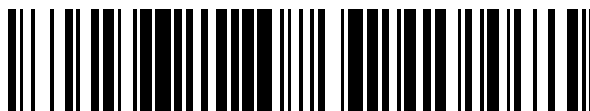


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 653**

51 Int. Cl.:
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05811901 .7**
96 Fecha de presentación: **30.08.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1789053**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.05.2007**

54 Título: **Procedimiento de cicatrización de heridas utilizando antagonistas del receptor de adenosina A2B**

30 Prioridad:
01.09.2004 US 606675 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.09.2012

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

72 Inventor/es:
ZENG, Dewan y
BELARDINELLI, Luiz

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 387 653 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

Procedimiento de cicatrización de heridas utilizando antagonistas del receptor de adenosina A_{2B}.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a antagonistas del receptor de adenosina A_{2B} para su utilización en procedimientos de cicatrización de heridas. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos para su utilización en el aumento de la cicatrización de heridas.

10

Antecedentes

La adenosina es un nucleósido natural, que ejerce sus efectos biológicos mediante la interacción con una familia de receptores de adenosina conocidos como A₁, A_{2A}, A_{2B}, B 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} han sido implicados en la activación de mastocitos, el asma, la vasodilatación, la regulación del crecimiento celular, la función intestinal y la modulación de neurosecreción (Véase Adenosine A_{2B} Receptors as Therapeutic Target, *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.

20

Los receptores de adenosina A_{2B} están en todas partes, y regulan múltiples actividades biológicas. Por ejemplo, la adenosina se une a receptores A_{2B} en las células endoteliales, lo que estimula la angiogenia. La adenosina también regula el crecimiento de las poblaciones células del músculo liso en los vasos sanguíneos. La adenosina estimula los receptores A_{2B} en los mastocitos, modulando de este modo las reacciones de hipersensibilidad tipo I. La adenosina estimula también la actividad gastrosecretora por activación con A_{2B} en el intestino.

25

Como se expuso anteriormente, la unión de los receptores A_{2B} estimula la angiogenia al activar el crecimiento de las células endoteliales. Durante mucho tiempo se ha sugerido que, dado que dicha actividad es necesaria en la cicatrización de heridas, los agonistas del receptor A_{2B} serían útiles en la cicatrización de heridas. Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que los antagonistas de A_{2B} son también eficaces en aplicaciones de cicatrización de heridas.

30

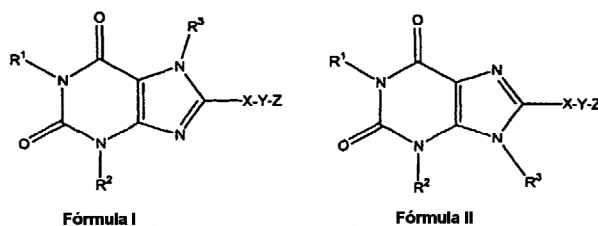
Por consiguiente, se desea aumentar la cicatrización de heridas mediante la administración de compuestos que son potentes antagonistas de A_{2B} (es decir, compuestos que inhiben al receptor de adenosina A_{2B}), total o parcialmente selectivos para el receptor de A_{2B}.

35

Sumario de la invención

En un aspecto, la invención proporciona la utilización de un antagonista del receptor A_{2B} que presenta la estructura de fórmula I o la fórmula II:

40



en las que:

45

R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o un grupo -D-E, en la que D es un enlace covalente o alquileo, y E es alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicilo 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;

50

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

X es arileno o heteroarileno opcionalmente sustituido;

55

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

con la condición de que cuando la sustitución opcional sea hidroxilo o amino dicha sustitución no puede estar presente en un átomo de carbono adyacente a un heteroátomo; y

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

con la condición de que

(a) Z sea hidrógeno solamente cuando Y es un enlace covalente y X es 1,4-pirazolona opcionalmente sustituida unida al anillo de purina por un átomo de carbono; y

(b) cuando X sea arileno opcionalmente sustituido, Z es otro heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido aparte de imidazol opcionalmente sustituido,

para la preparación de una composición farmacéutica destinada a acelerar la cicatrización de heridas en un mamífero.

Las formas de realización preferidas de este aspecto de la invención se indican en las reivindicaciones 2 a 34.

El antagonista del receptor A_{2B} se puede administrar por vía tópica y se puede administrar directamente a la herida.

La herida que debe tratarse puede ser causada por medios mecánicos, químicos o térmicos y puede adoptar la forma de una contusión, incisión o desgarro. La herida puede ser el resultado de una incisión quirúrgica o puede estar asociada a una enfermedad o trastorno, tal como la diabetes. En particular, la herida puede ser una úlcera diabética.

Aún en otro aspecto de la invención, se proporcionan formulaciones farmacéuticas para su utilización en el aumento de la cicatrización de heridas adecuadas para administración tópica, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor A_{2B} que tiene la estructura de fórmula I o II anteriores, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización, la composición farmacéutica puede ser una pomada, loción, crema, microemulsión, gel, aceite o solución. En otra forma de realización, la composición farmacéutica es adecuada para administración general.

La formulación puede contener uno o más agentes activos y/o aditivos adicionales tales como disolventes, potenciadores de penetración en la piel, opacificantes, conservantes (por ejemplo, antioxidantes), agentes gelificantes, agentes tamponantes, tensioactivos, emulsionantes, emolientes, agentes espesantes, estabilizantes, humectantes, colorantes y fragancias.

Un grupo preferido de compuestos de fórmulas I y II son aquellos en los 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, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenoilino opcionalmente sustituido, o alquinoilino opcionalmente sustituido, en particular aquellos en los que R^3 es hidrógeno.

Dentro de este grupo, una primera clase de compuestos incluyen aquellos en los que X es fenileno opcionalmente sustituido e Y es un enlace covalente o alquileo inferior en el cual un átomo de carbono puede ser opcionalmente sustituido por -O-, -S-, o -NH-. En un subgrupo de esta categoría, R^1 y R^2 son independientemente alquilo inferior opcionalmente sustituido por cicloalquilo y aún en una subcategoría más, R^1 y R^2 son n-propilo, Y es -OCH₂-, y Z es oxadiazol opcionalmente sustituido, particularmente [1,2,4]-oxadiazol-3-ilo opcionalmente sustituido, especialmente [1,2,4]-oxadiazol-3-ilo sustituido por fenilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido.

Una segunda clase de compuestos dentro de este grupo incluyen aquellos en los que X es pirazoleno opcionalmente sustituido. Dentro de esta clase, puede definirse una subclase en la que Y es un enlace covalente, alquileo inferior opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi, amino opcionalmente sustituido, o -COR, en la que R es hidroxilo, alcoxi o amino; y Z es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido.

Una subclase específica puede también encontrarse en la que X es 1,4-pirazoleno opcionalmente sustituido y Z es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización dentro de esta subclase, R^1 es alquilo inferior opcionalmente sustituido por cicloalquilo, R^2 es hidrógeno, e Y es -CH₂- o -CH(CH₃)-. En otras formas de realización dentro de esta subclase, R^1 y R^2 son independientemente metilo, etilo, n-propilo o ciclopropilmetilo, e Y es metileno o etileno que puede estar opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi, amino opcionalmente sustituido, o -COR, en el que R es hidroxilo, alcoxi o amino.

Se puede encontrar otra subclase específica en la que Z es oxadiazol opcionalmente sustituido, Y es -CH₂- o -CH(CH₃)-, y R^1 es alquilo inferior opcionalmente sustituido por cicloalquilo y R^2 es H, o R^1 y R^2 son alquilo inferior opcionalmente sustituido independientemente por cicloalquilo. Se pueden definir subclases aún más específicas en las que R^1 y R^2 son independientemente alquilo inferior opcionalmente sustituido por cicloalquilo, e Y es -CH₂-,

-CH(CH₃)- o un enlace covalente, y Z es hidrógeno, isoxazolilo sustituido opcionalmente, o piridilo.

En la actualidad, los compuestos preferidos para su utilización en la invención incluyen, pero no se limitan a:

- 5 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-fluorofenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1-propil-8-[1-(feniletíl)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;
10 8-(1-[[5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-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-(trifluorometil)fenil]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;
15 3-metil-1-propil-8-{1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
3-etil-1-propil-8-{1-[[3-(trifluorometil)fenil]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;
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;
20 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]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;
ácido 2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-8-il)]pirazolil]-2-fenilacético;
8-[4-[5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi]fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
25 8-[4-[5-(3-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi]fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-[4-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi]fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1-(ciclopropilmetil)-8-[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1-n-butil-8-[1-(6-trifluorometilpiridin-3-ilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-(1-[[3-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-5-il)]metil]pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
30 1,3-dipropil-8-[1-((5-[4-(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-il)metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dipropil-8-[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
ácido 3-[[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-8-il)]pirazolil]metil]benzoico;
1,3-dipropil-8-(1-[[6-(trifluorometil)(3-piridil)metil]pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dipropil-8-{1-[[3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil]metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
35 ácido 6-[[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-8-il)]pirazolil]metil]piridina-2-carboxílico;
3-etil-1-propil-8-[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-(1-[[5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il]metil]pirazol-4-il)-3-etil-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-(1-[[3-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-5-il)]metil]pirazol-4-il)-3-etil-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
3-etil-1-propil-8-(1-[[6-(trifluorometil)(3-piridil)metil]pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
40 1-(ciclopropilmetil)-3-etil-8-(1-[[6-(trifluorometil)(3-piridil)metil]pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; y
3-etil-1-(2-metilpropil)-8-(1-[[6-(trifluorometil)(3-piridil)metil]pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

Descripción detallada de la invención

45 Definiciones y parámetros generales

Tal como se utiliza en la presente memoria, las siguientes palabras y frases se consideran en general que tienen los significados que se mencionan a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilizan indica lo contrario.

50 El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos saturados monorradical 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 o 20 átomos de carbono. Este término a título ilustrativo tiene grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo o tetradecilo.

55 La expresión "alquilo sustituido" se refiere a:

- 1) un grupo alquilo como se definió anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, preferentemente de 1 a 3 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, heterocyclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que se vean limitados por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente 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 o 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 el que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclo. Todos los sustituyentes puede estar opcionalmente más sustituido por alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, ciano, amino sustituido, o $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 o 2, o

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

La expresión "alquilo inferior" se refiere a una cadena de hidrocarburo monorradical ramificado o no ramificado saturado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Esta expresión se ilustra con grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo o n-hexilo.

La expresión "alquilo inferior sustituido" se refiere a alquilo inferior como se define anteriormente que tiene de 1 a 5 sustituyentes, preferentemente 1, 2 o 3 sustituyentes, como se define para alquilo sustituido, o un grupo alquilo inferior como se definió anteriormente que está interrumpido por 1, 2, 3, 4, ó 5 átomos tal como se definió para alquilo sustituido, o un grupo alquilo inferior como se definió anteriormente que tiene sustituyentes 1, 2, 3, 4 ó 5 como los definidos anteriormente y está interrumpido también por 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de los definidos anteriormente.

El término "alquileo" se refiere a un di-radical de una cadena de hidrocarburo saturado 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. Este término se ilustra con grupos tales como metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), los isómeros de propileno (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) y similares.

La expresión "alquileo inferior" se refiere a un di-radical de una cadena de hidrocarburo saturado de cadena ramificada o no ramificada, que tiene preferentemente de 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

La expresión "alquileo sustituido" se refiere a:

(1) un grupo alquileo tal como se definió anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo formado por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, aminocarbonilo, amino, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterocicilo, heterocicloox, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, $-\text{SO}$ -alquilo, $-\text{SO}$ -arilo, SO -heteroarilo, $-\text{SO}_2$ -alquilo, $-\text{SO}_2$ -arilo y $-\text{SO}_2$ -heteroarilo. A menos que se vean limitados por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente más sustituida por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano, y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2, o;

(2) un grupo alquileo como se ha definido anteriormente que está interrumpido por 1 a 20 átomos independientemente seleccionados de entre oxígeno, azufre y NR_a -, en el que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo, 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 los definidos anteriormente y está interrumpido también por 1 a 20 átomos como los definidos anteriormente. Ejemplos de alquileos sustituidos son clorometileno ($-\text{CH}(\text{Cl})-$), aminoetileno ($-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-$), metilaminoetileno ($-\text{CH}(\text{NHMe})\text{CH}_2-$), isómeros de 2-carboxipropileno ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2-$), etoxietilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), etilmetilaminoetileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$); 1-etoxi-2-(2-etoxi-etoxi)etano ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$).

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo unido por enlace covalente a un grupo alquileo, en el que arilo y alquileo están definidos 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. Ejemplos de dichos grupos aralquilo son bencilo, feniletilo o 3-(4-metoxifenil)propilo.

El término "alcoxi" se refiere al grupo $\text{R}-\text{O}-$, en el que R es alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, o R es el grupo $-\text{Y}-\text{Z}$, 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 este documento. Los grupos alcoxi preferidos son alquil-O- opcionalmente sustituidos e incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-

propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi o trifluorometoxi.

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

5 El término "alquenilo" se refiere a un monorradical de un grupo hidrocarburo 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, dobles enlaces (vinilo). Los grupos alquenilo preferidos incluyen etenilo o vinilo (-CH=CH₂), 1-propileno o alilo (-CH₂CH=CH₂), isopropileno (-C(CH₃)=CH₂), biciclo[2.2.1]hepteno. En el caso de que el alquenilo esté unido al nitrógeno, el doble enlace no puede ser alfa con respecto al nitrógeno.

La expresión "alquenilo inferior" se refiere a alquenilo como se definió anteriormente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

15 La expresión "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo tal como se definió anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, y preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, 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 se vean limitados por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente 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 el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

25 El término "alquinilo" se refiere a un monorradical de un hidrocarburo 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 al menos 1 y preferentemente desde 1 a 6 sitios de insaturación de acetileno (triple enlace). Los grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo, (-C≡CH), propargilo (o prop-1-in-3-ilo o -CH₂C≡CH). En el caso de que el alquinilo está unido al nitrógeno, el triple enlace no puede estar en alfa con respecto al nitrógeno.

35 La expresión "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo como se definió anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, y preferentemente 1, 2, 3 o sustituyentes, seleccionados de entre el grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, 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 se vean limitados por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente 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 el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

45 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 se vean limitados por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente más 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 el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

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

55 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 se vean limitados por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente por alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, o S-(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

60 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 múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo), o múltiples anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo o antrilo). Los arilos preferidos incluyen fenilo y naftilo.

65 El término "arileno" se refiere a un di-radical de un grupo arilo como se definió anteriormente. Ejemplos de este término son los grupos tales como 1,4-fenileno, 1,3-fenileno, 1,2-fenileno y 1,4'-bifenileno.

A menos que se vea limitado por la definición para el sustituyente arilo o arileno, dichos grupos arilo o arileno pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 a 5 sustituyentes, preferentemente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, aminocarbonilo amino, 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 se vean limitados por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente más 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 el 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 se ha definido anteriormente, e incluye grupos arilo opcionalmente sustituidos como también los definidos 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.

La expresión "amino sustituido" se refiere al grupo -NRR en el que cada R se selecciona independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, carboxialquilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo), arilo, heteroarilo y heterociclilo a condición de que ambos grupos R no sean hidrógeno, o un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileno opcionalmente sustituido y Z es alquenilo, cicloalquenilo, o alquinilo. A menos que se vean limitados por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente más 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 el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término "carboxialquilo" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo o -C(O)O-cicloalquilo, en los que alquilo y cicloalquilo, son como se define en este documento, y puede estar opcionalmente más sustituido por alquilo, alquenilo, 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.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos carbocíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, las estructuras de un solo anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, o las estructuras con múltiples anillos tales como adamantanilo, 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.

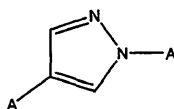
La expresión "cicloalquilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, y preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, 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 se vean limitados por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

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

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.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical derivado de 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 por lo menos un anillo. Dichos grupos heteroarilo puede tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizínilo, 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, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, así como derivados de N-óxido y N-alcoxi de compuestos de heteroarilo que contienen nitrógeno, por ejemplo derivados de piridina-N-óxido.

El término "heteroarileno" se refiere a un di-radical de un grupo heteroarilo como se definió anteriormente. Ejemplos de este término son los grupos tales como 2,5-imidazoleno, 3,5-[1,2,4] oxadiazoleno, 2,4-oxazoleno o 1,4-pirazoleno. Por ejemplo, 1,4-pirazoleno es:



en la que A representa el punto de acoplamiento.

5 A menos que se vea limitado por la definición el sustituyente de heteroarilo o heteroarileno, dichos grupos de heteroarilo o heteroarileno pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 a 5 sustituyentes, preferentemente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, 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 se vean limitados por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente más 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 el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

15 El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo heteroarilo unido por enlace covalente a un grupo alquileo, en el que heteroarilo y alquileo están definidos 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. Ejemplos de dichos grupos heteroaralquilo son 3-piridilmetilo, quinolin-8-iletilo o 4-metoxitiazol-2-ilpropilo.

El término "heteroariloxi" se refiere al grupo heteroaril-O-.

25 El término "heterociclilo" se refiere a un grupo monorradical saturado o parcialmente insaturado que tiene un solo anillo o múltiples 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/u oxígeno dentro del anillo. Los grupos heterocíclicos pueden tener un solo anillo o múltiples anillos condensados, e incluyen tetrahidrofurano, morfolino, piperidino, piperazino o dihidropiridino.

30 A menos que se vea limitado por la definición el sustituyente heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5, y preferentemente, 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, 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 se vean limitados por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente más sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo, o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

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

La expresión "alquiltio sustituido" se refiere al grupo alquilo-S sustituido.

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

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

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

55 El término "ceto" se refiere al grupo -C(O)-.

El término "tiocarbonilo" se refiere al grupo -C(S)-.

60 El término "carboxi" se refiere al grupo -C(O)-OH.

Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el episodio o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho episodio o circunstancia se produce y los casos en

los que no.

La expresión "compuesto de fórmula I y fórmula II" pretende abarcar los compuestos utilizados en la invención como se da a conocer, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables, profármacos, hidratos y polimorfos de dichos compuestos. Además, los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos, y puede producirse como una mezcla racémica o como enantiómeros o diastereoisómeros individuales. El número de estereoisómeros presentes en cualquier compuesto dado de fórmula I depende del número de centros asimétricos presentes (hay 2ⁿ estereoisómeros posibles en el que n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse por resolución de una mezcla racémica o no racémica de un compuesto intermedio en alguna etapa apropiada de la síntesis, o por resolución del compuesto de fórmula I por medios convencionales. Los estereoisómeros individuales (incluyendo enantiómeros y diastereoisómeros individuales) así como las mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros están comprendidos dentro del alcance de la presente invención, todos los cuales se pretende que estén representados por las estructuras de la presente memoria, a menos que se indique específicamente lo contrario.

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

"Estereoisómeros" son isómeros que se diferencian sólo en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio.

"Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son superponibles imágenes no superponibles en el espejo entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una "racémica" mezcla. El término "(±)" se utiliza para designar una mezcla racémica cuando proceda.

"Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares uno del otro.

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

"Administración tópica" se definirá como el suministro del agente terapéutico a la superficie de la herida y del epitelio adyacente.

"La administración parenteral" es la administración generalizada del agente terapéutico por inyección al paciente.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a aquella cantidad de un compuesto de fórmula I que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define más adelante, cuando se administra a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de la actividad específica del agente terapéutico utilizado, del tipo de herida (espesor mecánico o térmico, total o parcial, etc.), del tamaño de la herida, de la profundidad de la herida (si es todo el espesor), de la ausencia o presencia de la infección, del tiempo transcurrido desde que se produjo la lesión, y de la edad, condición física, existencia de otros estados de enfermedad, y del estado nutricional del paciente. Además, otra medicación que el paciente puede estar recibiendo afectará a la determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico que ha de administrarse.

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

- (i) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen;
- (ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o
- (iii) aliviar la enfermedad, es decir, producir la regresión de los síntomas clínicos.

En muchos casos, los compuestos utilizados en esta invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas 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 conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de fórmula I, y que no son biológicamente o de otro modo indeseable. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas, incluyen a modo de ejemplo solamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales procedentes de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, di(alquil)aminas sustituidas, tri(alquil)aminas sustituidas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, di(alquenil)aminas sustituidas, tri(alquenil)aminas sustituidas, cicloalquilaminas, di(cicloalquil)aminas, tri(cicloalquil)aminas, cicloalquilaminas sustituidas, cicloalquilaminas disustituidas, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenilaminas, di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilaminas disustituidas, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, mezcla de di- y tri-aminas, en las que al menos dos de los sustituyentes en la amina son diferentes y

se seleccionan entre el grupo formado por alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, heteroarilo heterocíclico y similares. También se incluyen aminas en las que los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo.

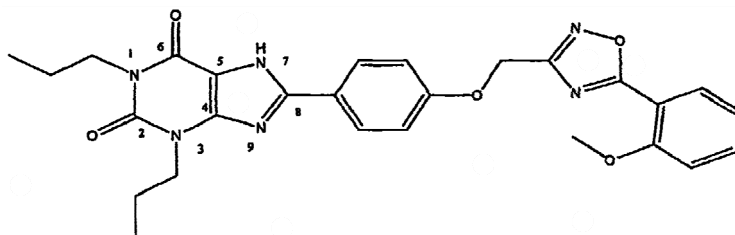
Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solamente, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(isopropil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina,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

Las sales de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen las del 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 cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, etansulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido salicílico.

Tal como se utiliza en la presente memoria, "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. La utilización de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su utilización en las composiciones terapéuticas. Se pueden incorporar también en las composiciones principios activos complementarios.

Nomenclatura

La nomenclatura y la numeración de los compuestos utilizados en la invención se ilustra con un compuesto representativo 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-trihidropurina-2,6-diona.

Utilización de la invención

La presente invención se refiere a un antagonista del receptor de adenosina A_{2B} que tiene la estructura de la fórmula I o II en procedimientos para aumentar la cicatrización de heridas. La herida que se está tratando puede ser producida por medios mecánicos, químicos o térmicos. La herida puede ser una contusión, incisión o desgarro. La herida puede ser también el resultado de una incisión quirúrgica. Alternativamente, la herida puede estar asociada a una enfermedad o trastorno, tal como la diabetes, en la que la herida puede tener forma de una úlcera diabética.

El antagonista del receptor de adenosina A_{2B} puede administrarse por vía tópica o general, pero generalmente se administrará por vía tópica en la zona de la herida. Esta administración tópica puede ser en forma de una sola dosis o en forma de dosis repetidas administradas en múltiples intervalos designados. Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que el régimen de dosificación preferida varíe con el tipo y gravedad de la lesión que se está tratando.

Cuando se administra de forma generalizada, se suministra por vía parenteral una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista del receptor de adenosina A_{2B}, es decir, por vía inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal. El tratamiento de heridas por inyección parenteral puede implicar la administración única, múltiple o continua del agente terapéutico, dependiendo de varios factores, incluyendo el tipo de lesión, la gravedad y la ubicación.

Formulaciones farmacéuticas

5 En una forma de realización preferida, el antagonista del receptor de adenosina A_{2B} está incorporado en una formulación farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable que es generalmente adecuado para la administración tópica de fármacos y que comprende cualquier material conocido en la técnica. Los vehículos adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica y la selección del vehículo dependerá de la forma de la formulación farmacéutica deseada, por ejemplo, en forma de pomada, loción, crema, espuma, microemulsión, gel, aceite, solución, pulverización o ungüento, y puede estar compuesto de materiales ya sea de origen natural o sintético. Se entiende que el excipiente seleccionado no debería afectar negativamente al antagonista del receptor de adenosina A_{2B} o a otros componentes de la formulación farmacéutica.

15 Los excipientes adecuados para estos tipos de formulaciones incluyen, pero no se limitan a, vehículos, incluyendo Crema de Shephard™, Aquaphor y loción Cetaphil™. Otros excipientes preferidos incluyen bases de ungüentos, por ejemplo, polietilenglicol-1000 (PEG-1000), cremas convencionales tales como crema HEB, geles, así como vaselina. Ejemplos de vehículos adecuados para su utilización en la presente memoria incluyen agua, alcoholes y otros disolventes orgánicos no tóxicos, glicerina, aceite mineral, silicona, vaselina, lanolina, ácidos grasos, aceites vegetales, parabenos y ceras. Las formulaciones particularmente preferidas en la presente memoria son ungüentos, lociones, cremas, microemulsiones y geles incoloros e inodoros.

20 Los ungüentos son preparaciones semisólidas que suelen ser a base de vaselina u otros derivados del petróleo. La base de ungüento específico que debe utilizarse, como apreciarán los expertos en la técnica, es la que proporcione un óptimo suministro del fármaco, y, preferentemente, proporcionará otras características deseadas, también, por ejemplo, suavidad. Al igual que en otros excipientes o vehículos, una base de pomada debe ser inerte, estable, no irritante ni sensibilizante. Como se explica en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª ed. (Easton, PA: Mack Publishing Company, 2000), bases para ungüentos se pueden agrupar en cuatro clases: bases oleaginosas, bases emulsionables, bases de emulsión, y bases solubles en agua. Las bases de ungüentos oleaginosos incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, grasas extraídas de animales e hidrocarburos semisólidos extraídos del petróleo. Las bases de ungüentos emulsionables, también conocidas como bases de ungüentos absorbentes, contienen poca o nada de agua e incluyen, por ejemplo, sulfato de hidroxistearina, lanolina anhidra, vaselina hidrófila. Las bases de ungüentos para emulsión son emulsiones de agua en aceite (W/O) o emulsiones de aceite en agua (O/W), e incluyen, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico. Las bases de ungüentos solubles en agua preferidas se preparan a partir de polietilenglicoles (PEG) de peso molecular variable, de nuevo, para más información se puede hacer referencia a Remington, más arriba.

35 Las lociones son preparados para ser aplicados a la superficie de la piel sin fricción, y suelen ser preparados líquidos o semilíquidos en el que las partículas sólidas, incluyendo el agente activo, están presentes en una base acuosa o alcohólica. Las lociones suelen ser suspensiones de sólidos, y preferentemente, para el presente objetivo, comprenden una emulsión líquida aceitosa del tipo aceite en agua. Las lociones son formulaciones preferidas en este documento para el tratamiento de grandes áreas del cuerpo, debido a la facilidad de aplicación de una composición más fluida. Generalmente es necesario que la materia insoluble en una loción esté finamente dividida. Las lociones suelen contener agentes de suspensión para producir mejores dispersiones así como compuestos útiles para localizar y mantener el agente activo en contacto con la piel, por ejemplo, metilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica. Una formulación de loción particularmente preferida para su utilización en conjunción con la presente invención contiene propilenglicol mezclado con una vaselina hidrófila tal como la que se puede adquirir bajo la marca comercial Aquaphor™ de Beiersdorf, Inc. (Norwalk, Conn.).

50 Las cremas que contienen el principio activo son, como se conoce en la técnica, emulsiones líquidas o semisólidas viscosas, ya sea de aceite en agua o de agua en aceite. Las bases de crema son lavables con agua, y contienen una fase de aceite, un emulsionante y una fase acuosa. La fase aceitosa está comprendida generalmente de vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico; la fase acuosa por lo general, aunque no necesariamente, supera la fase de aceite en volumen, y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema, como se explica en Remington, más arriba, es generalmente un tensioactivo no iónico, un tensioactivo aniónico, catiónico o anfótero.

55 Las microemulsiones son dispersiones termodinámicamente estables, isotrópicamente claras de dos líquidos inmiscibles, tales como aceite y agua, estabilizadas por una película interfacial de moléculas de tensioactivo (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (Nueva York: Marcel Dekker, 1992), volumen 9). Para la preparación de microemulsiones, son necesarios un agente tensioactivo (emulsionante), un co-tensioactivo (co-emulsionante), una fase aceitosa y una fase de acuosa. Los tensioactivos adecuados incluyen algunos tensioactivos que son útiles en la preparación de emulsiones, por ejemplo, emulsionantes que se utilizan normalmente en la preparación de cremas. El co-tensioactivo (o "co-emulsionante") generalmente se selecciona de entre el grupo de derivados de poliglicerol, derivados de glicerol y alcoholes grasos. Las combinaciones emulsionantes/co-emulsionante preferidas se seleccionan generalmente aunque no necesariamente de entre el grupo que consiste en: monoestearato de glicerilo y estearato de polioxietileno; polietilenglicol y palmitoestearato de etilenglicol; y triglicéridos caprílico y cáprico y macroglicéridos de oleilo. La fase acuosa incluye no sólo agua, sino también, por lo general, tampones,

glucosa, propilenglicol, polietilenglicoles, preferentemente polietilenglicoles de peso molecular más bajo, (por ejemplo, PEG 300 y PEG 400), y/o glicerol, mientras que la fase aceitosa comprenderá generalmente, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos, aceites vegetales modificados, aceites de silicona, las mezclas de mono-, di- y triglicéridos, mono y di-ésteres de PEG (por ejemplo, glicéridos oleoil macrogol), etc.

Las formulaciones de gel son sistemas semisólidos consistentes en suspensiones de pequeñas partículas inorgánicas (sistemas de dos fases) o de grandes moléculas orgánicas distribuidas de manera sustancialmente uniforme en todo el líquido portador (geles monofásicos). Los geles monofásicos se pueden preparar, por ejemplo, combinando el agente activo, un excipiente líquido y un agente gelificante adecuado, tal como tragacanto (2 a 5%), alginato sódico (2 a 10%), gelatina (2 a 15%), metilcelulosa (3 a 5%), carboximetilcelulosa sódica (2 a 5%), carbómero (0,3 a 5%) o alcohol polivinílico (10 a 20%) juntos y mezclando hasta que se produzca un producto semisólido característico. Otros agentes gelificantes adecuados incluyen metilhidroxilcelulosa, polioxietileno-polioxipropileno, hidroxietilcelulosa y gelatina. Aunque los geles normalmente emplean excipiente líquido acuoso, también se pueden utilizar alcoholes y aceites como excipiente líquido.

En las formulaciones tópicas de la invención pueden incluirse varios aditivos, conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos de aditivos incluyen, pero no se limitan a, disolventes, potenciadores de penetración en la piel, opacificantes, conservantes (por ejemplo, antioxidantes), agentes gelificantes, agentes tamponantes, tensioactivos (particularmente tensioactivos no iónicos y anfóteros), emulsionantes, emolientes, agentes espesantes, estabilizantes, humectantes, colorantes y fragancias. La inclusión de disolventes y/o potenciadores de penetración en la piel es particularmente preferida, junto con emulsionantes, emolientes, y conservantes.

Ejemplos de disolventes incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: éteres hidrófilos tales como éter monoetilico de dietilenglicol (etoxidiglicol, comercializado como Transcutol™) y oleato éter monoetilico de dietilenglicol (comercializado como Softcutol™); derivados de aceite de ricino polietileno, tales como aceite de ricino polioxi 35, aceite de ricino hidrogenado polioxi 40, etc; polietilenglicol, en particular polietilenglicoles de peso molecular más bajo, tales como PEG 300 y PEG 400, y derivados de polietilenglicol tales como glicéridos PEG-8 caprílico/cáprico (comercializado como Labrasol™); sulfóxidos de alquilo tales como metilo SODM; pirrolidonas tales como 2-pirrolidona y N-metil-2-pirrolidona; y DMA. Muchos disolventes también puede actuar como mejoradores de absorción. En la formulación puede incorporarse un solo disolvente o una mezcla de disolventes.

Los emulsionantes adecuados y los coemulsionantes incluyen, sin limitación, los emulsionantes y coemulsionantes descritos con respecto a las formulaciones de microemulsión. Los emolientes incluyen, por ejemplo, propilenglicol, glicerol, miristato de isopropilo y polipropilenglicol-2 (PPG-2) propionato de éter de miristilo.

También se pueden incluir en la formulación otros agentes activos, por ejemplo, agentes antiinflamatorios, analgésicos, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, antibióticos, vitaminas, antioxidantes y protectores solares comúnmente encontrados en las formulaciones de filtros solares incluyendo, pero sin limitarse a, antranilatos, benzofenonas (particularmente benzofenona-3), derivados de alcanfor, cinamatos (por ejemplo, metoxicinamato de octilo), dibenzoilmetanos (por ejemplo, butil metoxidibenzoilmetano), ácido p-aminobenzoico (PABA) y sus derivados, y salicilatos (por ejemplo, salicilato de octilo).

En las formulaciones tópicas preferidas de la invención, el agente activo está presente en una cantidad comprendida en el intervalo de 0,25% en peso a 75% en peso de la formulación, preferentemente en el intervalo de 0,25% en peso a 30% en peso de la formulación, más preferentemente en el intervalo de 0,5% en peso a 15% en peso de la formulación y aún más preferentemente en el intervalo de 1,0% en peso a 10% en peso de la formulación.

Además, la formulación farmacéutica puede esterilizarse o mezclarse con agentes auxiliares, por ejemplo, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, tampones o sales para influir en la presión osmótica. Se preparan soluciones inyectables estériles incorporando el compuesto de fórmula I o fórmula II, en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios otros ingredientes como los enumerados anteriormente, según sea necesario, 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 además de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos preferidos de preparación son el secado al vacío y técnicas de secado por congelación que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente esterilizada por filtración del mismo.

Antagonistas del receptor de adenosina A_{2B}

Según la invención puede utilizarse cualquier antagonista del receptor de adenosina A_{2B} que tenga la estructura de las fórmulas I o II. Se conocen la técnica numerosos procedimientos para determinar si un compuesto específico tiene dicha actividad. Por ejemplo, un artículo de revista de Feoktistov y Baggioni, (*Pharmacological Reviews* 49, 381-402 (1997)) informa de la afinidad de unión de ocho agonistas de receptores de adenosina y ocho antagonistas para los cuatro subtipos de receptores de adenosina. Las referencias citadas en la presente memoria ofrecen descripciones detalladas de los procedimientos utilizados. (Robeva A.S., Woodward R.L., Jin X. y Gao Z., Linden J. *Drug Dev. Res.*

39:243-252 (1996); Jacobson K.A. y Suzuki F. *Drug Dev. Res.* 39, 289-300, (1996); Feoktistov, I. y Baggioni, I. *Molecular Pharmacology* 43, 909-914 (1993)). Los procedimientos eficaces para determinar la afinidad de unión de un compuesto para un receptor utilizan un agonista o antagonista radiomarcado y la correlación de la unión de este compuesto a una fracción de la membrana conocida porque contiene ese receptor, por ejemplo, para determinar si un compuesto es un antagonista de A_{2B}, la fracción de membrana contendría el receptor de adenosina A_{2B}. Otro procedimiento particularmente eficaz para determinar si un compuesto es un antagonista de A_{2B} se informa en la patente US n° 5.854.081.

Los compuestos selectivos para la subtipo de receptor A_{2B}, se prefieren por lo tanto para la presente invención. Los compuestos que antagonizan otros receptores además del receptor A_{2B} son también adecuados para su utilización en la presente invención.

Parámetros de reacción sintéticos

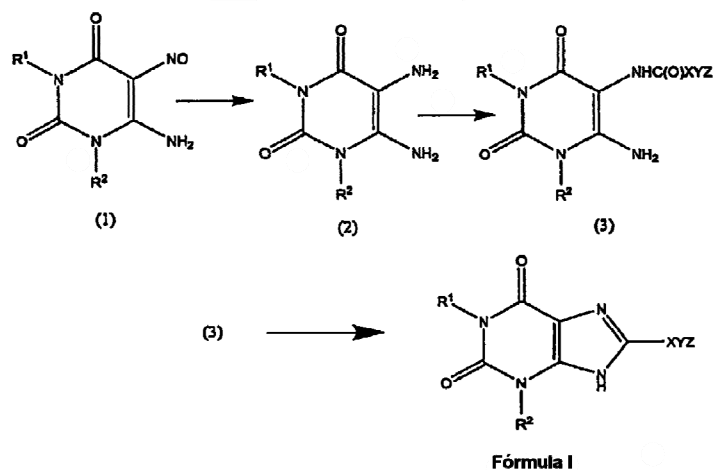
La terminología "disolvente", "disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" significa un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se describen junto con ésta [incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol o piridina]. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes utilizados en las reacciones descritas en la presente memoria son disolventes orgánicos inertes, y las reacciones se llevan a cabo en un gas inerte, preferentemente nitrógeno.

El término "c.s." significa añadir 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 fórmulas I y II

En el Esquema de reacción I se muestra un procedimiento preferido para preparar compuestos de fórmula I o II en las que R³ es hidrógeno.

Esquema de reacción I



Etapas 1 - Preparación de fórmula (2)

El compuesto de fórmula (2) se prepara a partir del compuesto de fórmula (1) por una etapa de reducción. Se pueden utilizar técnicas convencionales de reducción, por ejemplo usando ditionito sódico en solución acuosa de amoníaco, preferentemente, la reducción se lleva a cabo con hidrógeno y un catalizador metálico. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo metanol, en presencia de un catalizador, por ejemplo paladio al 10% sobre catalizador de carbono, bajo una atmósfera de hidrógeno, preferentemente a presión, por ejemplo a 2,1 bar (30 psi), durante 2 horas. Cuando se da por terminada la reacción, el producto de fórmula (2) se aísla por medios convencionales para proporcionar un compuesto de fórmula (2).

Etapas 2 - Preparación de fórmula (3)

El compuesto de fórmula (2) se hace reaccionar a continuación con un ácido carboxílico de fórmula Z-Y-X-CO₂H en presencia de una carbodiimida, por ejemplo 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La reacción se lleva a cabo en un disolvente prótico, por ejemplo metanol, etanol o propanol, preferentemente metanol, a una temperatura de 20

a 30°C, preferentemente a temperatura ambiente, durante 12 a 48 horas, preferentemente 16 horas. Cuando se da por terminada la reacción, el producto de fórmula (3) se aísla de la manera habitual, por ejemplo, por eliminación del disolvente a presión reducida, y se lava el producto. Alternativamente, la siguiente etapa puede llevarse a cabo sin ninguna purificación adicional.

5

Preparación alternativa de un compuesto de fórmula (3)

Alternativamente, el ácido carboxílico de fórmula Z-Y-X-CO₂H se convierte en primer lugar en un haluro ácido de fórmula Z-Y-X-C(O)L, en la que L es cloro o bromo, por reacción con un agente halogenante, por ejemplo cloruro de tionilo o bromuro de tionilo, preferentemente cloruro de tionilo. Alternativamente, pueden utilizarse cloruro de oxalilo, pentacloruro de fósforo u oxiclóruo de fósforo. La reacción se lleva a cabo preferentemente en ausencia de disolvente, utilizando el exceso de agente halogenante, por ejemplo a una temperatura de 60 a 80°C, preferentemente 70°C, durante 1 a 8 horas, preferentemente 4 horas. Cuando se da por terminada la reacción, se aísla de la manera habitual el producto de fórmula Z-Y-X-C(O)L, por ejemplo por eliminación del exceso de agente halogenante a presión reducida.

10

15

El producto se hace reaccionar a continuación con un compuesto de fórmula (2) en un disolvente inerte, por ejemplo acetonitrilo, en presencia de una base terciaria, por ejemplo trietilamina. La reacción se efectúa a una temperatura inicial de 0°C, y a continuación se deja calentar entre 20 y 30°C, preferentemente a temperatura ambiente, durante 12 a 48 horas, preferentemente 16 horas. Cuando se da por terminada la reacción, el producto de fórmula (3) se aísla de la manera habitual, por ejemplo diluyendo la mezcla de reacción con agua, separando por filtración el producto y lavando el producto con agua, seguido de éter.

20

Etapa 3 - Preparación de fórmula I

El compuesto de fórmula (3) se convierte entonces en un compuesto de fórmula I mediante una reacción de ciclación. La reacción se lleva a cabo en un disolvente prático, por ejemplo metanol, etanol o propanol, preferentemente metanol, en presencia de una base, por ejemplo hidróxido potásico, hidróxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, t-butóxido potásico, hidróxido sódico, preferentemente acuoso, a una temperatura de 50 a 80°C, preferentemente 80°C, durante 1 a 8 horas, preferentemente 3 horas. Cuando se da por terminada la reacción, el producto de fórmula I se aísla de la manera habitual, por ejemplo, mediante la eliminación del disolvente a presión reducida, acidificando el residuo con un ácido acuoso, separando por filtración el producto, lavando y secando el producto a continuación.

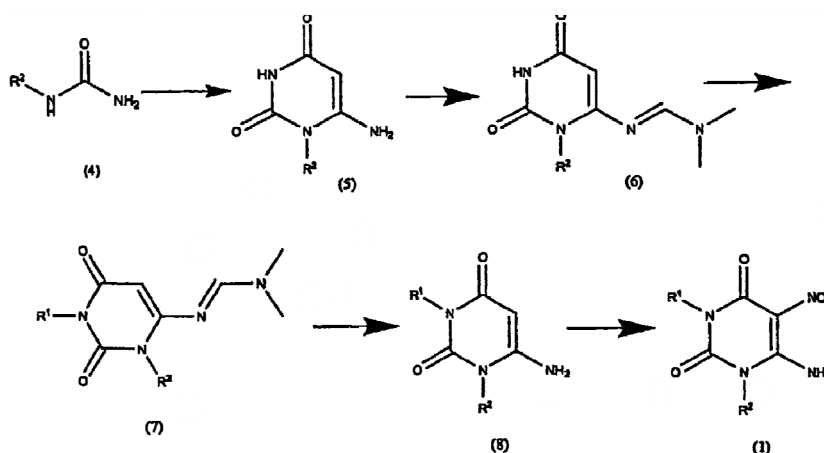
25

30

[El compuesto de fórmula (1) se pueden preparar por varios procedimientos. Un procedimiento preferido se muestra en el Esquema de reacción II.

35

Esquema de reacción II



40

Etapa 1 - Preparación de fórmula (5)

El compuesto de fórmula (4) está comercializado o se prepara por medios bien conocidos en la técnica. Se hace reaccionar con cianoacetato de etilo en un disolvente prático, por ejemplo etanol, en presencia de una base fuerte, por ejemplo etóxido sódico. La reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo, durante 4 a 24 horas. Cuando se da por terminada la reacción, el compuesto de fórmula (5) producido de este modo se aísla de la manera habitual.

45

Etapas 2 y 3 - Preparación de fórmula (7)

El compuesto de fórmula (5) se hace reaccionar con el dimetilacetal de N,N-dimetilformamida en un disolvente polar, por ejemplo N,N-dimetilformamida. La reacción se lleva a cabo a 40°C, durante 1 hora. Cuando se da por terminada

50

la reacción, el compuesto de fórmula (6) producido de este modo se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $R^1 Hal$, en la que Hal es cloro, bromo o yodo, en presencia de una base, por ejemplo, carbonato potásico. La reacción se lleva a cabo a $80^\circ C$, durante 4 a 24 horas. Cuando se da por terminada la reacción, el producto de fórmula (7) se aísla de la manera habitual, por ejemplo por evaporación de los disolventes a presión reducida, y el residuo se utiliza en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 4 - Preparación de fórmula (8)

El compuesto de fórmula (7) se hace reaccionar con amoníaco acuoso en un disolvente polar, por ejemplo en suspensión en metanol. La reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente, durante 1 a 3 días. Cuando se da por terminada la reacción, el producto de fórmula (8) se aísla de la manera habitual, por ejemplo por cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo, por ejemplo, con una mezcla de diclorometano/metanol.

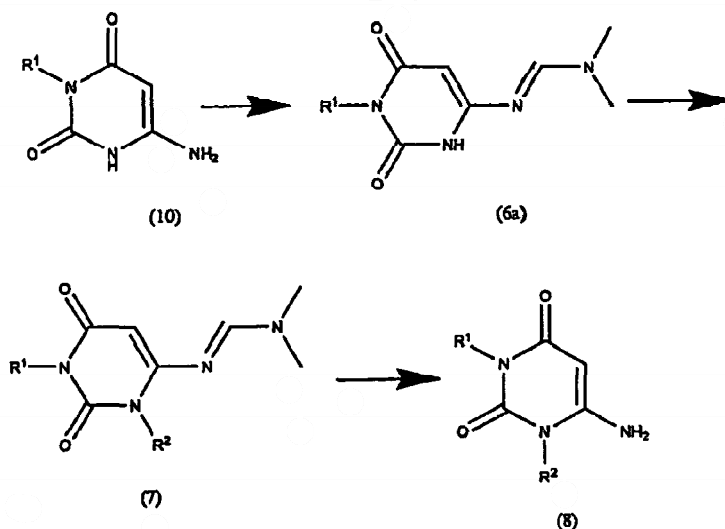
Etapa 5 - Preparación de fórmula (1)

El compuesto de fórmula (8) se mezcla a continuación con nitrito sódico en un disolvente ácido acuoso, preferentemente ácido acético y agua, por ejemplo ácido acético/agua al 50%. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 50 a $90^\circ C$, preferentemente $70^\circ C$, durante 1 hora. Cuando se da por terminada la reacción, se aísla el producto de fórmula (1) por medios convencionales.

Alternativamente, la reacción puede realizarse en un disolvente acuoso, por ejemplo, dimetilformamida y agua, y se hace reaccionar con un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico.

Puede prepararse un compuesto de fórmula (8) a partir de un compuesto de fórmula (10) utilizando un procedimiento similar, como se muestra en el Esquema de reacción IIA.

Esquema de reacción IIA



Etapas 2 y 3 - Preparación de fórmula (7)

El compuesto de fórmula (10) se hace reaccionar con el dimetilacetal de N,N-dimetilformamida en un disolvente polar, por ejemplo N,N-dimetilformamida. La reacción se lleva a cabo a $40^\circ C$, durante 1 hora. Cuando se da por terminada la reacción, el compuesto de fórmula (6a) producido de este modo se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $R^2 Hal$, en la que Hal es cloro, bromo o yodo, en presencia de una base, por ejemplo, carbonato potásico. La reacción se lleva a cabo a $80^\circ C$, durante 4 a 24 horas. Cuando se da por terminada la reacción, el producto de fórmula (7) se aísla de la manera habitual, por ejemplo por evaporación de los disolventes a presión reducida, y el residuo se utiliza en la siguiente reacción sin purificación adicional.

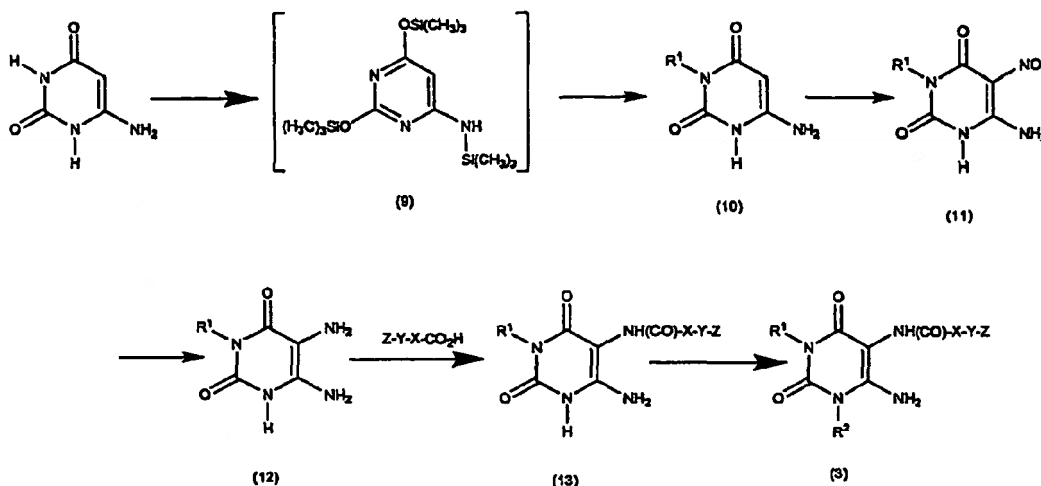
Etapa 4 - Preparación de fórmula (8)

El compuesto de fórmula (7) 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 se da por terminada la reacción, el producto de fórmula (8) se aísla de la manera habitual, por ejemplo por cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo, por ejemplo, con una mezcla de diclorometano/metanol.

El compuesto de fórmula (3) también se puede preparar por varios procedimientos. Un procedimiento preferido se muestra en el Esquema de reacción III.

5

Esquema de reacción III



Etapa 1 - Preparación de fórmula (10)

10 El compuesto 6-aminouracilo comercializado se silila en primer lugar, por ejemplo por reacción con exceso de hexametildisilazano como disolvente en presencia de un catalizador, por ejemplo sulfato amónico. La reacción se lleva a cabo a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante aproximadamente 1 a 10 horas. Cuando se da por terminada la reacción, el compuesto sililado producido de este modo se aísla de la manera habitual, y a continuación se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $R^1\text{Hal}$, en la que Hal es cloro, bromo o yodo, preferentemente en ausencia de un disolvente. La reacción se lleva a cabo a reflujo, durante 4 a 48 horas, preferentemente 12 a 16 horas. Cuando se da por terminada la reacción, el producto de fórmula (10) se aísla por medios convencionales.

20 Etapa 2 - Preparación de fórmula (11)

El compuesto de fórmula (10) se disuelve a continuación en un ácido acuoso, por ejemplo ácido acético acuoso, y se hace reaccionar con nitrito sódico. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 20 a 50°C, preferentemente 30°C, durante 30 minutos. Cuando se da por terminada la reacción, el producto de fórmula (11) se aísla por medios convencionales, por ejemplo por filtración.

Etapa 3 - Preparación de fórmula (12)

30 El compuesto de fórmula (11) se reduce entonces a un derivado de diamino. En general, el compuesto de fórmula (11) se disuelve en amoníaco acuoso, y a continuación se añade un agente reductor, por ejemplo hidrosulfito sódico. La reacción se efectúa a una temperatura de 70°C. Cuando se da por terminada la reacción, el producto de fórmula (12) se aísla de la manera habitual, por ejemplo por filtración de la mezcla de reacción enfriada.

Etapa 4 - Preparación de fórmula (13)

35 Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (12) con un ácido carboxílico de fórmula $\text{Z-Y-X-CO}_2\text{H}$ en presencia de una carbodiimida, por ejemplo hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La reacción se efectúa a una temperatura de 20 a 30°C, durante 12 a 48 horas. Cuando se da por terminada la reacción, el producto de fórmula (13) se aísla de la manera habitual, por ejemplo por filtración de la mezcla de reacción enfriada.

45 Alternativamente, el ácido carboxílico de fórmula $\text{Z-Y-X-CO}_2\text{H}$ se convierte en un haluro de ácido de fórmula Z-Y-X-C(O)L , en la que L es cloro o bromo, por reacción con un agente halogenante, por ejemplo cloruro de tionilo o bromuro de tionilo; alternativamente puede utilizarse, pentacloruro de fósforo u oxicluro de fósforo. La reacción se lleva a cabo preferentemente en ausencia de un disolvente, utilizando el exceso de agente halogenante, por ejemplo a una temperatura de 60-80°C, preferentemente de 70°C, durante 1 a 8 horas, preferentemente 4 horas. Cuando se

da por terminada la reacción, el producto de fórmula Z-Y-X-C(O)L se aísla de la manera habitual, por ejemplo por la eliminación del exceso de agente halogenante a presión reducida.

5 El producto de fórmula Z-Y-X-C(O)L se hace reaccionar a continuación con un compuesto de fórmula (12) en un disolvente inerte, por ejemplo acetonitrilo, en presencia de una base terciaria, por ejemplo trietilamina. La reacción se efectúa a una temperatura inicial de 0°C, y a continuación se deja calentar entre 20 y 30°C, preferentemente a la temperatura ambiente, durante 12 a 48 horas, preferentemente 16 horas. Cuando se da por terminada la reacción, el producto de fórmula (13) se aísla de la manera habitual, por ejemplo mediante la dilución de la mezcla de reacción con agua, separando por filtración el producto, y lavando el producto con agua, seguido de éter.

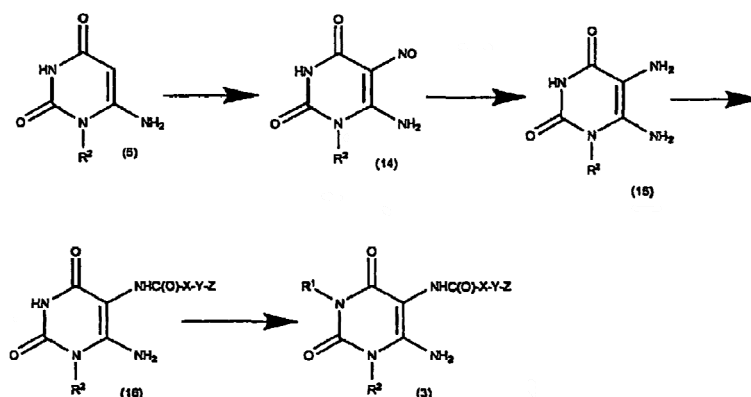
10

Etapa 5 - Preparación de fórmula (3)

15 El compuesto de fórmula (13) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R²Hal, en la que Hal es cloro, bromo o yodo, en presencia de una base, por ejemplo, carbonato potásico. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, durante 4 a 24 horas, preferentemente 16 horas. Cuando se da por terminada la reacción, el producto de fórmula (3) se aísla de la manera habitual, por ejemplo por evaporación de los disolventes a presión reducida, y el residuo se puede purificar de forma convencional, o puede utilizarse en la siguiente reacción sin purificación adicional.

20 En el Esquema de reacción IV se muestra otro procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (3).

Esquema de reacción IV



25

Etapa 1 - Preparación de fórmula (14)

30 El compuesto de fórmula (5) se mezcla con nitrito sódico en un disolvente ácido acuoso, preferentemente acético y agua, por ejemplo ácido acético al 50% en agua. La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 50 y 90°C, preferentemente 70°C, durante 1 hora. Cuando se da por terminada la reacción, el producto de fórmula (14) se aísla por medios convencionales.

Alternativamente, la reacción puede realizarse en un disolvente acuoso, por ejemplo, dimetilformamida y agua, y se hace reaccionar con un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico.

Etapa 2 - Preparación de fórmula (15)

40 El compuesto de fórmula (14) se reduce a continuación a un derivado de diamino. En general, el compuesto de fórmula (14) se disuelve en amoníaco acuoso, y a continuación se añade un agente reductor, por ejemplo hidrosulfito sódico. La reacción se efectúa a una temperatura de 70°C. Cuando se da por terminada la reacción, el producto de fórmula (15) se aísla de la manera habitual, por ejemplo por filtración de la mezcla de reacción enfriada.

Etapa 3 - Preparación de fórmula (16)

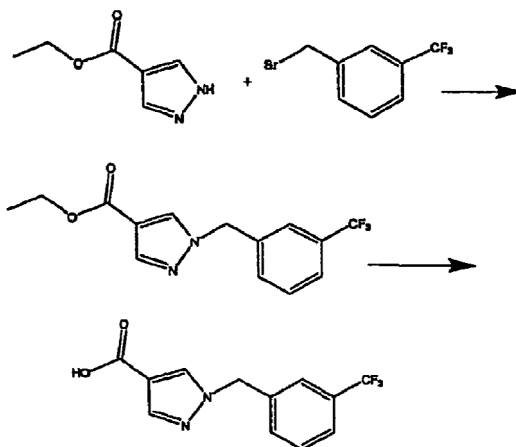
45 El compuesto de fórmula (15) se hace reaccionar con un ácido carboxílico de fórmula Z-Y-X-CO₂H en la presencia de una carbodiimida, por ejemplo hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La reacción se efectúa a una temperatura entre 20 y 30°C, durante 12 a 48 horas, en un disolvente inerte, por ejemplo metanol. Cuando se da por terminada la reacción, el producto de fórmula (16) se aísla de la manera habitual, por ejemplo por filtración de la mezcla de reacción enfriada.

- Alternativamente, el ácido carboxílico de fórmula Z-Y-X-CO₂H se convierte en un haluro ácido de fórmula Z-Y-X-C(O)L, en la que L es cloro o bromo, por reacción con un agente halogenante, por ejemplo cloruro de tionilo o bromuro de tionilo; alternativamente pueden utilizarse pentacloruro de fósforo u oxiclورو de fósforo. La reacción se lleva a cabo preferentemente en ausencia de un disolvente, utilizando agente halogenante en exceso, por ejemplo a una temperatura entre 60 y 80°C, preferentemente de 70°C, durante 1 a 8 horas, preferentemente 4 horas. Cuando se da por terminada la reacción, el producto de fórmula Z-Y-X-C(O)L se aísla de la manera habitual, por ejemplo por eliminación del exceso de agente halogenante a presión reducida.
- El producto de fórmula Z-Y-X-C(O)L se hace reaccionar a continuación con un compuesto de fórmula (15) en un disolvente inerte, por ejemplo acetonitrilo, en presencia de una base terciaria, por ejemplo trietilamina. La reacción se efectúa a una temperatura inicial de 0°C, y luego se dejó calentar entre 20 y 30°C, preferentemente a temperatura ambiente, durante 12 a 48 horas, preferentemente 16 horas. Cuando se da por terminada la reacción, el producto de fórmula (16) se aísla de la manera habitual, por ejemplo diluyendo la mezcla de reacción con agua, separando por filtración el producto y lavando el producto con agua seguido de éter.

Etapa 4 - Preparación de fórmula (3)

- El compuesto de fórmula (16) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R¹Hal, en la que Hal es cloro, bromo o yodo, en presencia de una base, por ejemplo, carbonato potásico. La reacción se lleva a cabo a 80°C, durante 4 a 24 horas, preferentemente 16 horas. Cuando se da por terminada la reacción, el producto de fórmula (3) se aísla de la manera habitual, por ejemplo por evaporación de los disolventes a presión reducida, y el residuo se puede purificar de forma convencional o puede utilizarse en la siguiente reacción sin purificación adicional.
- En el Esquema de reacción V se muestra un ejemplo de síntesis de un compuesto de Z-YX-CO₂H en la que X es pirazol-1,4-ilo, Y es metileno y Z es 3-trifluorometilfenilo.

Esquema de reacción V



- Etil pirazol-4-carboxilato se hace reaccionar con 1-(bromometil)-3-(trifluorometil)beninceno en acetona en presencia de carbonato potásico. El producto, 1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de etilo, se hidroliza a continuación con hidróxido potásico en metanol, para proporcionar ácido 1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-carboxílico.

Utilidad, pruebas y administración

Utilidad general

- Los compuestos que tienen la estructura de las fórmulas I y II y las composiciones farmacéuticas de la invención son eficaces en el aumento de la cicatrización de heridas.

Pruebas

- Se llevan a cabo pruebas de actividad según se describe en las patentes y solicitudes de patente mencionadas anteriormente, y en los ejemplos que siguen, y por procedimientos evidentes para un experto en la materia.

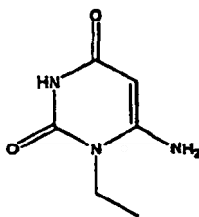
Los ejemplos siguientes se incluyen para demostrar formas de realización preferidas de la invención. Se debe apreciar por los expertos en la materia que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por el inventor para el buen funcionamiento en la puesta en práctica de la invención, y por lo tanto se puede considerar que constituyen modos preferidos para su puesta en práctica.

5

Ejemplo 1

Preparación de un compuesto de fórmula (5)

10 A. Preparación de un compuesto de fórmula (5) en la que R² es etilo



15 Una solución de etóxido sódico se preparó a partir de sodio (4,8 g, 226 mmol) y etanol anhidro (150 ml). A esta solución se añadió amino-N-etilamida (10 g, 113 mmol) y cianoacetato de etilo (12,8 g, 113 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 6 horas, se enfrió y se separó el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (50 ml), y se ajustó el pH a 7 con ácido clorhídrico. La mezcla se dejó reposar durante la noche a 0°C, y se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó al aire, para proporcionar 6-amino-1-etil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, compuesto de fórmula (5).

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,74-3,79 (m, 2H), 1,07 (t, 3H, J = 7,03 Hz); EM m/z 155,98 (M⁺), 177,99 (M⁺ +Na)

25 B. Preparación de un compuesto de fórmula (5) en la que R² es metilo

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del ejemplo 1A, pero sustituyendo amino-N-etilamida con amino-N-metilamida, se preparó 6-amino-1-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

30 C. Preparación de un compuesto de fórmula (5) variando R²

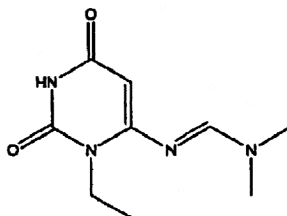
Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del ejemplo 1A, pero sustituyendo amino-N-etilamida por otros compuestos de fórmula (4), se preparan otros compuestos de fórmula (5).

Ejemplo 2

35

Preparación de un compuesto de fórmula (6)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (6) en la que R² es etilo



40

Una suspensión de 6-amino-1-etil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (0,77 g, 5 mmol) en N,N-dimetilacetamida anhidra (25 ml) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal (2,7 ml, 20 mmol) se calentó a 40°C durante 90 minutos. El disolvente se eliminó a continuación a presión reducida, y el residuo se disgregó con etanol, se filtró y se lavó con etanol, para proporcionar 6-[2-(dimetilamino)-1-azavinil]-1-etil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, compuesto de fórmula (6).

45

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,88-3,95 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,07 (t, 3H, J = 7,03 Hz); EM m/z 210,86 (M⁺), 232,87 (M⁺ +Na)

50 B. Preparación de un compuesto de fórmula (6) en la que R² es metilo

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del ejemplo 2A, pero sustituyendo 6-amino-1-etil-1,3-dihidropirimidina-

2,4-diona por 6-amino-1-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, se preparó 6-[2-(dimetilamino)-1-azavinil]-1-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

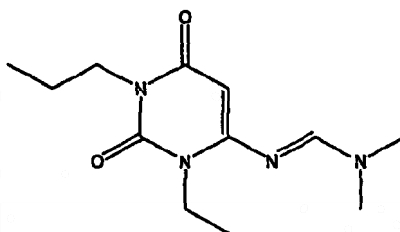
C. Preparación de un compuesto de fórmula (6) variando R²

- 5 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del ejemplo 2A, pero sustituyendo 6-amino-1-etil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (5), se preparan otros compuestos de fórmula (6).

Ejemplo 3

10 Preparación de un compuesto de fórmula (7)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (7) en la que R¹ es n-propilo y R² es etilo



- 15 Una mezcla de una solución de 6-[2-(dimetilamino)-1-azavinil]-1-etil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (1,5 g, 7,1 mmol) en dimetilformamida (25 ml), carbonato potásico (1,5 g, 11 mmol) y yoduro de n-propilo (1,54 g, 11 mmol) se agitó a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se evaporaron los disolventes y el producto de fórmula (7), 6-[2-(dimetilamino)-1-azavinil]-1-etil-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, se utilizó tal cual en la siguiente reacción.
- 20

B. Preparación de un compuesto de fórmula (7), variando R¹ y R²

- 25 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 A, pero sustituyendo la 6-[2-(dimetilamino)-1-azavinil]-1-etil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (6), se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (7):

- 30 6-[2-(dimetilamino)-1-azavinil]-1-metil-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;
6-[2-(dimetilamino)-1-azavinil]-1-metil-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;
6-[2-(dimetilamino)-1-azavinil]-1-etil-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;
6-[2-(dimetilamino)-1-azavinil]-1-metil-3-(2-metilpropil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y
6-[2-(dimetilamino)-1-azavinil]-1-etil-3-(2-metilpropil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

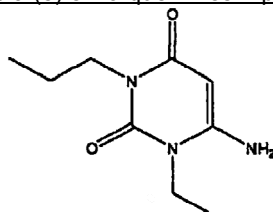
C. Preparación de un compuesto de fórmula (7), variando R¹ y R²

- 35 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del ejemplo 3 A, pero sustituyendo la 6-[2-(dimetilamino)-1-azavinil]-1-etil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (6), se preparan otros compuestos de fórmula (7).

40 Ejemplo 4

Preparación de un compuesto de fórmula (8)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (8) en la que R¹ es n-propilo y R² es etilo



- 45 Una solución de 6-[2-(dimetilamino)-1-azavinil]-1-etil-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (2,1 g) se disolvió en una mezcla de metanol (10 ml) y solución acuosa de amoníaco al 28% (20 ml), y se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a continuación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol (15/1), para proporcionar 6-amino-1-etil-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, compuesto de fórmula (8).
- 50

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 6,80 (s, 2H), 4,64 (s, 1H), 3,79-3,84 (m, 2H), 3,63-3,67 (m, 2H), 1,41-1,51 (m, 2H), 1,09 (t, 3H,

J = 7,03 Hz), 0,80 (t, 3H, J = 7,42 Hz); MS 197,82 m/z (M^+)

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

5 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del ejemplo 4A, pero sustituyendo la 6-[2-(dimetilamino)-1-azavinil]-1-etil-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (7), se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (8):

10 6-amino-1-metil-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-metil-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-etil-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-metil-3-(2-metilpropil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y
6-amino-1-etil-3-(2-metilpropil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

15 **C. Preparación de un compuesto de fórmula (7) variando R^1 y R^2**

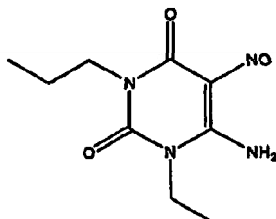
Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del ejemplo 4A, pero sustituyendo la 6-[2-(dimetilamino)-1-azavinil]-1-etil-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (7), se preparan otros compuestos de fórmula (8).

20

Ejemplo 5

Preparación de un compuesto de fórmula (1)

25 **A. Preparación de un compuesto de fórmula (1) en la que R^1 es n-propilo y R^2 es etilo**



30 [0187] A una solución de 6-amino-1-etil-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (1,4 g, 7,1 mmol) en una mezcla de de ácido acético/agua al 50% (35 ml) se añadió nitrito sódico (2 g, 28,4 mmol) en porciones durante un período de 10 minutos. La mezcla se agitó a 70°C durante 1 hora, a continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta un volumen bajo a presión reducida. El sólido se separó por filtración y se lavó con agua, para proporcionar 6-amino-1-etil-5-nitroso-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, compuesto de fórmula (1).

35 EM m/z 227,05 (M^+), 249,08 ($M^+ + Na$)

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

40 De modo similar, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5A, pero sustituyendo 6-amino-1-etil-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (8), se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (1):

45 6-amino-1-metil-5-nitroso-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-metil-3-ciclopropilmetil-5-nitroso-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-etil-3-ciclopropilmetil-5-nitroso-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;
6-amino-1-metil-3-(2-metilpropil)-5-nitroso-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y
6-amino-1-etil-3-(2-metilpropil)-5-nitroso-1,3-dihidropirimidina-2, 4-diona.

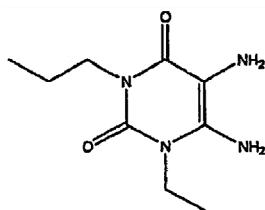
50 **C. Preparación de un compuesto de fórmula (1) variando R^1 y R^2**

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5A, pero sustituyendo 6-amino-1-etil-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (8), se preparan otros compuestos de fórmula (1).

55 **Ejemplo 6**

Preparación de un compuesto de fórmula (2)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (2) en la que R^1 es n-propilo y R^2 es etilo



A una solución de 6-amino-1-etil-5-nitroso-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (300 mg) en metanol (10 ml) se añadió 10% de paladio sobre catalizador carbono (50 mg), y la mezcla se hidrogenó bajo hidrógeno a 30 psi durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de celite, y el disolvente se eliminó del filtrado a presión reducida, para proporcionar 5,6-diamino-1-etil-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, compuesto de fórmula (2).

EM m/z 213,03 (M^+), 235,06 ($M^+ + Na$)

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

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6A, pero sustituyendo 6-amino-1-etil-5-nitroso-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (1), se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (2):

- 15 5,6-diamino-1-metil-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;
 5,6-diamino-1-metil-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;
 5,6-diamino-1-etil-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;
 5,6-diamino-1-metil-3-(2-metilpropil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y
 20 5,6-diamino-1-etil-3-(2-metilpropil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

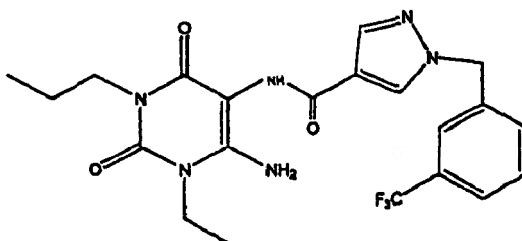
C. Preparación de un compuesto de fórmula (2) variando R^1 y R^2

25 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6A, pero sustituyendo 6-amino-1-etil-5-nitroso-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (1), se preparan otros compuestos de fórmula (2).

Ejemplo 7

Preparación de un compuesto de fórmula (3)

30 A. Preparación de un compuesto de fórmula (3) en la que R^1 es n-propilo, R^2 es etilo, X es 1,4-pirazolilo, Y es metileno y Z es 3-trifluorometilfenilo



35 A una mezcla de 5,6-diamino-1-etil-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (100 mg, 0,47 mmol) y 1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-carboxílico (0,151g, 0,56 mmol) en metanol (10 ml) se añadió hidrócloro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,135g, 0,7 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó utilizando Bistag, eluyendo con metanol al 10%/cloruro de metileno, para proporcionar N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-pirazol-4-il)carboxamida.

40 1H -RMN (DMSO- d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,59-7,71 (m, 4H), 6,71 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 3,91-3,96 (m, 2H), 3,70-3,75 (m, 2H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,14 (t, 3H, J = 7,03 Hz), 0,85 (t, 3H, J = 7,42 Hz).

45 B. Preparación de un compuesto de fórmula (3), variando R^1 , R^2 , X, Y y Z

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A, pero sustituyendo opcionalmente 5,6-diamino-1-etil-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (2), y sustituyendo opcionalmente el ácido 1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-carboxílico por otros compuestos de fórmula Z-Y-X-CO₂H, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (3):

- N-(6-amino-1-metil-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-{{3-(trifluorometil)fenil}metil}-pirazol-4-il)carboxamida;
- 5 N-(6-amino-1-metil-2,4-dioxo-3-ciclopropilmetil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-{{3-(trifluorometil)fenil}metil}-pirazol-4-il)carboxamida;
- N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo-3-ciclopropilmetil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-{{3-(trifluorometil)fenil}metil}-pirazol-4-il)carboxamida;
- 10 N-(6-amino-1-metil-2,4-dioxo-3-etil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-{{3-fluorofenil}metil}-pirazol-4-il)carboxamida;
- N-(6-amino-1-metil-2,4-dioxo-3-ciclopropilrnetil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-{{3-fluorofenil}metil}-pirazol-4-il)carboxamida;
- 15 N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo-3-ciclopropilrnetil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-{{3-fluorofenil}metil}-pirazol-4-il)carboxamida;
- N-[6-amino-3-(ciclopropilmetil)-1-metil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il)][1-bencilpirazol-4-il]carboxamida;
- 20 N-(6-amino-1-metil-2,4-dioxo-3-ciclopropilmetil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-{{3-cianofenil}metil}-pirazol-4-il)carboxamida;
- [1-(2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)etil)pirazol-4-il]-N-[6-amino-3-(ciclopropilmetil)-1-metil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il)] carboxamida;
- 25 N-[6-amino-3-(ciclopropilmetil)-1-etil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il)](1-{{6-(trifluorometil)(3-piridil)}metil}pirazol-4-il)carboxamida;
- N-[6-amino-3-propil)-1-etil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il)](1-{{(2-piridil)}metil}pirazol-4-il)carboxamida;
- 30 N-[6-amino-3-(2-metilpropil)-1-metil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il)][1-bencilpirazol-4-il]carboxamida;
- N-[6-amino-3-(2-metilpropil)-1-metil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il)](1-{{3-fluorofenil}metil}pirazol-4-il)carboxamida;
- 35 N-[6-amino-3-(2-metilpropil)-1-etil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il)](1-{{3-fluorofenil}metil}pirazol-4-il)carboxamida;
- N-[6-amino-3-(2-metilpropil)-1-metil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il)](1-{{3-(trifluorometil)fenil}metil}pirazol-4-il)carboxamida; y
- 40 N-[6-amino-3-(2-metilpropil)-1-etil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il)](1-{{6-(trifluorometil)(3-piridil)}metil}pirazol-4-il)carboxamida.

45 C. Preparación de un compuesto de fórmula (2) variando R¹ y R²

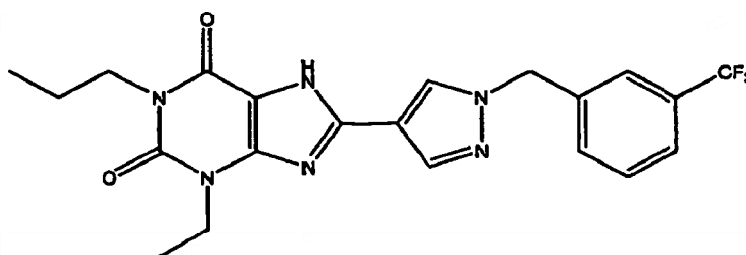
Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7A, pero sustituyendo opcionalmente 5,6-diamino-1-etil-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (2), y sustituyendo opcionalmente 1-{{3-(trifluorometil)fenil}metil}pirazol-4-carboxílico por otros compuestos de fórmula Z-Y-X-CO₂H, se preparan otros compuestos de fórmula (3).

50

Ejemplo 8

Preparación de un compuesto de fórmula I

55 A. Preparación de un compuesto de fórmula I en la que R¹ es n-propilo, R² es etilo, X es 1,4-pirazolilo, Y es metileno y Z es 3-trifluorometilfenilo



Una mezcla de N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-pirazol-4-il)carboxamida (80 mg, 0,17 mmol), hidróxido sódico acuoso al 10% (5 ml) y metanol (5 ml) se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, el metanol se retiró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, después con metanol, para proporcionar 3-etil-1-propil-8-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, compuesto de fórmula I.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,60-7,75 (m, 4H), 5,54 (s, 2H), 4,05-4,50 (m, 2H), 3,8 -3,91 (m, 2H), 1,55-1,64 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, J = 7,03 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,42 Hz); EM *m/z* 447,2 (M⁺).

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

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8A, pero sustituyendo N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-pirazol-3-il)carboxamida por otros compuestos de fórmula (3), se prepararon los siguientes compuestos de fórmula I:

1-ciclopropilmetil-3-metil-8-[1-(fenilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 1-ciclopropilmetil-3-metil-8-{1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 1-ciclopropilmetil-3-etil-8-{1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 1-ciclopropilmetil-3-metil-8-{1-[[3-(fluorofenil)metil]pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona};
 1-ciclopropilmetil-3-etil-8-{1-[[3-(fluorofenil)metil]pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona};
 1-ciclopropilmetil-3-etil-8-{1-[[6-(trifluorometil)(3-piridil)]metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 3-{{4-[1-(ciclopropilmetil)-3-metil-2,6-dioxo-1,3,7-trihidropurin-8-il]pirazolil}metil}bencenocarbonitrilo;
 8-[1-(2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)etil)pirazol-4-il]-3-metil-1-ciclopropilmetil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 1-(2-metilpropil)-3-metil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 1-(2-metilpropil)-3-etil-8-{1-[[3-(fluorofenil)metil]pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona};
 1-(2-metilpropil)-3-metil-8-{1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
 1-(2-metilpropil)-3-metil-8-{1-[[3-(fluorofenil)metil]pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona};
 3-etil-1-(2-metilpropil)-8-(1-[[6-(trifluorometil)(3-piridil)]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}; y
 3-etil-1-propil-8-[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

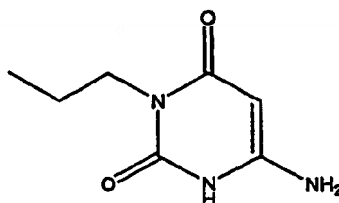
C. Preparación de un compuesto de fórmula I, variando R¹, R², X, Y y Z

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8A, pero sustituyendo N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-pirazol-3-il)carboxamida por otros compuestos de fórmula (3), se preparan otros compuestos de fórmula I.

Ejemplo 9

Preparación de un compuesto de fórmula (10)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (10) en la que R¹ es n-propilo



Una mezcla de 6-aminouracilo (5,08 g, 40 mmol), hexametildisilazano (50 ml) y sulfato de amonio (260 mg, 1,96 mmol) se sometió a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar, el sólido se separó por filtración, y el disolvente se eliminó del filtrado a presión reducida para proporcionar el derivado trimetilsililado de 6-aminouracilo.

El producto se disolvió en tolueno (1,5 ml), y yodopropano (7,8 ml, 80 mmol) y se calentó en un baño de aceite a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se añadió lentamente bicarbonato sódico acuoso saturado. El precipitado resultante se filtró y se lavó sucesivamente con agua, tolueno y éter, para proporcionar 6-amino-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, compuesto de fórmula (10), que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

¹H-RMN (DMSO-d6) δ 10,34 (s, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 3,57-3,62 (m, 2H), 1,41-1,51 (m, 2H), 0,80 (t, 3H, J = 7,43 Hz).

10 B. Preparación de un compuesto de fórmula (10), variando R¹

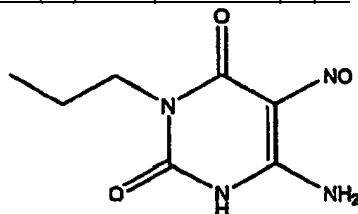
Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9A, pero sustituyendo yodopropano por otros haluros de alquilo de fórmula R¹Hal, se preparan otros compuestos de fórmula (10), que incluyen:

- 15 6-amino-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y
6-amino-3-(2-metilpropil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

Ejemplo 10

20 Preparación de un compuesto de fórmula (11)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (11) en la que R¹ es n-propilo



25 A una solución de 6-amino-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (5,6 g) en una mezcla de ácido acético al 50% en agua (160 ml) a 70°C, se añadió nitrito sódico (4,5 g) en porciones durante un período de 15 minutos. La mezcla se agitó a 70°C durante 45 minutos, a continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta un volumen bajo a presión reducida. El sólido se separó por filtración y se lavó con agua, para proporcionar a 6-amino-5-nitroso-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, un compuesto de fórmula (11).

30 ¹H-RMN (DMSO-d6) δ 11,42 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 3,77-3,81 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 1,55-1,64 (m, 2H), 0,89 (t, 3H, J = 7,43 Hz); EM *m/z* 198,78 (M⁺), 220,78 (M⁺ +Na)

B. Preparación de un compuesto de fórmula (11), variando R¹

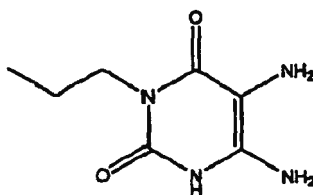
35 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10A, pero sustituyendo 6-amino-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (10), se preparan otros compuestos de fórmula (11), que incluyen:

- 40 6-amino-5-nitroso-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y
6-amino-5-nitroso-3-(2-metilpropil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

Ejemplo 11

45 Preparación de un compuesto de fórmula (12)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (12) en la que R¹ es n-propilo



50 [0204] A una solución de 6-amino-5-nitroso-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (5,4 g, 27 mmol) en amoníaco acuoso al 12,5% (135 ml) a 70°C se añadió ditionito sódico (Na₂S₂O₄, 9,45 g, 54 mmol) en porciones durante 15 minutos, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La solución se concentró a presión reducida, se enfrió a 5°C, se

separó el precipitado por filtración, y se lavó con agua fría, para proporcionar 5,6-diamino-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, compuesto de fórmula (12).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 0,81 (t, 3H, J = 7,43 Hz), 1,43-1,52 (m, 2H), 3,63-3,67 (m, 2H), 5,56 (s, 2H); EM *m/z* 184,95 (M⁺), 206,96 (M⁺ +Na)

B. Preparación de un compuesto de fórmula (12), variando R¹

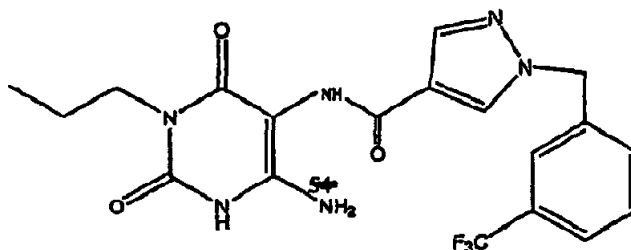
Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11A, pero sustituyendo 6-amino-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (11), se preparan otros compuestos de fórmula (12), que incluyen:

5,6-diamino-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y
5,6-diamino-3-(2-metilpropil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

Ejemplo 12

Preparación de un compuesto de fórmula (13)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (13) en la que R¹ es n-propilo, X es 1,4-pirazolilo, Y es metileno, y Z es 3-trifluorometilfenilo



A una mezcla de 5,6-diamino-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (2,3 g, 126 mmol) y ácido 1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-carboxílico (3,79 g, 14 mmol) en metanol (50 ml) se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,67 g, 14 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente (aunque menos tiempo es aceptable). El precipitado se separó por filtración, y se lavó sucesivamente con agua y metanol. El producto se secó a vacío para proporcionar N-(6-amino-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)carboxamida, compuesto de fórmula (13).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,44 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,56-7,71 (m, 3H), 6,02 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,62-3,66 (m, 2H), 1,44-1,53 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J = 7,43 Hz); EM *m/z* 458,92 (M⁺ +Na).

B. Preparación alternativa de un compuesto de fórmula (13) en la que R¹ es n-propilo, X es 1,4-pirazolilo, Y es metileno, y Z es 3-trifluorometilfenilo

Una solución de ácido 1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-carboxílico (1 g, 3,7 mmol) en cloruro de tionilo (1 ml) se calentó a 70°C durante 4 horas. El cloruro de tionilo en exceso se separó por destilación, y el residuo se trató con cloruro de metileno/hexanos. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetonitrilo. Esta solución se añadió a una suspensión de 5,6-diamino-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (2,3 g, 126 mmol) y trietilamina (1 ml) en acetonitrilo (20 ml) a 0°C, y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió con agua (5 ml), se acidificó con ácido clorhídrico, se agitó durante 30 minutos, y el precipitado se separó por filtración. El producto se lavó con éter, para proporcionar N-(6-amino-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)carboxamida, compuesto de fórmula (13).

C. Preparación de un compuesto de fórmula (13), variando R¹, X, Y y Z

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del ejemplo 12A o 12B, pero sustituyendo opcionalmente 6-amino-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (12), y sustituyendo opcionalmente el ácido 1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-carboxílico por otros compuestos de fórmula Z-Y-X-CO₂H, se preparan otros compuestos de fórmula (13), que incluyen:

N-(6-amino-2,4-dioxo-3-ciclopropilmetil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)carboxamida;

N-(6-amino-2,4-dioxo-3-(2-metilpropil)(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)carboxamida;

N-(6-amino-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-fluorofenil]metil]pirazol-4-il)carboxamida;

N-(6-amino-2,4-dioxo-3-ciclopropilmetil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-fluorofenil]metil]pirazol-4-il)carboxamida;

5 N-(6-amino-2,4-dioxo-3-(2-metilpropil)(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-fluorofenil]metil]pirazol-4-il)carboxamida;

N-(6-amino-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[1-bencil]pirazol-4-il)carboxamida;

10 N-(6-amino-2,4-dioxo-3-ciclopropilmetil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[1-bencil]pirazol-4-il)carboxamida;

N-(6-amino-2,4-dioxo-3-(2-metilpropil)(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[1-bencil]pirazol-4-il)carboxamida;

N-(6-amino-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-cianofenil]metil]pirazol-4-il)carboxamida;

15 N-(6-amino-2,4-dioxo-3-ciclopropilmetil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-cianofenil]metil]pirazol-4-il)carboxamida;

N-(6-amino-2,4-dioxo-3-(2-metilpropil)(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-cianofenil]metil]pirazol-4-il)carboxamida;

20 N-(6-amino-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[1-(2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)etil]pirazol-4-il)carboxamida;

N-(6-amino-2,4-dioxo-3-ciclopropilmetil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[1-(2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)etil]pirazol-4-il)carboxamida;

25 N-(6-amino-2,4-dioxo-3-(2-metilpropil)(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[1-(2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)etil]pirazol-4-il)carboxamida;

N-(6-amino-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[6-(trifluoronietil)(3-piridil)]metil]pirazol-4-il)carboxamida;

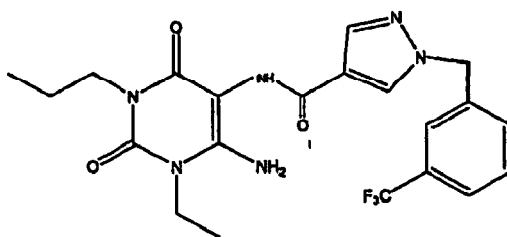
30 N-(6-amino-2,4-dioxo-3-ciclopropilmetil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[6-(trifluoronietil)(3-piridil)]metil]pirazol-4-il)carboxamida; y

N-(6-amino-2,4-dioxo-3-(2-metilpropil)(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[6-(trifluoronietil)(3-piridil)]metil]pirazol-4-il)carboxamida.

35 Ejemplo 13

Preparación de un compuesto de fórmula (3)

40 A. Preparación de un compuesto de fórmula (3) en la que R¹ es n-propilo, R² es etilo, X es 1,4-pirazolilo, Y es metileno y Z es 3-trifluorometilfenilo



45 Una mezcla de una solución de N-(6-amino-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)-fenil]metil]pirazol-3-il)carboxamida (872 mg, 2 mmol) en dimetilformamida (10 ml), carbonato potásico (552 mg, 4 mmol) y yoduro de etilo (0,24 ml, 3 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se agitó con agua durante dos horas a temperatura ambiente, y el precipitado se filtró, se lavó con agua, y después se disolvió en metanol. El disolvente se eliminó a continuación a presión reducida para proporcionar N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)carboxamida, un compuesto de fórmula (3).

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 8,58 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72-7,50 (m, 4H), 6,71 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,0-3,82 (m, 2H), 3,77 a 3,65 (m, 2H), 1,60 a 1,50 (m, 2H), 1,13 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 0,84 (t, 3H, J = 7,2 Hz); EM m/z 462,9 (M⁺)

55 B. Preparación de un compuesto de fórmula (13), variando R¹, X, Y y Z

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13A, pero sustituyendo la N-(6-amino-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)-fenil]metil]pirazol-3-il)carboxamida por otros compuestos de

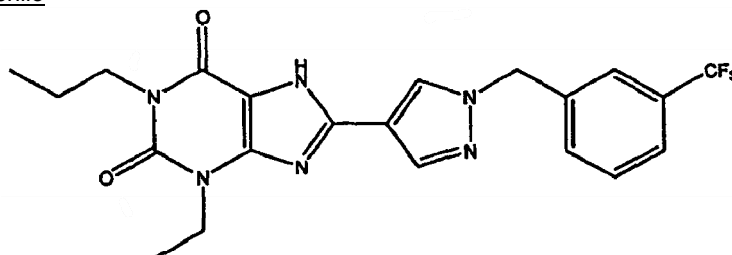
fórmula (13), se preparan otros compuestos de fórmula (3), incluyendo:

- 5 N-(6-amino-1-metil-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-fluorofenil]metil]-pirazol-4-il)carboxamida;
- 10 N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo-3-ciclopropilmetil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-fluorofenil]metil]-pirazol-4-il)carboxamida;
- 15 N-(6-amino-1-metil-2,4-dioxo-3-ciclopropilmetil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-fluorofenil]metil]-pirazol-4-il)carboxamida;
- 20 N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo-3-ciclopropilmetil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-fluorofenil]metil]-pirazol-4-il)carboxamida;
- 25 N-[6-amino-3-(ciclopropilmetil)-1-metil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il)][1-bencilpirazol-4-il]carboxamida;
- 30 N-(6-amino-1-metil-2,4-dioxo-3-ciclopropilmetil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-cianofenil]metil]-pirazol-4-il)carboxamida;
- 35 [1-(2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)etil)pirazol-4-il]-N-(6-amino-3-(ciclopropilmetil)-1-metil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il))carboxamida;
- 40 N-[6-amino-3-(ciclopropilmetil)-1-etil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il)](1-[[6-(trifluorometil)(3-piridil)]metil]pirazol-4-il)carboxamida;
- 45 N-[6-amino-3-(propil)-1-etil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il)](1-[[2-piridil]metil]pirazol-4-il)carboxamida;
- N-[6-amino-3-(2-metilpropil)-1-metil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il)][1-bencilpirazol-4-il]carboxamida;
- N-[6-amino-3-(2-metilpropil)-1-metil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il)][1-[[3-fluorofenil]metil]pirazol-4-il]carboxamida;
- N-[6-amino-3-(2-metilpropil)-1-etil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il)][1-[[3-fluorofenil]metil]pirazol-4-il]carboxamida;
- N-[6-amino-3-(2-metilpropil)-1-metil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il)][1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il]carboxamida; y
- N-[6-amino-3-(2-metilpropil)-1-etil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il)][1-[[6-(trifluorometil)(3-piridil)]metil]pirazol-4-il]carboxamida.

Ejemplo 14

Preparación de un compuesto de fórmula I

- 50 A. Preparación de un compuesto de fórmula I en la que R¹ es n-propilo, R² es etilo, X es 1,4-pirazolilo, Y es metileno y Z es 3-trifluorometilfenilo



- 55 Se agitó a 100°C durante 18 horas una mezcla de N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-fluorofenil]metil]-pirazol-3-il)carboxamida (850 mg, 2,34 mmol), hidróxido sódico acuoso al 10% (10 ml) y metanol (10 ml). Se enfrió la mezcla, se retiró el metanol a presión reducida, y la mezcla restante se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico. El precipitado se separó por filtración, se lavó con una mezcla de agua/metanol, para proporcionar 3-etil-1-propil-8-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol(4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona un compuesto de fórmula I.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 8,57 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,60-7,75 (m, 4H), 5,54 (s, 2H), 4,05-4,50 (m, 2H), 3,87-3,91 (m, 2H), 1,55-1,64 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 0,90 (t, 3H, $J = 7,42$ Hz); EM m/z 447,2 (M^+)

5 B. Preparación de un compuesto de fórmula I, variando R^1 , R^2 , X, Y y Z

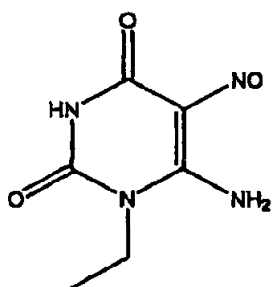
Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14A, pero sustituyendo N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-3-il)carboxamida por otros compuestos de fórmula (3), se preparan otros compuestos de fórmula I, incluidos los enumerados en el Ejemplo 8.

10

Ejemplo 15

Preparación de un compuesto de fórmula (14)

15 A. Preparación de un compuesto de fórmula (14) en la que R^2 es etilo



20 A una solución de 6-amino-1-etil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (5,0 g, 32,3 mmol) en una mezcla de ácido acético al 50%/agua (50 ml) a 70°C se añadió nitrito sódico (4,45 g, 64,5 mmol) en porciones durante un período de 30 minutos. La mezcla se agitó a 70°C durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua, después con metanol, para proporcionar 6-amino-1-etil-5-nitroso-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, compuesto de fórmula (14).

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 11,52 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 3,83 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 1,11 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz). EM m/z 184,8 (M^+), 206,80 ($M^+ + \text{Na}$)

B. Preparación de un compuesto de fórmula (14), variando R^2

30 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15A, pero sustituyendo 6-amino-1-etil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por 6-amino-1-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, se preparó 6-amino-1-metil-5-nitroso-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

C. Preparación de un compuesto de fórmula (14), variando R^2

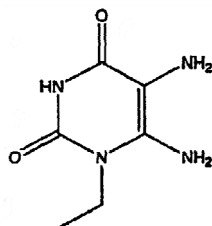
35 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15A, pero sustituyendo 6-amino-1-etil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (5), se preparan otros compuestos de fórmula (14).

Ejemplo 16

40

Preparación de un compuesto de fórmula (15)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (15) en la que R^2 es etilo



45

A una solución de 6-amino-1-etil-5-nitroso-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (3,9 g, 21,2 mmol) en amoníaco acuoso al 14,5% (50 ml) a 50°C se añadió ditionito sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, 7,37 g, 42,4 mmol) en porciones durante 15 minutos, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La solución se concentró a presión reducida hasta un volumen de 30 ml, se

enfrió a 5°C, el precipitado se separó por filtración, y se lavó con agua fría, para proporcionar 5,6-diamino-1-etil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, compuesto de fórmula (15).

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 10,58 (s, 1H), 6,18 (s, 2H), 3,83 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,82 (s, 2H), 1,10 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

B. Preparación de un compuesto de fórmula (15), variando R²

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 16A, pero sustituyendo 6-amino-1-etil-5-nitroso-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona por 6-amino-1-metil-5-nitroso-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, se preparó 5,6-diamino-1-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

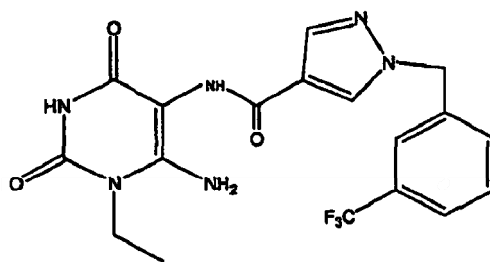
C. Preparación de un compuesto de fórmula (15), variando R²

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 16A, pero sustituyendo 6-amino-1-etil-5-nitroso-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (14), se preparan otros compuestos de fórmula (15).

Ejemplo 17

Preparación de un compuesto de fórmula (16)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (16) en la que R² es etilo, X es 1,4-pirazolilo, Y es metileno y Z es 3-trifluorometilfenilo



A una mezcla de 5,6-diamino-1-etil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (2 g, 11,76 mmol) y 1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-pirazol-4-carboxílico (3,5 g, 12,94 mmol) en metanol (50 ml) se añadió hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,47 g, 12,94 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y el residuo se lavó con agua y metanol. El producto se secó a vacío para proporcionar N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-pirazol-4-il)carboxamida, compuesto de fórmula (16).

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 10,60 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 -7,50 (m, 4H), 6,69 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 3,87 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,11 (t, 3H, 7,2 Hz);? MS m/z 421 (M⁺)

B. Preparación de un compuesto de fórmula (16), variando R², X, Y y Z

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17A, pero sustituyendo el 5,6-diamino-1-etil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por 5,6-diamino-1-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, se preparó N-(6-amino-1-metil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-pirazol-4-il)carboxamida.

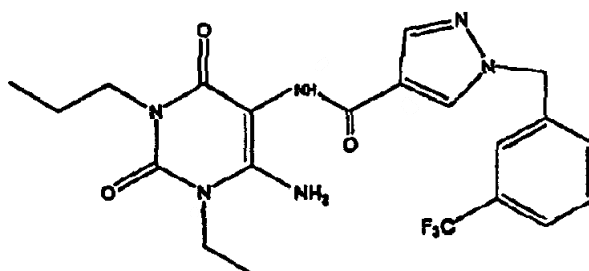
C. Preparación de un compuesto de fórmula (16), variando R², X, Y y Z

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17A, pero sustituyendo el 5,6-diamino-1-etil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (15), se preparan otros compuestos de fórmula (16).

Ejemplo 18

Preparación de un compuesto de fórmula (3)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (3) en la que R¹ es n-propilo, R² es etilo, X es 1,4-pirazolilo, Y es metileno y Z es 3-trifluorometilfenilo



Una mezcla de una solución de N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-pirazol-4-il)carboxamida (1,5 g, 3,55 mmol) en dimetilformamida (30 ml), carbonato potásico (980 mg, 7,1 mmol) y yoduro de propilo (724 mg, 4,26 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua, y se separó el precipitado por filtración, para proporcionar N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)carboxamida, un compuesto de fórmula (3), que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 8,58 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72-7,50 (m, 4H), 6,71 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,0-3,82 (m, 2H), 3,77-3,65 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,13 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 0,84 (t, 3H, J = 7,2 Hz); EM *m/z* 462,9 (M⁺)

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

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18A, pero sustituyendo N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-pirazol-4-il)carboxamida por N-(6-amino-1-metil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il)), se preparó N-(6-amino-1-metil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-pirazol-4-il)carboxamida.

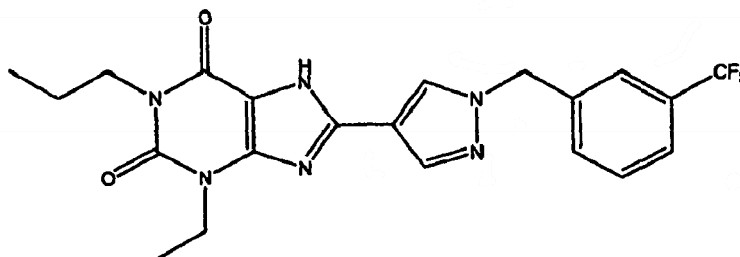
C. Preparación de un compuesto de fórmula (3), variando R¹, R², X, Y y Z

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18A, pero sustituyendo opcionalmente N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-3-il)carboxamida por otros compuestos de fórmula (16), y opcionalmente sustituyendo el yoduro de propilo por otros compuestos de fórmula R¹Hal, se preparan otros compuestos de fórmula (3).

Ejemplo 19

Preparación de un compuesto de fórmula I

A. Preparación de un compuesto de fórmula I en la que R¹ es n-propilo, R² es etilo, X es 1,4-pirazolilo, Y es metileno y Z es 3-trifluorometilfenilo



Una mezcla de N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo.3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-3-il)carboxamida (300 mg, 464 mmol), hidróxido sódico acuoso al 20% (5 ml) y metanol (10 ml) se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se eliminó el metanol a presión reducida y la mezcla restante se acidificó con ácido clorhídrico a pH 2. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y metanol, para proporcionar 3-etil-1-propil-8-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, compuesto de fórmula I.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,60-7,75 (m, 4H), 5,54 (s, 2H), 4,05-4,50 (m, 2H), 3,87-3,91 (m, 2H), 1,55-1,64 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, J = 7,03 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,42 Hz); EM *m/z* 447,2 (M⁺)

Ejemplo 20

Caracterización de antagonistas de A_{2B}

Unión de radioligando por el receptor de adenosina A_{2B}

El ADNc del receptor de adenosina A_{2B} humano se transfectó de modo estable en células HEK-293 (denominadas células HEK-A_{2B}). Las monocapas de células HEK-A_{2B} se lavaron una vez con PBS y se recogieron en un tampón que contenía HEPES 10 mM (pH 7,4), EDTA 10 mM e inhibidores de proteasa. Estas células se homogeneizaron en politrón durante 1 minuto en la posición 4 y se centrifugaron a 29000 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%. Se mantuvieron alícuotas congeladas a -80°C.

Se iniciaron ensayos de competencia mezclando ³H-ZM214385 14 nM (Tocris Cookson) con varias concentraciones de compuestos de ensayo y 50 µg de proteínas de la membrana en tampón TE (Tris 50 mM y EDTA 1 mM) enriquecido con 1 unidad/ml de adenosina desaminasa. Los ensayos se incubaron durante 90 minutos, se interrumpieron por la filtración utilizando Packard Harvester y se lavó cuatro veces TM tampón enfriado con hielo (Tris 10 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4). No se determinó ninguna unión específica en presencia de ZM214385 10 mM. Se calcularon las afinidades de los compuestos (es decir, los valores de K_i) utilizando el programa informático GraphPad.

Unión de radioligandos con otros receptores de adenosina

Los ADNc de los receptores de adenosina A₁, A_{2A} y A₃ humanos se transfectaron de modo estable en células CHO o HEK-293 (denominadas CHO-A₁, HEK-A_{2A} CHO-A₃). Se prepararon membranas a partir estas células utilizando el mismo protocolo descrito anteriormente. Se iniciaron ensayos de competencia mezclando de ³H-CPX 0,5 nM (para CHO-A₁), ³H-ZM214385 2 nM (HEK-A_{2A}) o ¹²⁵I-AB-MECA 0,1 nM (CHO-A₃) con varias concentraciones de los compuestos de ensayo y las membranas respectivas en tampón TE (Tris 50 mM y EDTA 1 mM de CHO-A₁ y HEK-A_{2A}) o tampón TEM (Tris 50 mM, EDTA 1 mM y MgCl₂ 10 mM para CHO-A₃) 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 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-A_{2A}) e IB-MECA 1 mM (CHO-A₃). Se calcularon las afinidades de los compuestos (es decir, los valores de K_i) utilizando el programa informático GraphPad™.

Mediciones de AMPc

Se recogieron monocapas de células transfectadas en PBS que contenían EDTA 5 mM. Las células se lavaron una vez con DMEM y se volvieron a poner en suspensión en DMEM que contenía 1 unidad/ml de adenosina deaminasa a una densidad de 100.000-500.000 células/ml. Se mezclaron 100 µl de la suspensión celular con 25 µl que contenían varios agonistas y/o antagonistas y la reacción se mantuvo a 37°C durante 15 minutos. Al cabo de 15 minutos, se añadieron 125 µl de HCl 0,2 N para interrumpir la reacción. Las células se centrifugaron durante 10 minutos a 1000 rpm. Se eliminaron 100 µl del sobrenadante y se acetilaron. Se midieron las concentraciones de AMPc en los sobrenadantes utilizando el ensayo de AMPc directo de Assay Design. Los receptores de adenosina A_{2A} y A_{2B} se acoplan a proteínas Gs y por lo tanto los agonistas para el receptor de adenosina A_{2A} (tal como CGS21680) o para el receptor de adenosina A_{2B} (tal como NECA) aumentan las acumulaciones de AMPc mientras que los antagonistas de estos receptores impiden el aumento de acumulaciones de AMPc provocadas por los agonistas. Los receptores de adenosina A₁ y A₃ están acoplados a proteínas Gi y por lo tanto los agonistas para el receptor de adenosina A₁ (tal como CPA) o el receptor de adenosina A₃ (tal como IB-MECA) inhiben el aumento de acumulaciones de AMPc provocadas por forskolina. Los antagonistas contra los receptores A₁ y A₃ evitan la inhibición de acumulaciones de AMPc.

Ejemplo 21**Efecto de un antagonista de A_{2B} sobre la cicatrización de heridas en el modelo murino**

Se utilizaron grupos de ratones machos derivados de ICR (con un peso de 24 ± 2 g) de 5 animales cada uno. Durante el período de prueba, los animales fueron alojados individualmente en cada jaula. Bajo hexobarbital (90 mg/kg, IP) anestesia, se rasuró el hombro y la región de la espalda de cada animal. Un punzón afilado (D.I. 12 mm) se aplicó para retirar la piel, incluyendo el panículo carnoso y los tejidos adherentes. Se midió el área de la herida, trazada sobre láminas de plástico transparentes los días 1, 3, 5, 7, 9 y 11, mediante el uso de un Image Analyzer (Life Science Resources Vista, Versión 3.0). Se administraron sustancias de ensayo por vía tópica inmediatamente después de la herida una vez al día durante un total de 10 días consecutivos. El cierre de la herida (%) y el tiempo del cierre de la mitad de la herida (TC₅₀) se determinaron por regresión lineal utilizando Graph-Pad Prism™ (Graph Pad Software USA) y se aplicó la prueba de la t de Student para datos independientes para la comparación entre los grupos tratados y del vehículo en cada medición puntual de tiempo los días 3, 5, 7, 9 y 11. Las diferencias se consideran de significación estadística al nivel P<0,05.

La tabla 1 presenta los datos de prueba obtenidos para el compuesto 3-etil-1-propil-8-(1-((3-

trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona utilizando el modelo murino expuesto anteriormente. La tabla 2 presenta los datos de la prueba obtenidos utilizando 1,3-dipropil-8-(1-[[6-(trifluorometil)(3-piridil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona. En cada caso, el vehículo utilizado para la comparación fue carboximetilcelulosa al 1,5% en solución salina tamponada con fosfato a pH 7,4.

Tabla 1

TRATAMIENTO	DOSIS	TANTO POR CIENTO DE CIERRE DE LA HERIDA											TC ₅₀ DÍAS
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10	Día 11	
Vehículo	20 µl/ratón	X	21,7	31,5	44,1	48,0	52,8	60,1	68,8	73,2	77,7	80,3	5,9
		SEM	3,2	3,0	2,1	3,1	2,9	2,7	1,6	1,5	0,8	1,6	0,3
		X	35,6*	46,5*	57,4*	62,4*	68,3*	73,3*	78,8*	82,2*	89,2*	91,6*	4,4*
3-etil-1-propil-8-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona	2 µg/ratón	X	4,1	3,5	2,5	1,3	1,3	1,0	1,2	1,5	2,8	2,4	0,2
		SEM	43,2*	51,2*	56,0*	58,8*	64,3*	72,2*	78,2*	82,5*	83,1*	87,1*	4,3*
		X	3,1	3,4	1,8	2,0	1,1	0,9	1,6	1,2	1,3	0,8	0,2

Se determinaron el cierre de la herida por ciento y la mitad del tiempo de cierre (TC₅₀) y se utilizó la prueba de la t de Student para datos independientes para la comparación de los datos obtenidos entre los grupos tratados y el vehículo (n = 5 cada uno). *p <0,05, estadísticamente significativo.

Tabla 2

TRATAMIENTO	DOSIS	TANTO POR CIENTO DE CIERRE DE LA HERIDA											TC ₅₀ DÍAS
		Día 3	Día 5	Día 7	Día 9	Día 11							
Vehículo	20 µl/ratón	X	28,4	44,3	54,2	66,4	72,4	6,8					
		SEM	2,2	2,1	2,9	2,2	0,7	0,2					
1,3-dipropil-8-(1-[[6-(trifluorometil)(3-piridil)metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona	0,5 µg/ratón	X	41,9*	53,5*	65,8*	77,1*	85,3*	5,5*					
		SEM	1,4	2,7	1,9	1,7	1,1	0,1					

Se determinaron el cierre de la herida por ciento y la mitad del tiempo de cierre (TC₅₀) y se utilizó la prueba de la t de Student para datos independientes para la comparación de los datos obtenidos entre los grupos tratados y el vehículo (n = 5 cada uno). *p <0,05, estadísticamente significativo.

Ejemplo 22**Efecto de un antagonista A_{2B} sobre la cicatrización de heridas en el modelo porcino**

5 La piel de cerdo cicatriza en su mayor parte como la piel humana y por lo tanto las pruebas en este animal ofrece un paradigma óptimo para estudiar los mecanismos de reparación cutánea. En este ejemplo, el efecto de un antagonista de A_{2B} sobre la cicatrización de heridas se ensayó en tres cerdos. Como referencia positiva se utilizó gel PDGF al 0,01% (REGRANEX[®] (becaplermina), Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, NJ). El vehículo para la administración de fármacos fue gel de metilcelulosa al 1,5% (gel KY). Las heridas de referencia recibieron el
 10 vehículo solo. Se probaron 3 dosis diferentes 1 µg/40 µl, 4 µg/40 µl y 20 µg/40 µl de antagonista de A_{2B} 3-etil-1-propil-8-(1-[[3-trifluorometil]fenil]metil)pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

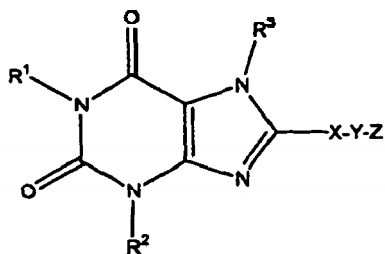
Procedimiento: Se utilizaron tres cerdos Yorkshire de 34 a 40,8 kg (~75-90 libras). El día de la intervención quirúrgica, una serie de escisiones de todo el espesor se crearon junto a la región paravertebral en un costado del
 15 cerdo. Los cerdos se sacrificaron al cabo de 10 días y todas las heridas se retiraron para exámenes histológicos e inmunohistoquímicos.

Efectos sobre la estimulación general de la cicatrización dentro de la dermis (tejido de granulación)

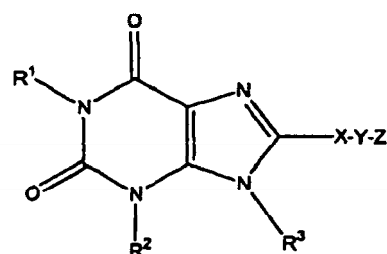
20 El antagonista del receptor de adenosina A_{2B} estimuló todo el tejido de granulación en función de la dosis. Hay una diferencia estadística entre la formulación de placebo y la dosis más alta de 20 µg/40 µl ($p = 0,035$), entre la dosis más baja de 1 µg/40 µl y la dosis más alta de 20 µg/40 µl ($p = 0,047$) y entre la formulación del placebo y la referencia positiva PDGF ($p = 0,034$). Por lo tanto, los datos de los autores indican que la dosificación tópica con un antagonista del receptor de adenosina A_{2B} produce una respuesta biológica deseable en el modelo porcino.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un antagonista del receptor A_{2B} que presenta la estructura de fórmula I o la fórmula II:



Fórmula I



Fórmula II

5

en las que:

10 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o un grupo -D-E, siendo D un enlace covalente o alquileno, y siendo E alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, con la condición de que cuando D sea un enlace covalente, E no puede ser alcoxi;

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

X es arileno o heteroarileno opcionalmente sustituido;

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

25 con la condición de que cuando la sustitución opcional sea hidroxilo o amino dicha sustitución no puede estar presente en un átomo de carbono adyacente a un heteroátomo; y

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

con la condición de que

30 (a) Z sea hidrógeno solamente cuando Y es un enlace covalente y X es 1,4-pirazolona opcionalmente sustituida unida al anillo de purina por un átomo de carbono; y

(b) cuando X sea arileno opcionalmente sustituido, Z es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido distinto de imidazol opcionalmente sustituido,

35 para la preparación de una composición farmacéutica destinada a acelerar la cicatrización de heridas en un mamífero.

2. Utilización según la reivindicación 1, en la que:

40 R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o un grupo -D-E, siendo D un enlace covalente o alquileno, y siendo E fenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido; y

45 R^3 es hidrógeno.

3. Utilización según la reivindicación 2, en la que:

50 X es fenileno opcionalmente sustituido; e

Y es un enlace covalente o alquileno C_{1-6} , en el que un átomo de carbono puede ser opcionalmente sustituido por -O-, -S- o -NH-.

4. Utilización según la reivindicación 3, en la que R^1 y R^2 son alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por cicloalquilo.

55

5. Utilización según la reivindicación 4, en la que R¹ y R² son n-propilo, Y es -OCH₂-, y Z es oxadiazol opcionalmente sustituido.

6. Utilización según la reivindicación 5, en la que

(i) Z es 5-(2-metoxifenil)-(1,2,4-oxadiazol-3-il), a saber, 8-{4-[5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxifenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona};

(ii) Z es 5-(3-metoxifenil)-(1,2,4-oxadiazol-3-il), a saber, 8-{4-[5-(3-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxifenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, o

(iii) Z es 5-(4-fluorofenil)-(1,2,4-oxadiazol-3-il), a saber, 8-{4-[5-(4-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxifenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

7. Utilización según la reivindicación 2, en la que

X es pirazoleno opcionalmente sustituido,

Y es un enlace covalente, alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi, amino opcionalmente sustituido o -COR, siendo R hidroxilo, alcoxi o amino; y

Z es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido.

8. Utilización según la reivindicación 7, en la que X es 1,4-pirazoleno opcionalmente sustituido.

9. Utilización según la reivindicación 8, en la que Z es fenilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido.

10. Utilización según la reivindicación 9, en la que R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por cicloalquilo, R² es hidrógeno e Y es -CH₂- o -CH(CH₃)-.

11. Utilización según la reivindicación 10, en la que

(i) R¹ es n-propilo, X es 1,4-pirazoleno, Y es -CH₂- y Z es 3-trifluorometilfenilo, a saber, 1-propil-8-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

(ii) R¹ es n-propilo, X es 1,4-pirazoleno, Y es -CH₂-, y Z es fenilo, a saber, 1-propil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

(iii) R¹ es n-butilo, X es 1,4-pirazoleno, 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;

(iv) R¹ es n-propilo, X es 1,4-pirazoleno, Y es -CH(CH₃)- y Z es fenilo, a saber, 1-propil-8-[1-(1-(feniletil)pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona];

(v) R¹ es ciclopropilmetilo, X es 1,4-pirazoleno, Y es -CH₂- y Z es 2-piridilo, a saber, 1-(ciclopropilmetil)-8-[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; o

(vi) R¹ es n-butilo, X es 1,4-pirazoleno, Y es -CH₂- y Z es 6-trifluorometilpiridin-3-ilo, a saber, 1-n-butil-8-[1-((6-trifluorometil)piridin-3-ilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

12. Utilización según la reivindicación 9, en la que R¹ y R² son independientemente metilo, etilo, n-propilo o ciclopropilmetilo, e Y es metileno o etileno que puede estar opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi, amino opcionalmente sustituido, o -COR, siendo R hidroxilo, alcoxi o amino.

13. Utilización según la reivindicación 12, en la que

(i) R¹ y R² son n-propilo, Y es -CH₂-, y Z es 3-(1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenilo, a saber, 1,3-dipropil-8-{1-[[3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil]metil]pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona};

(ii) 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};

- (iii) R^1 y R^2 son n-propilo, Y es -CH(CH₃)- y Z es 3-trifluorometilfenilo, a saber, 1,3-dipropil-8-(1-{1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 5 (iv) R^1 y R^2 son n-propilo, Y es -CH₂- 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;
- (v) R^1 y R^2 son n-propilo, Y es -CH₂- y Z es 3-carboxifenilo, a saber ácido 3-{[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-8-il)pirazolil]metil} benzoico;
- 10 (vi) R^1 y R^2 son n-propilo, Y es -CH(CO₂H)- y Z es fenilo, a saber, ácido 2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-8-il)pirazolil]-2-fenilacético;
- (vii) R^1 es ciclopropilmetilo, R^2 es metilo, Y es -CH₂- y Z es 3-trifluorometilfenilo, 1-ciclopropilmetil-3-metil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 15 (viii) R^1 y R^2 son metilo, Y es -CH₂- y Z es 3-fluorofenilo, a saber, 1,3-dimetil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- (ix) R^1 es n-propilo, R^2 es metilo, Y es -CH₂- y Z es 3-trifluorometilfenilo, a saber 3-metil-1-propil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 20 (x) R^1 y R^2 son n-propilo, Y es -CH₂- y Z es 3-(trifluorometil)fenilo, a saber, 1,3-dipropil-8-(1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 25 (xi) R^1 y R^2 son n-propilo, Y es -CH₂- y Z es 3-fluorofenilo, a saber, 1,3-dipropil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- (xii) R^1 es etilo, R^2 es metilo, Y es -CH₂- y Z es 3-fluorofenilo, a saber, 1-etil-3-metil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; o
- 30 (xiii) R^1 y R^2 son n-propilo, Y es -CH₂- y Z es 2-metoxifenilo, 1,3-dipropil-8-{1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.
- 35 14. Utilización según la reivindicación 8, en la que Z es oxadiazol opcionalmente sustituido.
15. Utilización según la reivindicación 14, en la que R^1 es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por cicloalquilo, R^2 es H e Y es -CH₂- o -CH(CH₃)-.
- 40 16. Utilización según la reivindicación 15, en la que
- (i) R^1 es n-propilo, X es 1,4-pirazoleno, Y es -CH₂- y Z es 5-(4-clorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, a saber 8-(1-{[5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]}pirazol-4-il)-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; o
- 45 (ii) R^1 es n-butilo, X es 1,4-pirazoleno, Y es -CH₂- y Z es 5-(4-clorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, a saber 8-(1-{[5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metil}pirazol-4-il)-1-butil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.
17. Utilización según la reivindicación 14, en la que R^1 y R^2 son independientemente alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por cicloalquilo e Y es -CH₂- o -CH(CH₃)-.
- 50 18. Utilización según la reivindicación 17, en la que
- (i) R^1 y R^2 son n-propilo, Y es -CH₂- y Z es 3-(4-clorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, a saber 8-(1-{[3-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-5-il)]metil}pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; o
- 55 (ii) R^1 es n-propilo, R^2 es etilo, Y es -CH₂- y Z es 3-(4-clorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, a saber 8-(1-{[3-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-5-il)]metil}pirazol-4-il)-3-etil-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.
19. Utilización según la reivindicación 8, en la que Z es hidrógeno.
- 60 20. Utilización según la reivindicación 19, en la que R^1 y R^2 son independientemente alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por cicloalquilo e Y es un enlace covalente.
21. Utilización según la reivindicación 20, en la que
- 65 (i) R^1 y R^2 son n-propilo, a saber 1,3-dipropil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; o

(ii) R² es sec-butilo y R¹ es metilo, a saber 1-metil-3-sec-butil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

22. Utilización según la reivindicación 8, en la que Z es isoxazol opcionalmente sustituido.

23. Utilización según la reivindicación 22, en la que R¹ y R² son independientemente alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por cicloalquilo e Y es -CH₂-, -CH(CH₃)- o un enlace covalente.

24. Utilización según la reivindicación 23, en la que

(i) R¹ y R² son n-propilo, Y es -CH₂- y Z es 5-(4-trifluorometilfenil)isoxazol-3-ilo, a saber 1,3-dipropil-8-(1-[[5-(4-trifluorometil)fenil]isoxazol-3-il]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; o

(ii) R¹ es n-propilo, R² es etilo, Y es -CH₂- y Z es 5-(4-clorofenil)-isoxazol-3-ilo, a saber 8-(1-[[5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il]metil]pirazol-4-il)-3-etil-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

25. Utilización según la reivindicación 8, en la que Z es piridilo opcionalmente sustituido.

26. Utilización según la reivindicación 25, en la que

R¹ y R² son independientemente alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por cicloalquilo e Y es -CH₂-, -CH(CH₃)- o un enlace covalente.

27. Utilización según la reivindicación 26, en la que

(i) R¹ y R² son n-propilo, Y es -CH₂- y Z es pirid-2-ilo, a saber 1,3-dipropil-8-[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

(ii) R¹ y R² son n-propilo, Y es -CH₂- y Z es 6-trifluorometilpirid-3-ilo, a saber, 1,3-dipropil-8-{1-[[6-trifluorometil](3-piridil)]-metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

(iii) R¹ y R² son n-propilo, Y es -CH₂- y Z es 6-carboxi-pirid-2-ilo, a saber, ácido 6-[[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-8-il)pirazolil]metil]piridin-2-carboxílico;

(iv) R¹ es n-propilo, R² es etilo, Y es -CH₂- y Z es 2-piridilo, a saber 3-etil-1-propil-8-[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

(v) R¹ es n-propilo, R² es etilo, Y es -CH₂-, y Z es 6-(trifluorometil)-pirid-3-ilo, a saber 3-etil-1-propil-8-(1-[[6-trifluorometil](3-piridil)]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

(vi) R¹ es ciclopropilmetilo, R² es etilo, Y es -CH₂- y Z es 6-(trifluorometil)-pirid-3-ilo, a saber 1-(ciclopropilmetil)-3-etil-8-(1-[[6-trifluorometil](3-piridil)]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; o

(vii) R¹ es 2-metilpropilo, R² es etilo, Y es -CH₂-, y Z es 6-(trifluorometil)-pirid-3-ilo, a saber 3-etil-1-(2-metilpropil)-8-(1-[[6-trifluorometil](3-piridil)]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

28. Utilización según la reivindicación 1, en la que el mamífero es un ser humano o es un animal domesticado.

29. Utilización según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica es para administración tópica, administración general o administración directamente a la herida.

30. Utilización según la reivindicación 1, en la que la herida es causada por un traumatismo mecánico, químico o térmico.

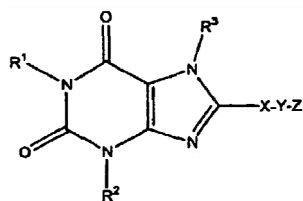
31. Utilización según la reivindicación 30, en la que la herida es el resultado de una incisión quirúrgica.

32. Utilización según la reivindicación 30, en la que la herida se selecciona de entre el grupo constituido por contusiones, quemaduras, incisiones y desgarros.

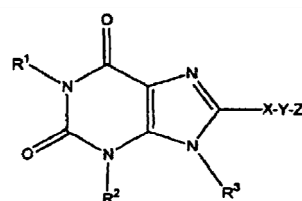
33. Utilización según la reivindicación 1, en la que la herida está asociada a una enfermedad o trastorno.

34. Utilización según la reivindicación 33, en la que la herida es una úlcera diabética.

35. Composición farmacéutica para su utilización en el aumento de la cicatrización de heridas y adecuada para la administración tópica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor A_{2B} que presenta la estructura de fórmula I o fórmula II.



Fórmula I



Fórmula II

en las que:

- 5 R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o un grupo -D-E, siendo D un enlace covalente o alquileo, y siendo E 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 sea un enlace covalente E no puede ser alcoxi;
- 10 R³ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;
- X es arileno o heteroarileno opcionalmente sustituido;
- 15 Y es un enlace covalente o alquileo en el que un átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido por -O-, -S- o -NH-, y está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi, amino opcionalmente sustituido, o -COR, siendo R hidroxilo, alcoxi o amino;
- 20 con la condición de que cuando la sustitución opcional sea hidroxilo o amino dicha sustitución no puede estar presente en un átomo de carbono adyacente a un heteroátomo; y
- Z es hidrógeno, arilo monocíclico opcionalmente sustituido o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido;
- 25 con la condición de que
- (a) sea hidrógeno solamente cuando Y es un enlace covalente y X sea 1,4-pirazolona opcionalmente sustituida unida al anillo de purina por un átomo de carbono; y
- 30 (b) cuando X sea arileno opcionalmente sustituido, Z es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido distinto de imidazol opcionalmente sustituido, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

36. Composición farmacéutica para su utilización en el aumento de la cicatrización de heridas y adecuada para la administración tópica según la reivindicación 35 que es un ungüento, crema o gel.