-3-(3-hidroxiciclopentil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-3-ciclohexil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

50 6-amino-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-3-fenil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

55 6-amino-3-(pirid-3-il)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-3-(pirid-3-ilmetil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-3-(tetrahidrofuran-3-il)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona; y

60 6-amino-3-(piperidin-4-il)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona.

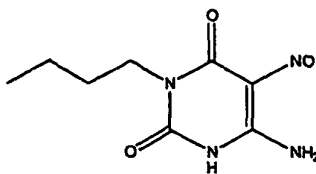
D. Preparación de otros compuestos de fórmula (24)

65 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 12A anterior, pero sustituyendo 1-yodobutano por otros haluros de fórmula R¹Hal, se preparan otros compuestos de fórmula (24).

Ejemplo 13

Preparación de un compuesto de fórmula (23)

- 5 A. Preparación de un compuesto de fórmula (23) en la que R¹ es n-butilo



- 10 Se calentó a 70°C una mezcla de 6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona (4,0 g, 21,8 mmoles) y ácido acético acuoso (120 ml) hasta alcanzar la completa disolución, y la solución se enfrió a 30°C. Se añadió nitrito sódico (3 g) en pequeñas porciones en agitación, formándose un precipitado naranja. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó a presión reducida, para proporcionar 5-nitroso-6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona, que se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación.

- 15 B. Preparación de otros compuestos de fórmula (23)

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 13A anterior, pero sustituyendo 6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona por otros haluros de fórmula (24), se prepararon otros compuestos de fórmula (23):

- 20 5-nitroso-6-amino-3-etil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-n-propil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

- 25 5-nitroso-6-amino-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-(2-metilpropil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-bencil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona; y

- 30 5-nitroso-6-amino-3-etinil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona.

C. Preparación de otros compuestos de fórmula (23)

- 35 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 13A anterior, pero sustituyendo 6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (24), se prepararon otros compuestos de fórmula (23):

5-nitroso-6-amino-3-metil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

- 40 5-nitroso-6-amino-3-isopropil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-n-pentil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-propilpentil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

- 45 5-nitroso-6-amino-3-(2-feniletíl)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-(2-metoxietíl)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

- 50 5-nitroso-6-amino-3-(3-hidroxiopropil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-(4-fluorobutil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-(2-etilcarboxietíl)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona.

- 55 5-nitroso-6-amino-3-etenil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-ciclopentil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

- 60 5-nitroso-6-amino-3-(3-hidroxiciclopentil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

5-nitroso- 6-amino-3-ciclohexil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

5-nitroso- 6-amino-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

5 5-nitroso- 6-amino-3-fenil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

5-nitroso- 6-amino-3-(pirid-3-il)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

10 5-nitroso- 6-amino-3-(pirid-3-ilmetil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

5-nitroso- 6-amino-3-(tetrahidrofuran-3-il)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona; y

5-nitroso- 6-amino-3-(piperidin-4-il)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona.

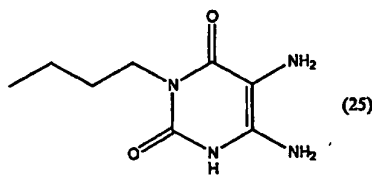
15 D. Preparación de otros compuestos de fórmula (23)

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 13A anterior, pero sustituyendo 6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (24), se preparan otros compuestos de fórmula (23).

20 **Ejemplo 14**

Preparación de un compuesto de fórmula (25)

25 A. Preparación de un compuesto de fórmula (25) en la que R¹ es n-butilo



30 Se calentó a 70°C una mezcla de 5-nitroso-6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona (2,1 g, 10 mmoles) y amoniaco acuoso (50 ml) hasta alcanzar la completa disolución. Se añadió a continuación hidrosulfito sódico (7 g) en pequeñas porciones hasta que la solución resultó transparente e incolora. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida hasta que aparecieron cristales y a continuación se enfrió a 0°C. El precipitado se filtró y se lavó con agua fría para proporcionar 5,6-diamino-3-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona, compuesto de fórmula (25), que se utilizó en la reacción siguiente sin más purificación.

35 B. Preparación de otros compuestos de fórmula (25)

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 14A anterior, pero sustituyendo la 5-nitroso-6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (23), se prepararon otros compuestos de fórmula (25):

40 5,6-diamino-3-etil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

5,6-diamino-3-n-propil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

45 5,6-diamino-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

5,6-diamino-3-(2-metilpropil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

5,6-diamino-3-bencil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona; y

50 5,6-diamino-3-etinil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona.

C. Preparación de otros compuestos de fórmula (25)

55 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 14A anterior, pero sustituyendo 5-nitroso-6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (23), se prepararon otros compuestos de fórmula (25):

5,6-diamino-3-metil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

60 5,6-diamino-3-isopropil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

- 5,6-diamino-3-n-pentil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-3-propilpentil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5 5,6-diamino-3-(2-feniletil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-3-(2-metoxietil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-3-(3-hidroxipropil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 10 5,6-diamino-3-(4-fluorobutil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-3-(2-etilcarboxietil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona.
- 15 5,6-diamino-3-etenil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-3-ciclopentil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-3-(3-hidroxiciclopentil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 20 5,6-diamino-3-ciclohexil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 25 5,6-diamino-3-fenil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-3-(pirid-3-il)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-3-(pirid-3-ilmetil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 30 5,6-diamino-3-(tetrahidrofuran-3-il)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona; y
- 5,6-diamino-3-(piperidin-4-il)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona.

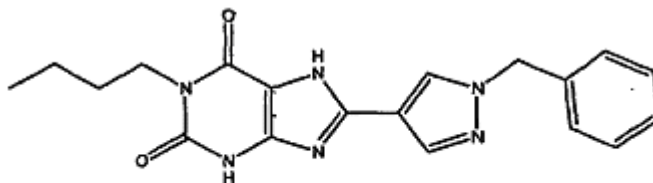
35 D. Preparación de otros compuestos de fórmula (25)

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 14A anterior, pero sustituyendo 5-nitroso-6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (23), se preparan otros compuestos de fórmula (25).

40 **Ejemplo 15**

Preparación de un compuesto de fórmula I

- 45 A. Preparación de un compuesto de fórmula I en la que R¹ es n-butilo, R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno, X es 1,4-pirazoleno, Y es metileno y Z es fenilo



Fórmula I

- 50 A una mezcla de 5,6-diamino-3-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona (1,2 g, 6 mmoles) y ácido 1-bencilpirazol-4-carboxílico (1,2 g, 6 mmoles) en metanol (30 ml) se le añadió hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,16 g, 6 mmoles). Precipitó un sólido amarillo brillante. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, y se filtró el sólido, se lavó con metanol y se secó a presión reducida. Se combinó el producto con hexametildisilazano (50 ml) y sulfato amónico (18 mg) y se calentó a 130°C durante 48 horas. Se eliminó a continuación el disolvente a presión reducida, y se disgregó el residuo con metanol/agua (1:1), para proporcionar 1-butil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, compuesto de fórmula I.
- 55

B. Preparación de otros compuestos de fórmula I

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 15A anterior, pero sustituyendo 5,6-diamino-3-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (25), se prepararon los compuestos siguientes de fórmula I:

- 5
1-butil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 10
1-butil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-propil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-butil-8-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 15
1-butil-8-(1-[[3-fluorofenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-butil-8-[1-feniletil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 20
1-(2-metilpropil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-propil-8-(1-[[3-fluorofenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-propil-8-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 25
1-propil-8-[1-(feniletil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 8-(1-[[5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metil]pirazol-4-il)-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-propil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 30
1-etil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 8-(1-[[5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metil]pirazol-4-il)-1-butil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 35
1-etil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-ciclopropilmetil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-(2-metilpropil)-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 40
1-etinil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-etinil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 45
1-bencil-(8-pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-bencil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 50
1-(2-metilpropil)-8-(1-[[3-fluorofenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-(2-metilpropil)-8-(1-[[3-fluorometilfenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; y
- 8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

55 C. Preparación de otros compuestos de fórmula I

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 15A anterior, pero sustituyendo opcionalmente 5,6-diamino-3-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (25), y sustituyendo opcionalmente el ácido 1-benzopirazol-4-carboxílico por otros compuestos de fórmula (22), se preparan los compuestos siguientes de fórmula I:

- 60
1-metil-8-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-isopropil-8-(1-[[3-(trifluorofenil)metil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 65
1-n-pentil-8-(1-[[3-clorofenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-(3-propilpentil)-8-(1-[[3-(trifluorofenil)metil]pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-(2-feniletíl)-8-(1-{bencil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-(2-metoxietíl)-8-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-(3-hidroxipropil)-8-(1-[[3-(fluorofenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-(4-fluorobutil)-8-(1-[[3-(fluorofenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-(2-etilcarboxietíl)-8-(1-[[3-(fluorofenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-etenil-8-(1-[[3-(fluorofenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-ciclopentil-8-(1-[[3-(fluorofenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-(3-hidroxiciclopentil)-8-(1-[[3-(fluorofenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-ciclohexil-8-(1-[[3-(fluorofenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-ciclopropilmetil-8-(1-[[3-(fluorofenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-fenil-8-(1-[[3-(fluorofenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-(pirid-3-il)-8-(1-[[3-(fluorofenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-(pirid-3-ilmetil)-8-(1-[[3-(fluorofenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-(tetrahidrofuran-3-il)-8-(1-[[3-(fluorofenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; y

1-(piperidin-4-il)-8-(1-[[3-(fluorofenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

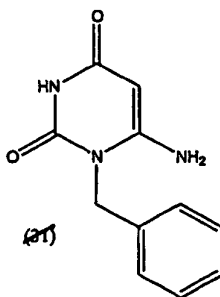
D. Preparación de otros compuestos de fórmula I

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 15A anterior, pero sustituyendo opcionalmente 5,6-diamino-3-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (25), y sustituyendo opcionalmente el ácido 1-bencilpirazol-4-carboxílico por otros compuestos de fórmula (22), se preparan otros compuestos siguientes de fórmula I.

Ejemplo 16

Preparación de un compuesto de fórmula (31)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (31) en la que R² es bencilo



Se preparó una solución de etóxido sódico a partir de sodio (1,53 g, 67 mmoles) y etanol anhidro (75 ml). A esta solución se le añadió bencil urea (5,0 g, 33 mmoles) y cianoacetato de etilo (3,77 g, 33 mmoles). Esta mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 10 horas, se enfrió y el precipitado se filtró y se lavó con etanol. El precipitado se disolvió en agua, y el pH se ajustó entre 5 y 6 con ácido clorhídrico. El material sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, para proporcionar 6-amino-1-bencil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona, compuesto de fórmula (31), que se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación.

B. Preparación de otros compuestos de fórmula (31)

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 16A anterior, pero sustituyendo bencil urea por otros compuestos de fórmula (30), se prepararon los compuestos siguientes de fórmula (31):

- 5 6-amino-1-metil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
 6-amino-1-n-propil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
 10 6-amino-1-n-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona; y
 6-amino-1-isobutil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona.

C. Preparación de otros compuestos de fórmula (31)

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 16A anterior, pero sustituyendo bencil urea por otros compuestos de fórmula (30), se prepararon los compuestos siguientes de fórmula (31):

- 20 6-amino-1-metil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
 6-amino-1-isopropil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
 6-amino-1-n-pentil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
 25 6-amino-propilpentil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
 6-amino-1-(2-feniletíl)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
 6-amino-1-(2-metoxietíl)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
 30 6-amino-1-(3-hidroxiopropil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
 6-amino-1-(4-fluorobutil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
 35 6-amino-1-(2-etilcarboxietíl)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
 6-amino-1-etenil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
 6-amino-1-ciclopentil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
 40 6-amino-1-(3-hidroxíciclopentil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
 6-amino-1-ciclohexil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
 45 6-amino-1-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
 6-amino-1-fenil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
 6-amino-1-(pirid-3-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;
 50 6-amino-1-(pirid-3-ilmetil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;
 6-amino-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y
 55 6-amino-1-(piperidin-4-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

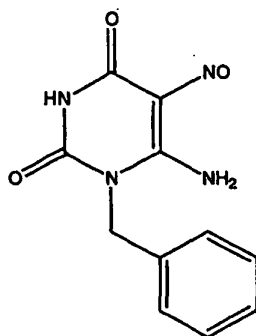
D. Preparación de otros compuestos de fórmula (31)

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 16A anterior, pero sustituyendo bencil urea por otros compuestos de fórmula (30), se prepararon otros compuestos de fórmula (31).

60 **Ejemplo 17**

Preparación de un compuesto de fórmula (23)

- 65 A. Preparación de un compuesto de fórmula (23) en la que R² es bencilo



5 A una solución de 6-amino-1-bencil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona (2,0 g, 9,2 mmoles) en una mezcla de 15 ml de N,N-dimetilformamida y 5 ml de agua a 90°C se le añadió nitrito sódico (1,27 g, 69 mmoles). A esta mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico concentrado hasta que cesó el oscurecimiento de color, y la mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora. Se eliminó el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en agua y se añadió ácido clorhídrico concentrado para producir un pH de 4,0. Se filtró el precipitado, se lavó con agua, y se secó a presión reducida, para proporcionar 6-amino-5-nitroso-1-bencil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona, compuesto de fórmula (23).

B. Preparación de otros compuestos de fórmula (23)

15 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 17A anterior, pero sustituyendo 6-amino-1-bencil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona, por otros compuestos de fórmula (31), se prepararon otros compuestos de fórmula (23):

6-amino-5-nitroso-1-metil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

20 6-amino-5-nitroso-1-n-propil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-n-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona; y

6-amino-5-nitroso-1-isobutil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona.

25 C. Preparación de otros compuestos de fórmula (23)

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 17A anterior, pero sustituyendo 6-amino-1-bencil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona, por otros compuestos de fórmula (31), se prepararon otros compuestos de fórmula (23):

30 6-amino-5-nitroso-1-metil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-isopropil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

35 6-amino-5-nitroso-1-n-pentil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-propilpentil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-(2-feniletíl)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

40 6-amino-5-nitroso-1-(2-metoxietíl)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-(3-hidroxipropil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

45 6-amino-5-nitroso-1-(4-fluorobutil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-(2-etilcarboxietíl)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-etenil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

50 6-amino-5-nitroso-1-ciclopentil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-(3-hidroxiciclopentil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-ciclohexil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-fenil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

5

6-amino-5-nitroso-1-(pirid-3-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-(pirid-3-ilmetil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

10 6-amino-5-nitroso-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y
6-amino-5-nitroso-1-(piperidin-4-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

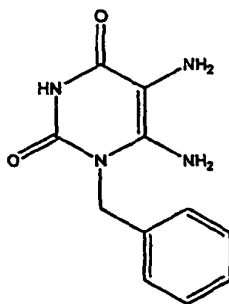
D. Preparación de otros compuestos de fórmula (23)

15 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 17A anterior, pero sustituyendo 6-amino-1-bencil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona, por otros compuestos de fórmula (31), se preparan otros compuestos de fórmula (23).

Ejemplo 18

20 Preparación de un compuesto de fórmula (21)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (21) en la que R² es bencilo



25

A una solución de 6-amino-5-nitroso-1-bencil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona (1,15 g, 4,7 mmoles) en amoniaco acuoso al 12,5% (40 ml) a 70°C se le añadió hidrosulfito sódico (2,44 g, 14 mmoles) en porciones durante 15 minutos. Al enfriar la mezcla de reacción en un baño con hielo precipitó el producto. Se filtró, se lavó con agua, y se secó a presión reducida, para proporcionar 5,6-diamino-1-bencil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona, compuesto de fórmula (21).

30

B. Preparación de otros compuestos de fórmula (21)

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 18A anterior, pero sustituyendo 6-amino-5-nitroso-1-bencil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona, por otros compuestos de fórmula (23), se prepararon otros compuestos de fórmula (21):

35

5,6-diamino-1-metil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

5,6-diamino-1-n-propil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

40

5,6-diamino-1-n-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona; y

5,6-diamino-1-isobutil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona.

45 C. Preparación de otros compuestos de fórmula (21)

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 18A anterior, pero sustituyendo 6-amino-5-nitroso-1-bencil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona, por otros compuestos de fórmula (23), se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (21):

50

5,6-diamino-1-metil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

5,6-diamino-1-isopropil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

55 5,6-diamino-1-n-pentil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

- 5,6-diamino-1-propilpentil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-1-(2-feniletíl)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-1-(2-metoxietíl)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-1-(3-hidroxipropil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-1-(4-fluorobutil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-1-(2-etilcarboxietíl)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-1-etenil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-1-ciclopentil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-1-(3-hidroxiciclopentil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-1-ciclohexil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-1-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-1-fenil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;
- 5,6-diamino-1-(pirid-3-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;
- 5,6-diamino-1-(pirid-3-ilmetil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;
- 5,6-diamino-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y
- 5,6-diamino-1-(piperidin-4-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

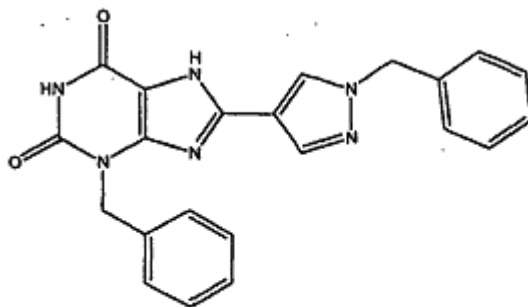
D. Preparación de otros compuestos de fórmula (21)

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 18A anterior, pero sustituyendo 6-amino-5-nitroso-1-bencil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona, por otros compuestos de fórmula (23), se preparan otros compuestos de fórmula (21).

Ejemplo 19

Preparación de un compuesto de fórmula I

A. Preparación de un compuesto de fórmula I en la que R¹ es hidrógeno, R² es bencilo, R³ es hidrógeno, X es 1,4-pirazoleno, Y es metileno y Z es fenilo



Fórmula I

Una mezcla de 5,6-diamino-1-bencil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona (200 mg, 0,8 mmoles) y ácido 1-bencilpirazol-4-carboxílico (202 mg, 1 mmol) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (191 mg, 1 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida y se agitó durante 16 horas. Se eliminó a continuación el disolvente a presión reducida, y se disolvió el residuo en hexametildisilazano (HMDS). A esta solución se le añadió sulfato amónico, y la mezcla se calentó a 125°C durante 80 horas. Se eliminó el HMDS en exceso a presión reducida, y el residuo se

puso en suspensión con una mezcla de metanol y agua 1:1. Se filtró el sólido, se lavó con metanol y agua 1:1, y se secó a presión reducida para proporcionar 3-bencil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, compuesto de fórmula I.

- 5 B. Preparación de un compuesto de fórmula I en la que R¹ es hidrógeno, R³ es hidrógeno, X es 1,4-pirazoleno, Y es metileno y Z es fenilo, variando R²

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 18A anterior, pero sustituyendo 5,6-diamino-1-bencil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (21), se prepararon los compuestos siguientes de fórmula I:

- 10 3-n-propil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 3-isobutil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 15 3-bencil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 3-n-butil-8-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 20 3-(2-metilpropil)-8-(1-[[3-fluorofenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; y
 3-metil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

- 25 C. Preparación de un compuesto de fórmula I en la que R¹ es hidrógeno, variando R², R³ es hidrógeno, X es 1,4-pirazoleno, Y es metileno y Z es fenilo

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 19A anterior, pero sustituyendo 5,6-diamino-1-bencil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (21), y opcionalmente sustituyendo ácido 1-bencilpirazol-4-carboxílico por otros compuestos de fórmula (22), se prepararon los compuestos siguientes de fórmula I:

- 30 3-metil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 3-isopropil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 35 3-n-pentil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 3-(1-propilpentil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 40 3-(2-feniletil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 3-(2-metoxietil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 3-(3-hidroxipropil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 45 3-(4-fluorobutil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 3-(2-etilcarboxietil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 50 3-etenil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 3-ciclopentil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 3-(3-hidroxiciclopentil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 55 3-ciclohexil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 3-ciclopropilmetil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 3-fenil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 60 3-(pirid-3-il)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 3-(pirid-3-ilmetil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 65 3-(tetrahidrofuran-3-il)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; y

3-(piperidin-4-il)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

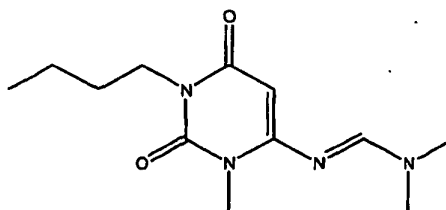
D. Preparación de un compuesto de fórmula I en la que R¹ es hidrógeno, variando R², R³ es hidrógeno, X es 1,4-pirazoleno, Y es metileno y Z es fenilo

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 19A anterior, pero sustituyendo 5,6-diamino-1-bencil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (21), y opcionalmente sustituyendo ácido 1-bencilpirazol-4-carboxílico por otros compuestos de fórmula (22), se preparan otros compuestos de fórmula I.

Ejemplo 20

Preparación de un compuesto de fórmula (33)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (33) en la que R¹ es n-butilo y R² es metilo



Una suspensión de 6-amino-1-metil uracilo (3,0 mg) en dimetilacetato de N,N-dimetilformamida anhidro (10 ml) y N,N-dimetilacetamida (50 ml) se calentó a 40°C hasta que se observó la desaparición del material de partida (60 min). Se añadieron a continuación carbonato potásico (10 g) y bromuro de n-butilo (7,8 g) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se evaporaron los disolventes y el producto de fórmula (33), 6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-3-butil-1-metil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona, se utilizó como tal para la reacción siguiente.

B. Preparación de compuestos de fórmula (33), variando R¹ y R²

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 20A anterior, pero sustituyendo 6-amino-1-metiluracilo por otros compuestos de fórmula (31), y opcionalmente sustituyendo bromuro de n-butilo por otros haluros alcalinos, se prepararon los compuestos siguientes de fórmula (33):

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1,3-dipropil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1,3-dibutil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1,3-dimetil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1,3-dietil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-metil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-metil-3-etil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-metil-3-propil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-etil-3-prop-2-inil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-etil-3-propil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-metil-3-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-metil-3-sec-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-metil-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-etil-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-etil-3-sec-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona; y

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1,3-sec-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona.

C. Preparación de compuestos de fórmula (33), variando R¹ y R²

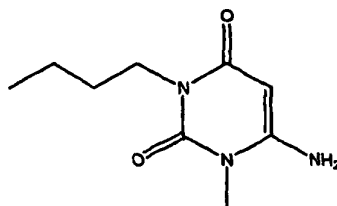
- 5 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 20A anterior, pero sustituyendo 6-amino-1-metiluracilo por otros compuestos de fórmula (31), y opcionalmente sustituyendo bromuro de n-butilo por otros haluros alcalinos, se preparan los compuestos de fórmula (33).

Ejemplo 21

10

Preparación de un compuesto de fórmula (34)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (34) en la que R¹ es n-butilo y R² es metilo



15

La 6-[(1E)-1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-3-butil-1-metil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona (4,0 g) obtenida en el Ejemplo 20A se puso en suspensión en metanol. A esta suspensión se le añadió hidróxido amónico acuoso, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Una vez se dejó de observar el material de partida, se eliminaron los disolventes a presión reducida, se puso en suspensión el residuo en agua, y se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar 6-amino-3-butil-1-metil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona, que se utilizó como tal en la reacción siguiente.

20

B. Preparación de compuestos de fórmula (34), variando R¹ y R²

25

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 21A anterior, pero sustituyendo 6-[(1E)-1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-3-butil-1-metil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (33), se prepararon los compuestos siguientes de fórmula (34):

30

6-amino-1,3-dipropil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-1,3-dibutil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

35

6-amino-1,3-dimetil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-1,3-dietil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-1-metil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

40

6-amino-1-metil-3-etil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-1-metil-3-propil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

45

6-amino-1-etil-3-(prop-2-ynil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-1-etil-3-propil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-1-metil-3-sec-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

50

6-amino-1-metil-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

6-amino-1-etil-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona;

55

6-amino-1-etil-3-sec-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona; y

6-amino-1,3-sec-butil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona.

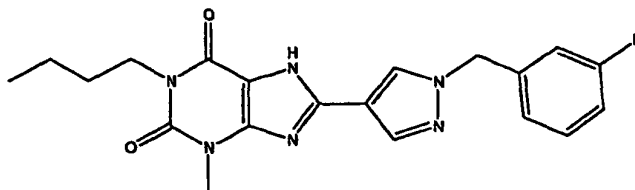
C. Preparación de compuestos de fórmula (34), variando R¹ y R²

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 21A anterior, pero sustituyendo 6-[(1E).1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-3-butil-1-metil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (33), se preparan los compuestos siguientes de fórmula (34).

5 Ejemplo 22

Preparación de un compuesto de fórmula I

10 A. Preparación de un compuesto de fórmula I en la que R¹ es n-butilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno, X es 1,4-pirazoleno, Y es metileno y Z es 3-fluorofenilo



15 El compuesto de fórmula (34) se convierte a continuación en un compuesto de fórmula I de la misma manera que la mostrada para la conversión de un compuesto de fórmula (24) en los ejemplos 12, 13, 14 y 15. Es decir, la reacción con nitrito sódico a un derivado 5-nitroso-6-amino, que se reduce a un derivado 5,6-amino, que a su vez se hace reaccionar con un ácido carboxílico de fórmula Z-Y-X-CO₂H sustituido de manera apropiada para proporcionar un compuesto de fórmula I. De esta manera, se prepararon los compuestos siguientes:

20 1-butil-3-metil-8-{1[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-{1[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

25 1,3-dipropil-8-[1-fenilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-[1,3-dimetilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-[1-etil-3-metilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

30 1,3-dibutil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1,3-dibutil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

35 1,3-dipropil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-metil-3-sec-butil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1,3-dimetil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

40 1,3-dietil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

3-metil-1-propil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

45 3-etil-1-(prop-2-inil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

3-etil-1-propil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-sec-butil-3-metil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

50 1-ciclopropilmetil-3-metil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

3-etil-1-propil-8-{1[(3-fluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-{1[(2-metoxifenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

55 3-etil-1-propil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-ciclopropilmetil-3-etil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

- 2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-trihidropurina-8-il))pirazolil]-2-fenilacetato de etilo;
- 1-ciclopropilmetil-3-metil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 5 3-metil-1-propil-8-{1[(3-fluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 3-metil-1-propil-8-{1[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 10 1-ciclopropilmetil-3-metil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-ciclopropilmetil-3-etil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-sec-butil-3-etil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 15 1-butil-3-metil-8-[1-benzopirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-butil-3-metil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-sec-butil-3-etil-8-[1-benzopirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 20 1,3-di-(sec-butil)-8-[1-benzopirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1,3-di(sec-butil)-8-{1-[(3-trifluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 25 1,3-di(sec-butil)-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-sec-butil-3-metil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-sec-butil-3-metil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 30 1-sec-butil-3-metil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1,3-dimetil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 35 1-etil-3-metil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-etil-3-metil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1,3-dipropil-8-{1-[(2,5-diclorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 40 1,3-dietil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1,3-dietil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 45 1-sec-butil-3-etil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1,3-dipropil-8-{1-[(4-carboxifenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1,3-dipropil-8-{1-[(3-trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 50 1,3-dipropil-8-(1-[(3-trifluorometil)fenil]etil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- ácido 2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-trihidropurina-8-il))pirazolil]-2-fenilacético;
- 55 1,3-dietil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; y
- 1-ciclopropilmetil-3-etil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

Ejemplo 23

- 60 Se preparan cápsulas de gelatina dura que contienen los ingredientes siguientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u> <u>(mg/cápsula)</u>
Principio activo	30,0
Almidón	305,0
5 Estearato de magnesio	5,0

Los ingredientes anteriores se mezclan y se rellenan en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 24

Se prepara una fórmula para comprimido utilizando los ingredientes siguientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u> <u>(mg/comprimido)</u>
Principio activo	25,0
15 Celulosa, microcristalina	200,0
Dióxido de silicio coloidal	10,0
Ácido esteárico	5,0

Los componentes se mezclan y comprimen para formar comprimidos.

Ejemplo 25

Se prepara una formulación de inhalador en polvo seco que contiene los componentes siguientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>% en peso</u>
25 Principio activo	5
Lactosa	95

El principio activo se mezcla con la lactosa y la mezcla se añade a un inhalador de polvo seco.

Ejemplo 26

Se preparan comprimidos que contienen cada uno 30 mg de principio activo siguiente:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u> <u>(mg/comprimido)</u>
35 Principio activo	30,0 mg
Almidón	45,0 mg
Celulosa microcristalina	35,0 mg
Polividona (solución al 10% en agua esterilizada)	4,0 mg
40 Carboximetil almidón sódico	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Talco	<u>1,0 mg</u>
Total	120 mg

45 El principio activo, almidón y celulosa se pasan a través de un tamiz U.S. Nº 20 mesh y se mezcla intensamente. La solución de polividona se mezcla con los polvos resultantes, que se pasan a continuación a través de un tamiz U.S. nº 16 mesh. Los gránulos así producidos se secan entre 50°C y 60°C y se pasan a través de un tamiz U.S. nº 16 mesh. El carboximetil almidón sódico, el estearato de magnesio y el talco, previamente pasados a través de un tamiz U.S. mesh nº 30, se añaden a continuación a los gránulos que, después del mezclado, se comprimen en una máquina de comprimidos para proporcionar comprimidos de un peso individual de 120 mg.

Ejemplo 27

55 Se preparan supositorios de la forma siguiente, conteniendo cada uno 25 mg de principio activo:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Principio activo	25,0 mg
Glicéridos de ácido graso saturado	2.000 mg

60 El principio activo se pasa a través de un tamiz U.S. nº 60 mesh y se suspende en los glicéridos de ácido graso saturado fundidos previamente utilizando el calor mínimo necesario. Se vierte a continuación la mezcla en un molde de supositorio de 2,0 g de capacidad nominal y se deja enfriar.

Ejemplo 28

65 Se preparan las suspensiones, que contienen cada una 50 mg de principio activo por 5,0 ml de dosis, de la manera

siguiente:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
	Principio activo	50,0 mg
5	Goma de xantano	4,0 mg
	Carboximetil-celulosa sódica (11%)	
	Celulosa microcristalina (89%)	50,0 mg
	Sacarosa	1,75 g
	Benzoato sódico	10,0 mg
10	Saborizante y colorante	c.v.
	Agua purificada hasta	5,0 ml

El principio activo, la sacarosa y la goma de xantano se mezclan, se pasan a través de un tamiz U.S. mesh nº 10 y a continuación se mezclan con una solución de celulosa microcristalina y carboximetil-celulosa sódica en agua preparada previamente. El benzoato, el saborizante y el colorante se diluyen con algo de agua y se añaden con agitación. Se añade a continuación agua suficiente para producir el volumen requerido.

Ejemplo 29

Una formulación subcutánea puede prepararse de la forma siguiente:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
	Principio activo	5,0 mg
25	Aceite de maíz	1,0 ml

Ejemplo 30

Se prepara una preparación inyectable que presenta la composición siguiente:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
30	Principio activo	2,0 mg/ml
	Manitol, USP	50 mg/ml
	Ácido glucónico	c.s.p. (pH 5-6)
	Agua (destilada, esterilizada)	c.s.p. 1,0 ml
35	Gas nitrógeno, NF	c.s.

Ejemplo 31

Se prepara una preparación tópica que presenta la composición siguiente:

	<u>Ingredientes</u>	<u>gramos</u>
40	Principio activo	0,2-10
	Span 60	2,0
	Tween 60	2,0
45	Aceite mineral	5,0
	Vaselina	0,10
	Metil-parabeno	0,15
	Propil-parabeno	0,05
	BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
50	Agua	c.s.p. 100

Todos los ingredientes anteriores excepto el agua, se combinan y se calientan a 60°C con agitación. Se añade a continuación una cantidad suficiente de agua a 60°C con agitación intensa para emulsionar los ingredientes, y se añade a continuación agua en c.s.p. 100 g.

Ejemplo 32

Composición de liberación prolongada

	<u>Ingredientes</u>	<u>Intervalo de peso (%)</u>	<u>Intervalo de peso (%)</u>	<u>Más preferido</u>
60	Principio activo	50-95	70-90	75
	Celulosa microcristalina (carga)	1-35	5-15	10,6
	Copolímero de ácido metacrílico	1-35	5-12,5	10,0
	Hidróxido sódico	0,1-10	0,2-0,6	0,4
65	Hidroxipropilmetilcelulosa	0,5-5,0	1-3	2,0
	Estearato de magnesio	0,5-5,0	1-3	2,0

Las fórmulaciones de liberación prolongada de la presente invención se preparan de la manera siguiente: el compuesto y el aglutinante dependiente del pH y algunos excipientes opcionales se mezclan íntimamente (mezclados en seco). La combinación mezclada en seco se granula a continuación en presencia de una solución acuosa de una base fuerte que se atomiza en el polvo mezclado. Se seca el granulado, se tamiza, se mezcla con lubricantes opcionales (tal como talco o estearato de magnesio) y se comprime en comprimidos. Las soluciones acuosas preferidas de bases fuertes son soluciones de hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio o de potasio, preferentemente hidróxido de sodio, en agua (que contienen opcionalmente hasta el 25% de disolventes visibles en agua tales como alcoholes inferiores).

Los comprimidos resultantes pueden estar recubiertos con un agente formador de película opcional, para su identificación, para enmascaramiento del sabor y para mejorar la facilidad de deglución. El agente formador de película estará presente por lo general en una cantidad comprendida entre el 2% y el 4% del peso del comprimido. Los agentes formadores de película adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de metacrilato catiónicos (copolímeros de metacrilato de dimetilaminoetilo/metacrilato de metil-butilo - Eudragit® E - Röhm Pharma) y similares. Estos agentes formadores de película pueden contener opcionalmente colorantes, plastificantes y otros ingredientes suplementarios.

Los comprimidos preferentemente presentan una dureza suficiente para resistir una compresión de 8 kp. El tamaño del comprimido dependerá principalmente de la cantidad del compuesto en el comprimido. Los comprimidos incluirán de 300 a 1.100 mg de base libre en el compuesto. Preferentemente, los comprimidos incluirán cantidades de base libre en el compuesto que oscilan entre 400 y 600 mg., 650 y 850 mg y 900 y 1.100 mg.

Con el fin de influir en la velocidad de disolución, se controla el tiempo durante el cual el compuesto que contiene el polvo se mezcla en húmedo. Preferentemente el tiempo total de mezcla del polvo, es decir, el tiempo durante el cual el polvo se expone a la solución de hidróxido sódico, estará comprendido entre 1 y 10 minutos y preferentemente entre 2 y 5 minutos. Después de la granulación, las partículas se retiran del granulador y se colocan en un secador de lecho fluido para el secado a aproximadamente 60°C.

30 Ejemplo 33

Ensayos del receptor de adenosina A_{2B}

Procedimientos

Unión del radioligando para el receptor de adenosina A_{2B}. El ADNc del receptor de adenosina A_{2B} humano se transfectó de forma estable en células HEK-293 (denominadas células HEK-A2B). La monocapa de células HEK-A2B se lavó con PBS una vez y se recogieron en tampón que contiene HEPES 10 mM (pH 7,4), EDTA 10 mM e inhibidores de proteasa. Estas células se homogeneizaron en polytron durante 1 minuto en la posición 4 y se centrifugaron a 29.000 g durante 15 minutos a 4°C. Los sedimentos celulares se lavaron una vez con un tampón que contenía HEPES 10 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM e inhibidores de proteasa, y se volvieron a poner en suspensión en el mismo tampón enriquecido con sacarosa al 10%. Las alícuotas congeladas se mantuvieron a -80°C. Se iniciaron los ensayos de competencia mezclando ³H-ZM214385 10 nM (Tocris Cookson) con varias concentraciones de compuestos de ensayo y 50 µg de proteínas de la membrana en tampón TE (Tris 50 mM EDTA 1 mM) enriquecido con 1 unidad/ml de adenosina desaminasa. Los ensayos se incubaron durante 90 minutos, se interrumpieron por filtración utilizando Packard Harvester y se lavaron 4 veces con tampón TM enfriado con hielo (Tris 10 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4). No se determinó ninguna unión específica en presencia de ZM214385 10 µM. Las afinidades de los compuestos (es decir los valores K_i) se calcularon utilizando el programa informático GraphPad.

Unión del radioligando para otros receptores de adenosina. Los ADNc del preceptor de adenosina A₁, A_{2A}, y A₃ humanos se transfectaron de forma estable en células CHO o HEK-293 (denominadas CHO-A1, HEK-A2A, CHO-A3). Las membranas se prepararon a partir de estas células utilizando el mismo protocolo que se describió anteriormente. Se iniciaron los ensayos de competencia mezclando ³H-CPX 0,5 nM (para CHO-A1), ³H-ZM214385 2 nM (HEK-A2A) o ¹²⁵I-AB-MECA 0,1 nM (CHO-A3) con varias concentraciones de compuestos de ensayo y las membranas respectivas en tampón TE(Tris 50 mM y EDTA 1 mM para CHO-A1 y HEK-A2A) o tampón TEM (Tris 50 mM, EDTA 1 mM y MgCl₂ 10 mM para CHO-A3) enriquecido con 1 unidad/ml de adenosina desaminasa. Estos ensayos se incubaron durante 90 minutos, se interrumpieron por filtración utilizando Packard Harvester y se lavaron cuatro veces con tampón TM enfriado con hielo (Tris 10 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4). No se determinó ninguna unión específica en presencia de CPX 1 µM (CHO-A1), ZM214385 1 µM (HEK-A2A) e YB-MECA 1 µM (CHO-A3). Las afinidades de los compuestos (es decir, los valores K_i) se calcularon utilizando el programa informático GraphPad.

Mediciones de AMPc. Se recogieron las monocapas de las células transfectadas en PBS que contenía EDTA 5 mM. Se lavaron las células una vez con DMEM y se volvieron a poner en suspensión en DMEM que contenía 1 unidad/ml de adenosina desaminasa a una densidad de 100.000 a 500.000 células/ml. Se mezclaron 100 µl de la suspensión celular con 25 µl que contenía varios agonistas y/o antagonistas y la reacción se mantuvo a 37°C durante 15 minutos. Al final de los 15 minutos, se añadieron 125 µl de HCl 0,2 N para detener la reacción. Se

centrifugaron las células durante 10 minutos a 1000 rpm. Se retiraron 100 μ M l del sobrenadante y se acetilaron. Se midieron las concentraciones de AMPc utilizando el ensayo de AMPc directo de Assay Design.

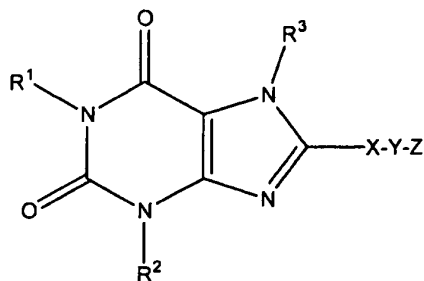
5 Los receptores A_{2A} y A_{2B} de adenosina se acoplan a las proteínas GS y de este modo los agonistas para el receptor A_{2A} de adenosina (tal como CGS21680) o para el receptor A_{2B} de adenosina (tal como NECA) aumentan las acumulaciones de AMPc mientras que los antagonistas a estos receptores impiden el aumento en las acumulaciones de AMPc producidas por los agonistas. Los receptores A_1 y A_3 de adenosina se acoplan a las proteínas Gi y de este modo los agonistas para el receptor A_1 de adenosina (tal como CPA) o para el receptor A_3 de adenosina (tal como IB-MECA) inhiben el aumento en las acumulaciones de AMPc producido por la forskolina. Los antagonistas contra los receptores A_1 y A_3 impiden la inhibición en las acumulaciones de AMPc.

10 Los compuestos de la invención se demostró que eran antagonistas de A_{2B} mediante las pruebas anteriores. Los compuestos de la invención fueron probados también en un modelo de ratón para asma, utilizando los procedimientos dados a conocer en la patente US n^o 6.387.913 y se demostró su eficacia.

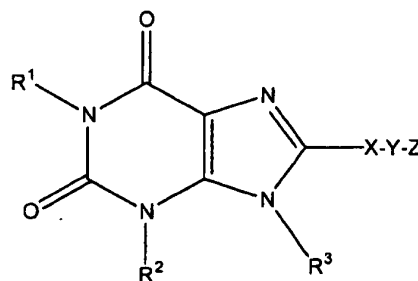
15

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I y fórmula II que es un antagonista del receptor A_{2B} de adenosina:



Fórmula I



Fórmula II

5

como una base libre, o una sal farmacéuticamente aceptable,

en las que:

10

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o un grupo -D-E, en el que D es un enlace covalente o alquileo, y E es alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, con la condición de que cuando D es un enlace covalente E no puede ser alcoxi;

15

R^3 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

X es 1,4-pirazoleno;

20

Y es un enlace covalente o alquileo en el que un átomo de carbono puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S- o -NH-, y está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi, amino opcionalmente sustituido, o -COR, en el que R es hidroxilo, alcoxi o amino;

25

con la condición de que cuando la sustitución opcional es hidroxilo o amino no puede ser adyacente a un heteroátomo; y

Z es hidrógeno, arilo monocíclico opcionalmente sustituido o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido;

30

con la condición de que Z es hidrógeno solamente cuando Y sea un enlace covalente;

en las que:

35

alquilo sustituido se refiere a un grupo alquilo

(i) que presenta de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo, en las que todos los sustituyentes están además opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; y/o

40

(ii) que está interrumpido por 1 a 10 átomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y NR_a-, en la que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en las que todos los sustituyentes están además opcionalmente sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano o -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2;

45

50

alcoxi sustituido se refiere al grupo R-O-, en el que R es alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido o R es un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido; o cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

amino sustituido se refiere al grupo -NRR en el que cada R se selecciona independientemente de entre el grupo

constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, carboxialquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo con la condición de que ambos grupos R no sean hidrógeno, o un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alqueno, cicloalqueno o alquino, en las que todos los sustituyentes están además opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2;

alquileo sustituido se refiere a:

(i') un grupo alquileo que presenta de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo, en las que todos los sustituyentes están además opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2;

(ii') un grupo alquileo que está interrumpido por 1 a 20 átomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y NR_a-, en la que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o grupos seleccionados de entre carbonilo, carboxiéster, carboxiamida y sulfonilo; o

(iii') un grupo alquileo que presenta 1 a 5 sustituyentes como se definió anteriormente en (i') y está interrumpido por 1 a 20 átomos como se definió anteriormente en (ii'),

y

la sustitución en alqueno sustituido, alquino sustituido, arilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido es mediante 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo, en las que todos los sustituyentes están además opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, o un grupo -D-E, en el que D es un enlace covalente o alquileo, y E es fenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido o alquino opcionalmente sustituido,

R³ es hidrógeno; e

Y es un enlace covalente o alquileo inferior.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que Y es alquileo inferior, y Z es fenilo opcionalmente sustituido u oxadiazol opcionalmente sustituido.

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹ es alquilo inferior opcionalmente sustituido por cicloalquilo y R² es hidrógeno.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que Y es -CH₂- o -CH(CH₃)-, y Z es fenilo opcionalmente sustituido.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R¹ es n-propilo, Y es -CH₂-, y Z es 3-trifluorometilfenil, a saber 1-propil-8-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

7. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R¹ es n-propilo, Y es -CH₂-, y Z es fenil, a saber 1-propil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

8. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R¹ es n-butilo, Y es -CH₂-, y Z es 3-fluorofenilo, a saber 1-butil-8-(1-[[3-fluorofenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

9. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R¹ es n-propilo, Y es -CH(CH₃)-, y Z es fenil, a saber 1-propil-8-

[1-(1-fenilet-1-il)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

10. Compuesto según la reivindicación 4, en el que Y es -CH₂- o -CH(CH₃)- y Z es oxadiazol opcionalmente sustituido.

11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R¹ es n-propilo, Y es -CH₂-, y Z es 5-(4-clorofenil)[1,2,4]-oxodiazol-3-ilo, a saber 8-(1-[[5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxodiazol-3-il)]metil]pirazol-4-il)-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

12. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R¹ es n-butilo, Y es -CH₂-, y Z es 5-(4-clorofenil)[1,2,4]-oxodiazol-3-ilo, a saber 8-(1-[[5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxodiazol-3-il)]metil]pirazol-4-il)-1-butil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

13. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ y R² son independientemente alquilo inferior opcionalmente sustituido por cicloalquilo.

14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que Y es -CH₂-, -CH(CH₃)- o un enlace covalente y Z es hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido.

15. Compuesto según la reivindicación 14, en el que R¹ y R² son n-propilo, Y es un enlace covalente, y Z es hidrógeno, a saber 1,3-dipropil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

16. Compuesto según la reivindicación 14, en el que R¹ es metilo, R² es sec-butilo, Y es un enlace covalente, y Z es hidrógeno, a saber 1-metil-3-sec-butil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

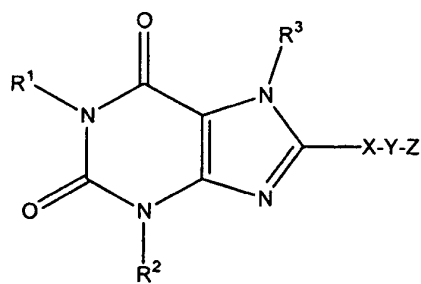
17. Compuesto según la reivindicación 14, en el que R¹ y R² son independientemente metilo, n-propilo o ciclopropilmetilo, Y es metileno, y Z es 3-trifluorometilfenilo o 3-fluorofenilo.

18. Compuesto según la reivindicación 14, en el que R¹ y R² son n-propilo, Y es -CH(CH₃)-, y Z es 3-trifluorometilfenilo, a saber 1,3-dipropil-8-(1-{1-[3-(trifluorometil)fenil]et-1-il}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

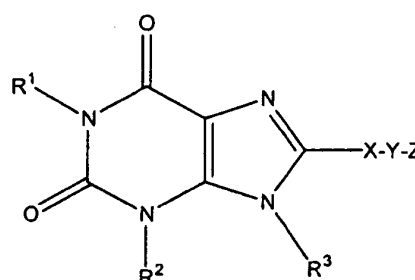
19. Compuesto según la reivindicación 14, en el que R¹ y R² son n-propilo, Y es metileno, y Z es 4-carboxifenilo, a saber 1,3-dipropil-8-{1-[(4-carboxifenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

20. Compuesto según la reivindicación 14, en el que R¹ es n-propilo, R² es etilo, Y es -CH₂-, y Z es 3-trifluorometilfenilo, a saber 3-etil-1-propil-8-{1-[3-(trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

21. Utilización de un antagonista del receptor A_{2B} de adenosina de fórmulas:



Fórmula I



Fórmula II

como una base libre, o una sal farmacéuticamente aceptable,

en las que:

R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente, o un grupo -D-E, en el que D es un enlace covalente o alquilenilo, y E es alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido con la condición de que cuando D es un enlace covalente E no puede ser alcoxi;

R³ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

X es 1,4-pirazoleno;

Y es un enlace covalente o alquileo en el que un carbono puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S- o -NH-, y está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi, amino opcionalmente sustituido, o -COR, en el que R es hidroxilo, alcoxi o amino;

5 con la condición de que cuando la sustitución opcional es hidroxilo o amino no puede ser adyacente a un heteroátomo; y

10 Z es hidrógeno, arilo monocíclico opcionalmente sustituido o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido; en las que:

alquilo sustituido se refiere a un grupo alquilo

15 (i) que presenta de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo, en las que todos los sustituyentes están además opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; y/o

25 (ii) que está interrumpido por 1 a 10 átomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y NR_a-, en la que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en las que todos los sustituyentes están además opcionalmente sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano o -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2;

30 alcoxi sustituido se refiere al grupo R-O-, en el que R es alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, o R es un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido; o cicloalqueno opcionalmente sustituido;

35 amino sustituido se refiere al grupo -NRR en el que cada R se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, carboxialquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo con la condición de que ambos grupos R no sean hidrógeno, o un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alqueno, cicloalqueno o alquino, en las que todos los sustituyentes están además opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2;

40 alquileo sustituido se refiere a:

45 (i') un grupo alquileo que presenta de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo, en las que todos los sustituyentes están además opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2;

50 (ii') un grupo alquileo que está interrumpido por 1 a 20 átomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y NR_a-, en la que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o grupos seleccionados de entre carbonilo, carboxiéster, carboxiamida y sulfonilo; o

55 (iii') un grupo alquileo que presenta de 1 a 5 sustituyentes como se definió anteriormente en (i') y está interrumpido por 1 a 20 átomos como se definió anteriormente en (ii');

60 y

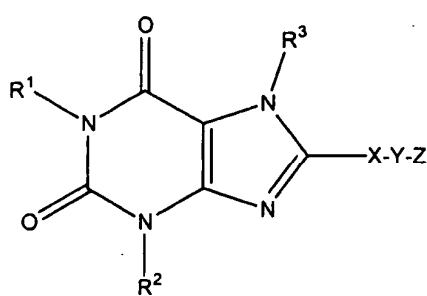
65 la sustitución en alqueno sustituido, alquino sustituido, arilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido es mediante 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -

SO₂-heteroarilo, en las que todos los sustituyentes están además opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de una enfermedad en un mamífero seleccionada de entre aterosclerosis, angiogenia, retinopatía diabética, cáncer, asma, un trastorno inflamatorio del aparato digestivo y un trastorno neurológico.

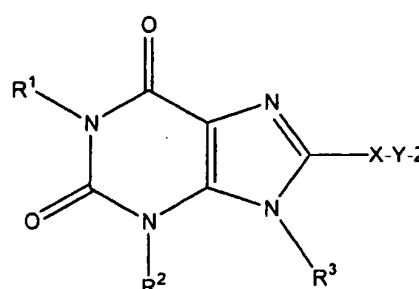
22. Utilización según la reivindicación 21, en la que el trastorno inflamatorio del aparato digestivo es la diarrea.

23. Utilización según la reivindicación 21, en la que el trastorno neurológico es la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.

24. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor A_{2B} de adenosina de fórmulas:



Fórmula I



Fórmula II

como una base libre, o una sal farmacéuticamente aceptable,

en las que:

R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o un grupo -D-E, en el que D es un enlace covalente o alquileo, y E es alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, o alquino opcionalmente sustituido, con la condición de que cuando D es un enlace covalente E no puede ser alcoxi;

R³ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

X es 1,4-pirazoleno;

Y es un enlace covalente o alquileo en el que un átomo de carbono puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S- o -NH-, y está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi, amino opcionalmente sustituido, o -COR, en el que R es hidroxilo, alcoxi o amino;

con la condición de que cuando la sustitución opcional es hidroxilo o amino no puede ser adyacente a un heteroátomo; y

Z es hidrógeno, arilo monocíclico opcionalmente sustituido o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido;

en las que

alquilo sustituido se refiere a un grupo alquilo

(i) que presenta de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo, en las que todos los sustituyentes están además opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; y/o

(ii) que está interrumpido por 1 a 10 átomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y NR_a , en la que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en las que todos los sustituyentes están opcionalmente sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano o $-S(O)_nR$, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2;

alcoxi sustituido se refiere al grupo R-O-, en el que R es alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido o R es un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido; o cicloalquenilo opcionalmente sustituido;

amino sustituido se refiere al grupo -NRR en el que cada R se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, carboxialquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo con la condición de que ambos grupos R no sean hidrógeno, o un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alquenilo, cicloalquenilo o alquinilo, en las que todos los sustituyentes están además opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxil, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano y $-S(O)_nR$, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2;

alquileo sustituido se refiere a:

(i') un grupo alquileo que presenta de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxil, amino, aminocarbonilo, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxil, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxil, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxil, heterociclilo, heterociclooxil, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo, en las que todos los sustituyentes están además opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxil, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano y $-S(O)_nR$, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2;

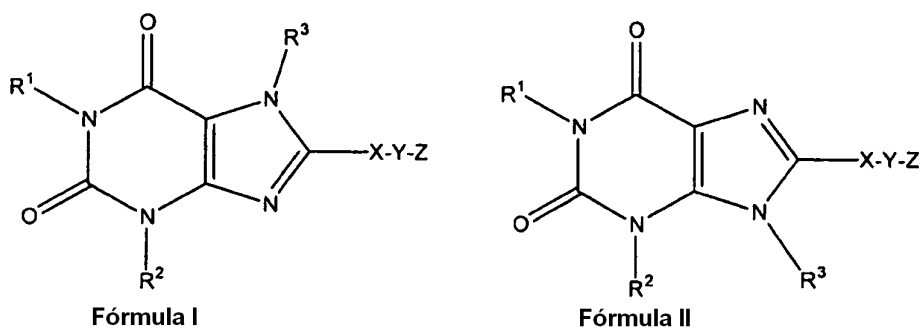
(ii') un grupo alquileo que está interrumpido por 1 a 20 átomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y NR_a , en la que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o grupos seleccionados de entre carbonilo, carboxiéster, carboxiamida y sulfonilo; o

(iii') un grupo alquileo que presenta de 1 a 5 sustituyentes como se definió anteriormente en (i') y está interrumpido por 1 a 20 átomos como se definió anteriormente en (ii'),

y

la sustitución en alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido es por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxil, amino, aminocarbonilo, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxil, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxil, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxil, heterociclilo, heterociclooxil, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo, en las que todos los sustituyentes están además opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxil, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano y $-S(O)_nR$, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

25. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I o fórmula II:



en las que:

5 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o un grupo -D-E, en el que D es un enlace covalente o alquileo, y E es alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, o alquinilo opcionalmente sustituido, con la condición de que cuando D es un enlace covalente E no puede ser alcoxi;

R^3 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

10 X es 1,4-pirazoleno;

Y es un enlace covalente o alquileo en el que un átomo de carbono puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S- o -NH-, y está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi, amino opcionalmente sustituido, o -COR, en el que R es hidroxilo, alcoxi o amino;

15 con la condición de que cuando la sustitución opcional es hidroxilo o amino no puede ser adyacente a un heteroátomo; y

Z es hidrógeno, arilo monocíclico opcionalmente sustituido o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido;

20 con la condición de que Z es hidrógeno solamente cuando Y sea un enlace covalente;

en las que:

alquilo sustituido se refiere a un grupo alquilo

25 (i) que presenta de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alqueno, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo, en las que todos los sustituyentes están además opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; y/o

35 (ii) que está interrumpido por 1 a 10 átomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y NR_a, en la que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, en las que todos los sustituyentes están además opcionalmente sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano o -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2;

40 alcoxi sustituido se refiere al grupo R-O-, en el que R es alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, o R es un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alqueno opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido; o cicloalqueno opcionalmente sustituido;

45 amino sustituido se refiere al grupo -NRR en el que cada R se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, carboxialquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo con la condición de que ambos grupos R no sean hidrógeno, o un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alqueno, cicloalqueno o alquinilo, en las que todos los sustituyentes están además opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2;

50 alquileo sustituido se refiere a:

(i') un grupo alquileo que presenta de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo, en las que todos los sustituyentes están además opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2;

60 (ii') un grupo alquileo que está interrumpido por 1 a 20 átomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y NR_a, en la que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o grupos seleccionados de entre carbonilo, carboxiéster, carboxiamida y sulfonilo; o

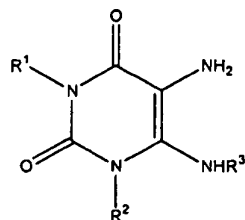
(iii') un grupo alquileo que presenta de 1 a 5 sustituyentes como se definió anteriormente en (i') y está interrumpido por 1 a 20 átomos como se definió anteriormente en (ii'),

y

5 la sustitución en alqueno sustituido, alquino sustituido, arilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido es por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo, en las que todos los sustituyentes están además opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2;

15 que comprende:

poner en contacto un compuesto de fórmula:



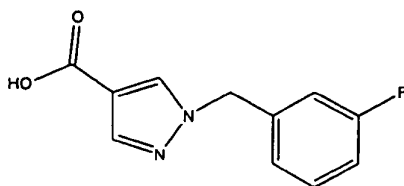
(21)

20 en la que R¹, R² y R³ son como se definieron anteriormente;

con un compuesto de fórmula Z-Y-X-CO₂H, en la que X, Y y Z son tal como se definieron anteriormente.

25 26. Procedimiento según la reivindicación 25, en el que R¹ es n-butilo y R² y R³ son hidrógeno.

27. Procedimiento según la reivindicación 26, en el que Y es metileno y Z es 3-fluorofenilo:



30 a saber ácido 1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-carboxílico.

35 28. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilaminocarbodiimida en N,N-dimetilformamida.