

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 178**

51 Int. Cl.:
C07D 473/06 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 239/54 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 239/00 (2006.01)
C07D 233/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04811022 .5**
96 Fecha de presentación: **15.11.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1685132**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.08.2006**

54 Título: **Procedimientos y productos intermedios para la preparación de derivados de la purina útiles en el tratamiento de (entre otros) cáncer, asma y diarrea**

30 Prioridad:
21.11.2003 US 719102

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.11.2012

73 Titular/es:
GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:
ELZEIN, ELFATIH;
KALLA, RAO;
MARQUART, TIM;
ZABLOCKI, JEFF y
LI, XIAOFEN

74 Agente/Representante:
CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 391 178 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

Procedimientos y productos intermedios para la preparación de derivados de la purina útiles en el tratamiento de (entre otros) cáncer, asma y diarrea.

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de antagonistas del receptor de adenosina A_{2B} y a productos intermedios de dichos procedimientos.

10

Antecedentes

La adenosina es un nucleósido natural, que ejerce sus efectos biológicos al interactuar con una familia de receptores de adenosina caracterizados como A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃, todos los cuales modulan importantes procesos fisiológicos. Por ejemplo, los receptores de adenosina A_{2A} modulan la vasodilatación coronaria, los receptores A_{2B} se han implicado en la activación de mastocitos, el asma, la vasodilatación, la regulación del crecimiento celular, la función intestinal y la modulación de la neurosecreción (Véase Adenosine A_{2B} Receptors as Therapeutic Targets, *Drug Dev. Res.* 45: 198 ; Feoktistov *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.* 19:148-153), y los receptores de adenosina A₃ modulan los procesos de proliferación celular.

15

20

Los receptores de adenosina A_{2B} son ubicuos y regulan múltiples actividades biológicas. Por ejemplo, la adenosina se une a los receptores A_{2B} en células endoteliales, estimulando la angiogenia. La adenosina también regula el crecimiento de las poblaciones de células musculares lisas en los vasos sanguíneos. La adenosina estimula los receptores A_{2B} en los mastocitos, modulando de este modo reacciones de hipersensibilidad de tipo I. La adenosina también estimula la actividad gástrica por ligadura con A_{2B} en el intestino.

25

Aunque muchos de estos efectos biológicos de la adenosina son necesarios para mantener la homeostasis normal del tejido, bajo determinados cambios fisiológicos es deseable modular sus efectos. Por ejemplo, la unión de los receptores A_{2B} estimula la angiogenia activando el crecimiento de las células endoteliales. Dicha actividad es necesaria en la cicatrización de heridas, pero la hiperproliferación de células endoteliales estimula la retinopatía diabética. Además, en la neoplasia se produce un aumento indeseable en los vasos sanguíneos. Por consiguiente, la inhibición de la unión de la adenosina a los receptores A_{2B} en el endotelio aliviará o evitará la hipervascularización, evitando de este modo la retinopatía e inhibiendo la formación de tumores.

30

Los receptores A_{2B} se encuentran en el colon en los dominios basolaterales de las células epiteliales intestinales y, cuando actúan sobre el ligando apropiado actúan para aumentar la secreción de cloruro, lo que produce diarrea, que es una complicación corriente y potencialmente mortal de las enfermedades infecciosas tales como el cólera y el tífus. Los antagonistas de A_{2B} por lo tanto se pueden utilizar para bloquear la secreción intestinal de cloruro, y por tanto son útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios del tubo digestivo, incluyendo la diarrea.

35

40

La insensibilidad a la insulina agrava la diabetes y la obesidad. La sensibilidad a la insulina disminuye por la interacción de adenosina con receptores A_{2B}. Por lo tanto, el bloqueo de los receptores A_{2B} de adenosina de pacientes con diabetes u obesidad beneficiaría a los pacientes con estos trastornos. También se ha demostrado que los antagonistas de A_{2B} provocan una reducción de los niveles de glucosa en la sangre, y por lo tanto serían particularmente útiles en el tratamiento de la diabetes tipo II.

45

Otro efecto biológico adverso de actuación de la adenosina en el receptor A_{2B} es la sobreestimulación de IL-6 cerebral, una citocina asociada a las demencias y a la enfermedad de Alzheimer. La inhibición de la unión de la adenosina a los receptores A_{2B}, por consiguiente, mitiga los trastornos neurológicos que son producidos por IL-6.

50

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

55

Existen varios compuestos utilizados actualmente en el tratamiento del asma. Por ejemplo, la teofilina es un agente antiasmático eficaz, aún cuando es un antagonista deficiente del receptor de adenosina. Sin embargo, son necesarias concentraciones considerables en el plasma para que sea eficaz. Además, la teofilina tiene efectos secundarios sustanciales, la mayoría de los cuales son debidos a su acción sobre el SNC, que no proporciona efectos beneficiosos en el asma, y al hecho de que no bloquea específicamente todos los subtipos de receptores de adenosina.

60

Además el tratamiento con adenosina, tal como adenosina inhalada (o monofosfato de adenosina), provoca broncoconstricción en asmáticos, pero no en la población normal. Este proceso se sabe que implica la activación de mastocitos, porque libera mediadores de mastocitos, incluyendo histamina, PGD₂-β-hexosaminidasa y triptasa y porque pueden ser bloqueado por los bloqueantes específicos de histamina H₁ y cromolín sódico. Por consiguiente,

65

existe una diferencia intrínseca en la forma en que la adenosina interacciona con los mastocitos de los asmáticos, y por lo tanto los antagonistas de A_{2B} son particularmente útiles en la modulación de la función de los mastocitos o en la activación de células pulmonares humanas.

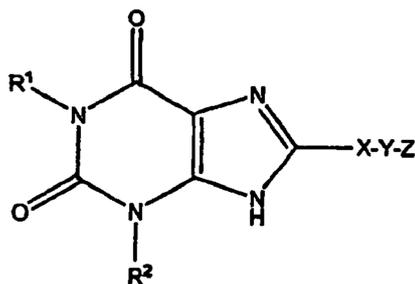
5 Por consiguiente, se desea proporcionar compuestos que son potentes antagonistas de A_{2B} (es decir, compuestos que inhiben el receptor de adenosina A_{2B}), total o parcialmente selectivos para el receptor A_{2B} , útiles en el tratamiento de varios estados de la enfermedad relacionados con la modulación del receptor A_{2B} , por ejemplo cáncer, asma y diarrea.

10 **Sumario de la invención**

La solicitud de patente US no provisional nº de serie 10/431.167 da a conocer nuevos antagonistas del receptor de adenosina A_{2B} .

15 Los compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en los que R^1 y R^2 son alquilo inferior independientemente sustituidos opcionalmente, especialmente aquellos compuestos en los que R^1 y R^2 son diferentes, y son alquilo inferior opcionalmente sustituido por cicloalquilo. Más preferidos son aquellos compuestos en los que X es pirazol-4-ilo, Y es metileno, y Z es fenilo opcionalmente sustituido, especialmente fenilo sustituido con trifluorometilo. Aún más preferidos son aquellos compuestos en los que R^1 y R^2 se seleccionan entre etilo, n-propilo, ciclopropilmetilo o isobutilo, especialmente aquellos en los que R^1 es n-propilo y R^2 es etilo. Una Z preferida es 3-trifluorometilfenilo. Por consiguiente, se han desarrollado nuevos procedimientos para la preparación de dichos compuestos.

25 Por consiguiente, en un primer aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

en la que:

30 R^1 y R^2 son independientemente alquilo opcionalmente sustituido;

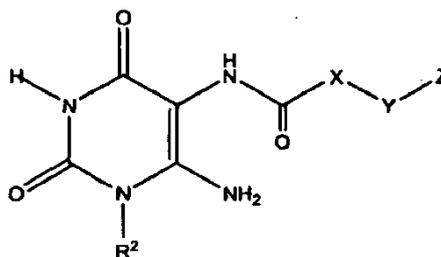
X es arileno opcionalmente sustituido o heteroarileno opcionalmente sustituido;

35 Y es un enlace covalente o alquileo inferior; y

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

que comprende las etapas siguientes:

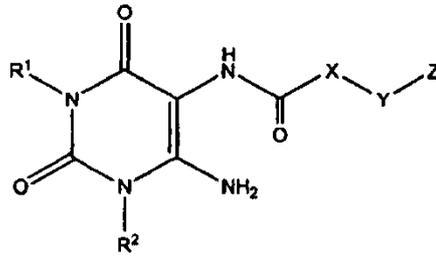
40 (1a) poner en contacto un compuesto de fórmula (16):



(16)

con un compuesto de fórmula R^1L , en la que R^1 , R^2 , X, Y y Z son como se ha definido anteriormente y L es un grupo saliente, para preparar un compuesto de fórmula (3):

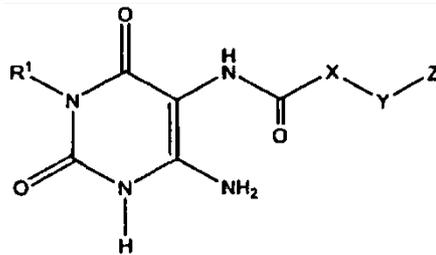
5



(3)

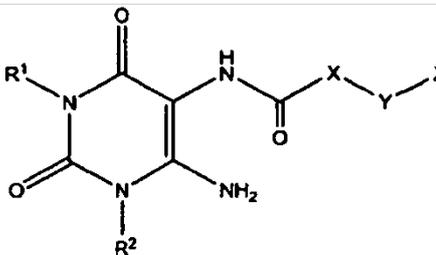
o

10 (1b) poner en contacto un compuesto de fórmula (13):



(13)

15 con un compuesto de fórmula R^2L , en la que R^1 , R^2 , X, Y y Z son como se ha definido anteriormente y L es un grupo saliente, para preparar un compuesto de fórmula (3):



(3)

y

20

(2) ciclar el compuesto de fórmula (3) para preparar el compuesto de fórmula I.

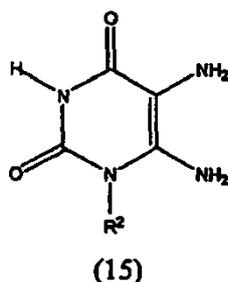
Las formas de realización preferidas del primer aspecto de la invención se describen en las reivindicaciones 2 a 20.

25 En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula (16) se pone en contacto con un haluro de alquilo, preferentemente un yoduro de alquilo, en presencia de una base, preferentemente carbonato potásico, en un disolvente polar, preferentemente N,N-dimetilformamida.

30 En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula (13) se pone en contacto con un haluro de alquilo, preferentemente un yoduro de alquilo, en presencia de una base, preferentemente carbonato potásico, en un disolvente polar, preferentemente N,N-dimetilformamida.

En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula (16) se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula (15):

35



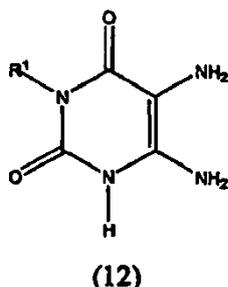
en la que R^2 es como se ha definido anteriormente;

5 con un ácido carboxílico de fórmula $Z-Y-X-CO_2H$;

en la que X, Y y Z son como se han definido anteriormente.

10 En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula (15) se pone en contacto con un compuesto de fórmula $Z-Y-X-CO_2H$ en un disolvente polar, preferentemente metanol, en presencia de un agente de acoplamiento para formar enlaces amida, preferentemente un derivado de carbodiimida. En una forma de realización más preferida, el derivado de carbodiimida es 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Alternativamente, el compuesto de fórmula (15) se pone en contacto con un haluro de ácido de fórmula $Z-Y-X-C(O)L$, en la que L es cloro o bromo.

15 En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula (13), se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula (12):



20 en la que R^1 es como se ha definido anteriormente;

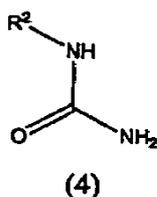
con un ácido carboxílico de fórmula $Z-Y-X-CO_2H$;

en la que X, Y y Z son como se han definido anteriormente.

25 En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula (12) se pone en contacto con un compuesto de fórmula $Z-Y-X-CO_2H$ en un disolvente polar, preferentemente metanol, en presencia de un agente de acoplamiento para formar enlaces amida, preferentemente un derivado de carbodiimida. En una forma de realización más preferida, el derivado de carbodiimida es 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Alternativamente, el compuesto de fórmula (12) se pone en contacto con un haluro de ácido de fórmula $Z-Y-X-C(O)L$, en la que L es cloro o bromo.

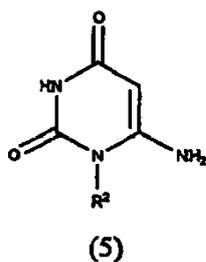
En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula (15) se prepara de la forma siguiente

35 1) poniendo en contacto un compuesto de fórmula (4):



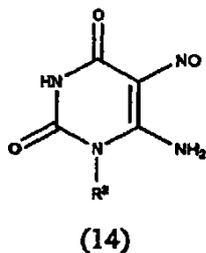
con cianoacetato de etilo en presencia de una base en un disolvente prótico, preferentemente etanol/etóxido sódico;

40 2) poniendo en contacto el producto formado de este modo:



con una mezcla de nitrito sódico en ácido acético/agua, y

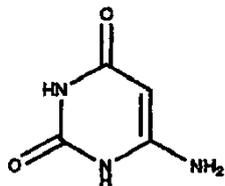
- 5 3) poniendo en contacto con el producto formado de este modo:



con una mezcla de amoníaco acuoso y ditionito sódico.

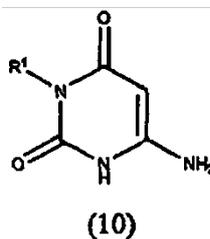
- 10 En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula (12) se prepara de la forma siguiente

1) poniendo en contacto una compuesto de fórmula:



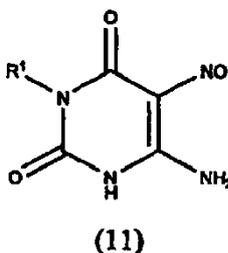
- 15 con a) hexametildisilazano seguido de b) R¹L, en la que R¹L es como se ha definido anteriormente y L es un grupo saliente;

- 20 2) poniendo en contacto el compuesto formado de este modo:



con una mezcla de nitrito sódico en ácido acético/agua; y

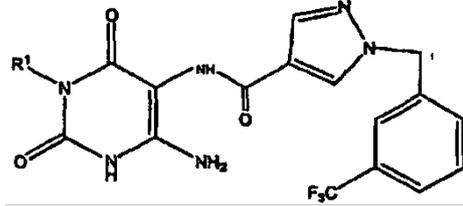
- 25 3) poniendo en contacto el producto formado de este modo:



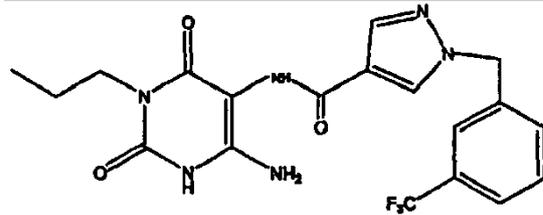
con una mezcla de amoníaco acuoso y ditionito sódico.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un nuevo producto intermedio de fórmula:

5



en la que R¹ es n-propilo o ciclopropilmetilo, preferentemente n-propilo,

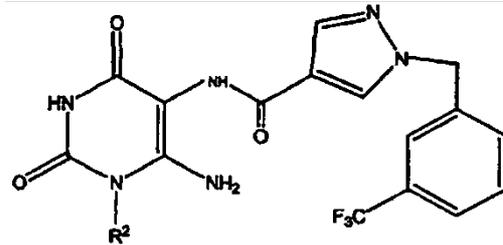


10

a saber, N-(6-amino-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)-fenil]metil]pirazol-4-il)carboxamida.

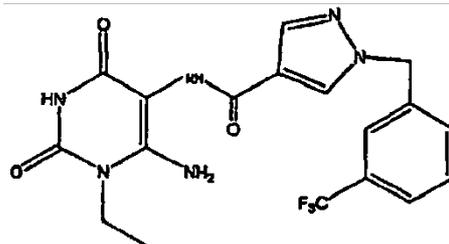
En un tercer aspecto, la invención se refiere a un nuevo producto intermedio de fórmula:

15



en la que R² es metilo o etilo, preferentemente etilo;

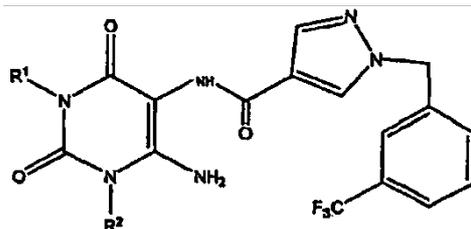
20



a saber, N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)carboxamida.

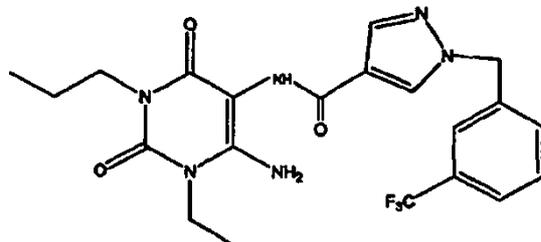
En un cuarto aspecto, la invención se refiere a un nuevo producto intermedio de fórmula:

25



en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre metilo, etilo, n-propilo, 2-metilpropilo y ciclopropilmetilo; preferentemente R¹ es n-propilo, 2-metilpropilo o ciclopropilmetilo y R² es metilo o etilo .

Es particularmente preferido el producto intermedio en el que R¹ es n-propilo y R² es etilo;



a saber, 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 grupo preferido de compuestos de Fórmula I son aquellos en los que R¹ y R² son diferentes y son independientemente alquilo inferior opcionalmente sustituido por cicloalquilo. Dentro de este grupo, una primera clase preferida de compuestos incluyen aquellos en los que R¹ es alquilo inferior de 2 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ciclopropilo y R² es alquilo inferior de 2 a 4 átomos de carbono, en particular cuando R¹ y R² se seleccionan de etilo y n-propilo y X es pirazolen-1,4-ilo opcionalmente sustituido. Dentro de esta clase, una subclase preferida de compuestos es aquella en la que Y es alquileno inferior, preferentemente metileno, y Z es fenilo opcionalmente sustituido, preferentemente 3-trifluorometilfenilo. Los más preferidos son los compuestos de Fórmula I en la que R¹ es n-propilo y R² es etilo.

En la actualidad, los compuestos preferidos son:

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

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

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

1-ciclopropilmetil-3-etil-8-{1-[[3-(trifluorometilfenil)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-(trifluorometilfenil)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.

Particularmente preferido es la 3-etil-1-propil-8-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

Definiciones y parámetros generales

Tal como se utiliza en la presente memoria, las siguientes palabras y frases generalmente están destinadas a tener los significados indicados a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilizan indique lo contrario.

El término "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada 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 ó 20 átomos de carbono. Este término está ilustrado por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo y similares.

El término "alquilo sustituido" se refiere a:

1) un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que por el contrario esté restringido por la definición todos los sustituyentes pueden estar sustituidos además por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxilo, 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, o

2) un grupo alquilo como se ha definido 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 heterociclilo. Todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente más sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, o -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o

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

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

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

El término "alquilenilo" se refiere a un dirradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado, 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 está ilustrado por grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), los isómeros de propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-) y similares.

El término "alquilenilo inferior" se refiere a un dirradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificada o no ramificada, que tiene preferentemente de 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

El término "alquilenilo sustituido" se refiere a:

(1) un grupo alquilenilo tal como el definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que por el contrario esté restringido por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxilo, 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, o

(2) un grupo alquilenilo tal como se define anteriormente que está interrumpido por 1 a 20 átomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y NR_a-, en el que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo

opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o grupos seleccionados de entre carbonilo, carboxiéster, carboxiamida y sulfonilo, o

5 (3) un grupo alquileo tal como se definió anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes como se definió anteriormente y está interrumpido también por 1 a 20 átomos tal como se definió anteriormente. Ejemplos de alquileños sustituidos son clorometileno (-CH(Cl)-), aminoetileno (-CH(NH₂)CH₂-), metilaminoetileno (-CH(NHMe)CH₂-), isómeros de 2-carboxipropileno (-CH₂CH(CO₂H)CH₂-), etoxietilo (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-), etilmetilaminoetileno (-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-), 1-etoxi-2-(2-etoxi-etoxi)etano (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-) y similares.

10 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. Dichos grupos aralquilo son a título de ejemplo bencilo, feniletilo, 3-(4-metoxifenil)propilo y similares.

15 El término "alcoxi" se refiere al grupo RO-, en el que R es alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, o R es un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, o cicloalquenilo opcionalmente sustituido, en el que el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo son como se definen en la presente memoria. Los grupos alcoxi preferidos son alquilo-O- opcionalmente sustituido e incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi (o isobutoxi), n-pentoxi, n-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi, trifluorometoxi y similares.

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

25 El término "alquenilo" se refiere a un monorradiado 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 tienen 1 a 6, preferentemente 1, doble enlace (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 y similares. En el caso de que el alquenilo esté unido al nitrógeno, el doble enlace no puede ser alfa respecto al nitrógeno.

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

35 La expresión "alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo tal como el definido anteriormente con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, y preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido 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 por el contrario esté restringido por la definición todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0,1 ó 2.

45 El término "alquinilo" se refiere a un monorradiado 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 de 1 a 6 puntos de instauración de acetileno (triple enlace). Los grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo, (-C≡CH), propargilo (o prop-1-in-3-ilo, -CH₂C≡CH) y similares. En el caso en que el alquinilo está unido al nitrógeno, el triple enlace no puede ser alfa con respecto al nitrógeno.

55 La expresión "alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo tal como el definido anteriormente con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, y preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido 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 por el contrario esté restringido por la definición todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0,1 ó 2.

65 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 están unidos para formar un grupo heterocíclico (p. ej., morfolino). A menos que por el contrario esté restringido por la definición todos los sustituyentes pueden estar

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

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

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

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

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

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

35 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 se han definido anteriormente.

El término "ariltio" se refiere al grupo RS-, en el que R es como se definió para arilo.

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

45 La expresión "amino sustituido" se refiere al grupo -NRR en el que cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, carboxialquilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo), arilo, heteroarilo y heterociclilo con tal que ambos grupos R no sean hidrógeno, o un grupo -Y Z, en el que Y es alqueno opcionalmente sustituido y Z es alqueno, cicloalqueno o alquino. A menos que por el contrario esté limitado por la definición todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

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

55 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, estructuras de un solo anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, y similares, o estructuras con múltiples anillos tales como adamantilo, biciclo[2.2.1]heptano, 1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, (2,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]-2-il) o grupos carbocíclicos a los que se fusiona un grupo arilo, por ejemplo indano y similares.

60 La expresión "cicloalquilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, y preferentemente de 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que por el contrario esté restringido por la definición todos los sustituyentes pueden estar sustituidos además

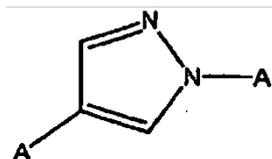
por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

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

5 El término "acilo" indica un 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.

10 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 dentro de al menos un anillo. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (p. ej., piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., indolizínilo, benzotiazolilo o benzotienilo). Los 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 y similares, así como N-óxido y N-alcoxi derivados de compuestos heteroarilo que contienen nitrógeno, por ejemplo derivados de piridina-N-óxido.

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



25 en la que A representa el punto de enlace.

30 A menos que esté restringido por la definición para el sustituyente heteroarilo o heteroarileno, dichos grupos heteroarilo o heteroarileno pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, preferentemente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, 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 por el contrario esté restringido por la definición todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

40 El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo heteroarilo unido por enlace covalente a un grupo alqueno, en el que alqueno y heteroarilo se definen en la presente memoria. "Heteroalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido unido por enlace covalente a un grupo alqueno opcionalmente sustituido. Dichos grupos heteroalquilo son a título de ejemplo 3-piridilmetilo, quinolin-8-iletilo, 4-metoxitiazol-2-propilo y similares.

45 El término "heteroariloxi" se refiere al grupo heteroarilo-O-.

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

55 A menos que por el contrario esté limitado por la definición para el sustituyente heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5, y preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, 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 por el contrario esté restringido por la definición todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre

alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , 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 "tiol" se refiere al grupo $-SH$.

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

El término "heteroariltio" se refiere al grupo $-S$ -heteroarilo en el que el grupo heteroarilo es como se ha definido anteriormente incluyendo grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos como también se definieron anteriormente.

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

El término "sulfona" se refiere al grupo $-S(O)_2R$, en que R es alquilo, arilo, o heteroarilo. "Sulfona sustituida" se refiere a un grupo $-S(O)_2R$, en el que R es alquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, tal como se define en la presente memoria.

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

La expresión "agente de acoplamiento utilizado para formar enlaces amida" se refiere a aquellos compuestos que se emplean convencionalmente para facilitar la formación de enlaces amida mediante la reacción de un ácido carboxílico y una amina. Los ejemplos de dichos agentes de acoplamiento son 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 1,3-di-t-butylcarbodiimida, 1,3-diciclohexilcarbodiimida y similares.

La expresión "grupo saliente" se utiliza de manera convencional y se refiere a un resto que es capaz de ser desplazado por un nucleófilo en una reacción de sustitución o reemplazamiento. Los ejemplos de grupos salientes son cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato, y similares.

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

La expresión "compuesto de Fórmula I" pretende comprender los compuestos dados a conocer, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables, profármacos, hidratos y polimorfos de dichos compuestos. Además, los compuestos pueden poseer uno o más centros asimétricos, y pueden ser producidos en forma de una mezcla racémica o en forma de enantiómeros aislados o diastereoisómeros. El número de estereoisómeros presentes en cualquier compuesto dado de Fórmula I depende el número de centros asimétricos presentes (existen 2^n 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 intermedio en alguna etapa apropiada de la síntesis, o por resolución del compuesto de Fórmula I por medios convencionales. Los estereoisómeros aislados (incluyendo enantiómeros y diastereoisómeros aislados) así como 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 esta memoria descriptiva, a menos que se indique específicamente lo contrario.

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

"Estereoisómeros" son isómeros que difieren únicamente en la forma en que están dispuestos los átomos en el espacio.

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

"Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen por lo menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes en el espejo una de la otra.

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 ya sea por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se designan (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorrotatoria) que giren el plano de la luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de un compuesto de Fórmula I que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, cuando se administra a un mamífero en necesidad de tal tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del paciente y del estado de

la enfermedad en tratamiento, del peso y la edad del paciente, la gravedad del estado de la enfermedad, la forma de administración y similares, que puede ser determinada fácilmente por cualquier experto en la materia.

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

- (i) evitar la enfermedad, es decir, 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 descritos en la presente memoria son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a éstos. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de Fórmula I, y a las sales que no son biológicamente o sino indeseables. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas, incluyen a título de ejemplo solamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, di(alquilaminas) sustituidas, tri(alquilaminas) sustituidas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, di(alquenilaminas) sustituidas, tri(alquenilaminas) 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, di- y tri-aminas mixtas en las que por lo menos dos de los sustituyentes en la amina son diferentes y se seleccionan del grupo que consta de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico y similares. También se incluyen las aminas en las que dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno de amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo.

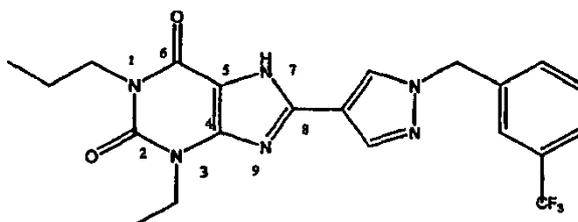
Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a título de ejemplo solamente, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(isopropil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina,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

Las sales de adición de ácido 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 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, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares.

Tal como se utiliza en la presente memoria, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de absorción y similares. La utilización de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocida 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. También pueden incorporarse principios activos complementarios en las composiciones.

Nomenclatura

La denominación y numeración de los compuestos preparados según la invención se ilustra con un compuesto representativo de Fórmula I en la que R¹ es n-propilo, R² es etilo, X es 1,4-pirazolenilo, Y es -CH₂- y Z es 3-trifluorometilfenilo);



que se denomina:

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

5 Parámetros sintéticos de la reacción

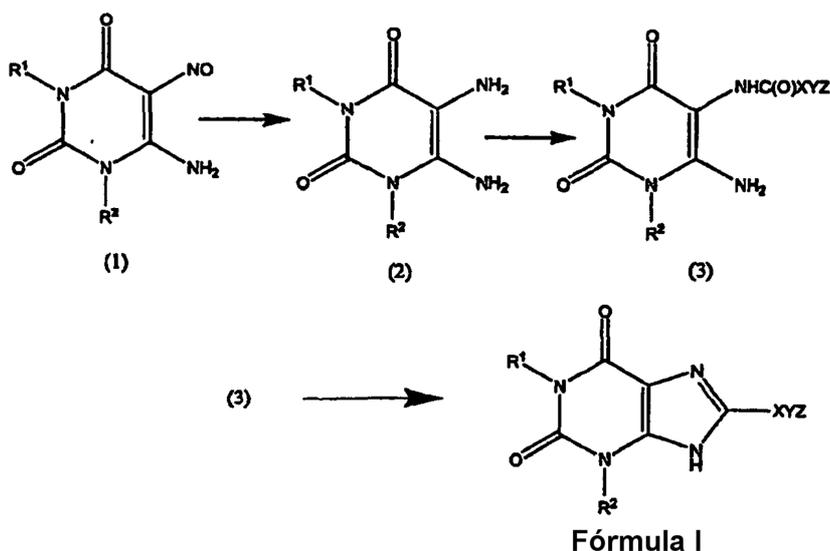
Las terminologías "disolvente", "disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" significan un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se describen en conjunción con las mismas [incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, piridina y similares]. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes utilizados en las reacciones de la presente invención son disolventes orgánicos inertes, y las reacciones se realizan bajo un gas inerte, preferentemente nitrógeno.

El término "c.s." significa añadir una cantidad suficiente para conseguir una función indicada, p. ej., llevar una solución al volumen deseado (o sea, al 100%).

15 Preparación de un compuesto de fórmula I

20 Un método comparativo para preparar compuestos de Fórmula I se muestra en el Esquema de Reacción I.

ESQUEMA DE REACCIÓN I (Reacción comparativa)



25 Paso 1 - Preparación de un compuesto de Fórmula (2)

El compuesto de fórmula (2) se prepara a partir del compuesto de fórmula (1) por un paso de reducción. Pueden utilizarse técnicas convencionales de reducción, por ejemplo, utilizando ditionita sódica 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 30 % sobre catalizador de carbono, en una atmósfera de hidrógeno, preferentemente a presión, por ejemplo a aproximadamente 2,0 atm. (30 psi), durante aproximadamente 2 horas. Una vez terminada sustancialmente la reacción, el producto de fórmula (2) se aísla por medios convencionales para proporcionar un compuesto de fórmula (2).

35 Paso 2 - Preparación de un compuesto de Fórmula (3)

El compuesto de fórmula (2) se hace reaccionar a continuación con un ácido carboxílico de fórmula $Z-Y-X-CO_2H$ 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, propanol, y similares, preferentemente metanol, a una temperatura de aproximadamente 20 a 30°C, preferentemente aproximadamente la temperatura ambiente, durante aproximadamente 12 a 48 horas, preferentemente aproximadamente 16 horas. Cuando la reacción ha terminado sustancialmente, el producto de fórmula (3) se aísla convencionalmente, por ejemplo por eliminación del disolvente a presión reducida, y lavado del producto. Alternativamente, la siguiente etapa puede llevarse a cabo sin ninguna otra purificación.

Preparación alternativa de un compuesto de Fórmula (3)

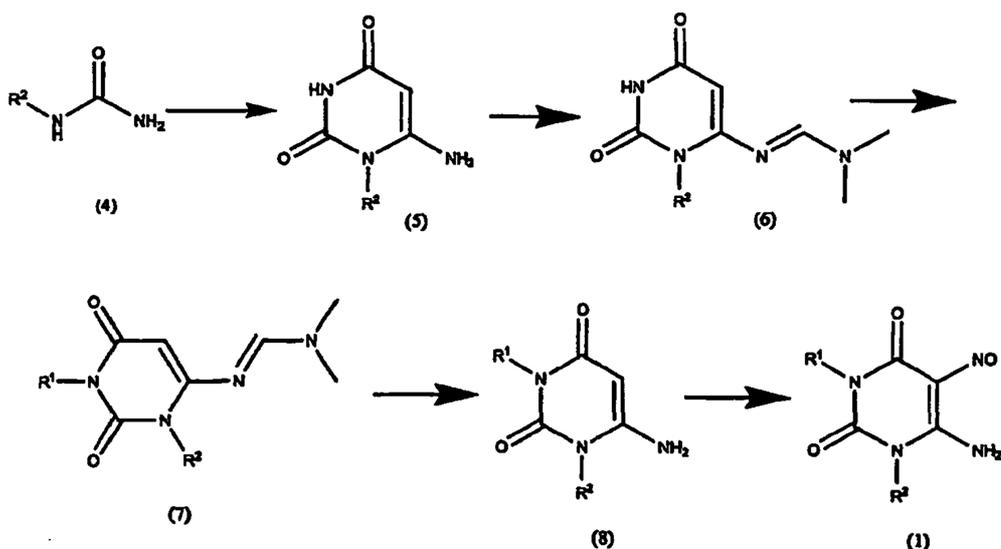
Alternativamente, el ácido carboxílico de fórmula Z-Y-X-CO₂H se convierte en primer lugar en un haluro de ácido de fórmula Z-Y-X-C(O)L, en la que L es cloro o bromo, por reacción con un agente halogenante, por ejemplo cloruro de tionilo o bromuro de tionilo, preferentemente cloruro de tionilo. Alternativamente,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

El producto se hace reaccionar 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 lleva a cabo a una temperatura inicial de aproximadamente 0°C, y después se deja calentar entre 20 y 30°C, preferentemente aproximadamente la temperatura ambiente, durante aproximadamente 12 a 48 horas, preferentemente aproximadamente 16 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de fórmula (3) se aísla convencionalmente, por ejemplo diluyendo la mezcla de reacción con agua, filtrando el producto y lavando el producto con agua, seguido de éter.

Paso 3 - Preparación de un compuesto de Fórmula I

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

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

ESQUEMA DE REACCIÓN II (Reacción comparativa)

35

Etapas 1 - Preparación de un compuesto de Fórmula (5)

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

40

Etapas 2 y 3 - Preparación de un compuesto de Fórmula (7)

5 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 aproximadamente 40°C, durante aproximadamente 1 hora. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el compuesto de fórmula (6) producido de este modo 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 aproximadamente 80°C, durante aproximadamente 4 a 24 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de fórmula (7) se aísla convencionalmente, por ejemplo por evaporación de los disolventes a presión reducida, y el residuo se utiliza en la siguiente reacción sin más purificación.

Etapa 4 - Preparación de un compuesto de Fórmula (8)

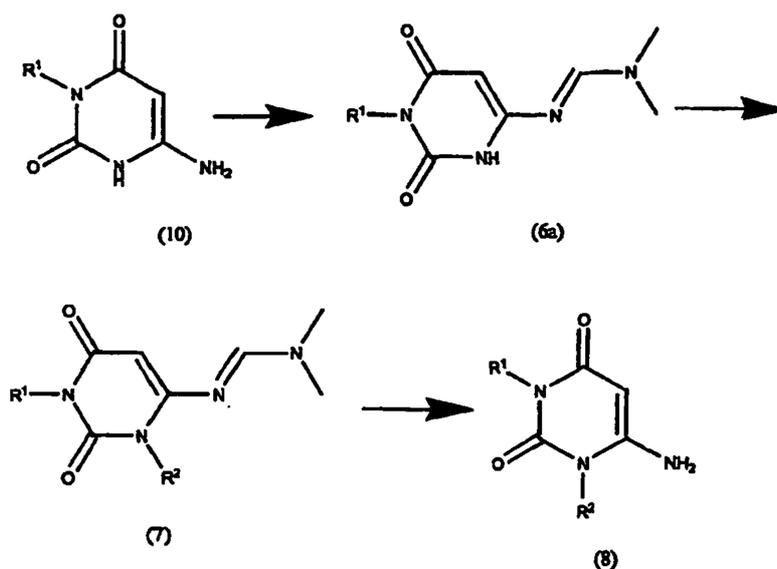
15 El compuesto de fórmula (7) se hace reaccionar con amoniaco acuoso en un disolvente polar, por ejemplo en suspensión en metanol. La reacción se lleva a cabo a aproximadamente temperatura ambiente, durante aproximadamente 1 a 3 días. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto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

Etapa 5 - Preparación de un compuesto de Fórmula (1)

25 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 aproximadamente 50 a 90°C, preferentemente aproximadamente 70°C, durante aproximadamente 1 hora. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de fórmula (1) se aísla por medios convencionales.

30 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.

Un compuesto de fórmula (8) se pueden preparar 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 (Reacción comparativa)

35

Etapas 1 y 2 - Preparación de un compuesto de Fórmula (7)

40 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 aproximadamente 40°C, durante aproximadamente 1 hora. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el compuesto de fórmula (6a) producido de este modo 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 aproximadamente 80°C, durante aproximadamente 4 a 24 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de fórmula (7) se aísla convencionalmente, por ejemplo por evaporación de los disolventes a presión reducida, y el residuo se utiliza en la reacción siguiente sin más purificación.

5

Etapa 3 - Preparación de un compuesto de Fórmula (8)

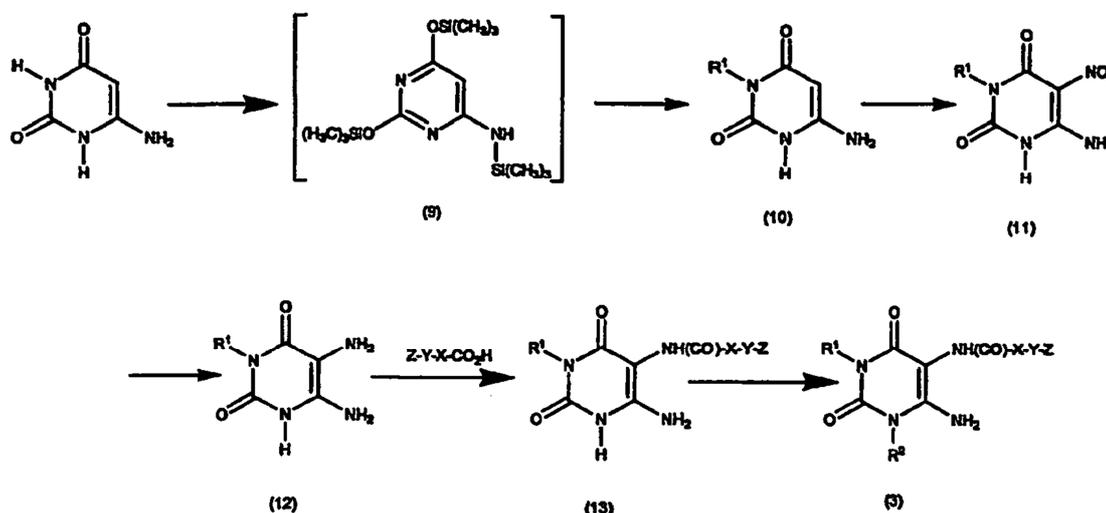
El compuesto de fórmula (7) se hace reaccionar con amoníaco acuoso en un disolvente polar, por ejemplo en suspensión en metanol. La reacción se lleva a cabo a aproximadamente temperatura ambiente, durante aproximadamente 1 a 3 días. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de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

10

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

15

ESQUEMA DE REACCIÓN III



Etapa 1 - Preparación de un compuesto de Fórmula (10)

20

El compuesto 6-aminouracilo disponible en el mercado 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 la reacción se ha completado sustancialmente, el compuesto sililado producido de este modo se aísla convencionalmente, y después se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R¹Hal, en el que Hal es cloro, bromo, o yodo, preferentemente en ausencia de un disolvente. La reacción se lleva a cabo a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante aproximadamente 4 a 48 horas, preferentemente aproximadamente 12 a 16 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de fórmula (10) se aísla por medios convencionales.

25

30

Etapa 2 - Preparación de un compuesto 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 aproximadamente 20 a 50°C, preferentemente de aproximadamente 30°C, durante aproximadamente 30 minutos. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de fórmula (11) se aísla por medios convencionales, por ejemplo por filtración.

35

Etapa 3 - Preparación de un compuesto de Fórmula (12)

El compuesto de fórmula (11) se reduce a continuación a un derivado diamino. En general, el compuesto de fórmula (11) se disuelve en amoníaco acuoso, y después se añade un agente reductor, por ejemplo hidrosulfito sódico. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 70°C. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el producto de fórmula (12) se aísla convencionalmente, por ejemplo por filtración de la mezcla de reacción enfriada.

40

45

Etapa 4 - Preparación de un compuesto de Fórmula (13)

5 El compuesto de fórmula (12) se hace reaccionar 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 realiza a una temperatura de aproximadamente 20 a 30°C, durante aproximadamente 12 a 48 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de fórmula (13) se aísla convencionalmente, por ejemplo por filtración de la mezcla de reacción enfriada.

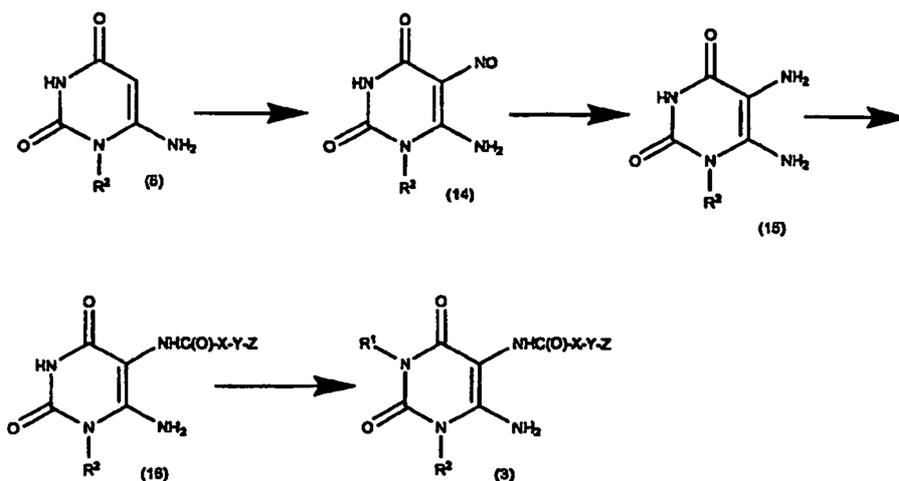
10 Alternativamente, el ácido carboxílico de fórmula Z-Y-X-CO₂H se convierte en un haluro de ácido de fórmula Z-Y-X-C(O)L, en la que L es cloro o bromo, por reacción con un agente halogenante, por ejemplo cloruro de tionilo o bromuro de tionilo; alternativamente pueden utilizarse pentacloruro de fósforo u oxicluro de fósforo. La reacción se realiza preferentemente en ausencia de un disolvente, utilizando un exceso de agente de halogenación, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 60 a 80°C, preferentemente aproximadamente 70°C, durante aproximadamente 1 a 8 horas, preferentemente aproximadamente 4 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de fórmula Z-Y-X-C(O)L se aísla convencionalmente, por ejemplo por eliminación del exceso de agente halogenante a presión reducida.

20 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 realiza a una temperatura inicial de aproximadamente 0°C, y después se dejó calentar entre 20 y 30°C, preferentemente aproximadamente la temperatura ambiente, durante aproximadamente 12 a 48 horas, preferentemente aproximadamente 16 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el producto de fórmula (13) se aísla convencionalmente, 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.

Etapa 5 - Preparación de un compuesto de Fórmula (3)

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

35 Otro método de preparación de un compuesto de fórmula (3) se muestra en el Esquema de reacción IV.

ESQUEMA DE REACCIÓN IVEtapa 1 - Preparación de un compuesto de Fórmula (14)

40 El compuesto de fórmula (5) se mezcla con nitrito sódico en un disolvente ácido acuoso, preferentemente ácido acético y agua, por ejemplo 50% de ácido acético/agua. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 50 a 90°C, preferentemente aproximadamente 70°C, durante aproximadamente 1 hora. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, 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 un compuesto de Fórmula (15)

El compuesto de fórmula (14) se reduce a continuación a un derivado diamino. En general, el compuesto de fórmula (14) se disuelve en amoníaco acuoso, y después se añade un agente reductor, por ejemplo hidrosulfito sódico. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 70°C. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el producto de fórmula (15) se aísla convencionalmente, por ejemplo por filtración de la mezcla de reacción enfriada.

Etapa 3 - Preparación de un compuesto de Fórmula (16)

El compuesto de fórmula (15) 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 realiza a una temperatura de aproximadamente 20 a 30°C, durante aproximadamente 12 a 48 horas, en un disolvente inerte, por ejemplo metanol. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de fórmula (16) se aísla convencionalmente, por ejemplo por filtración de la mezcla de reacción enfriada.

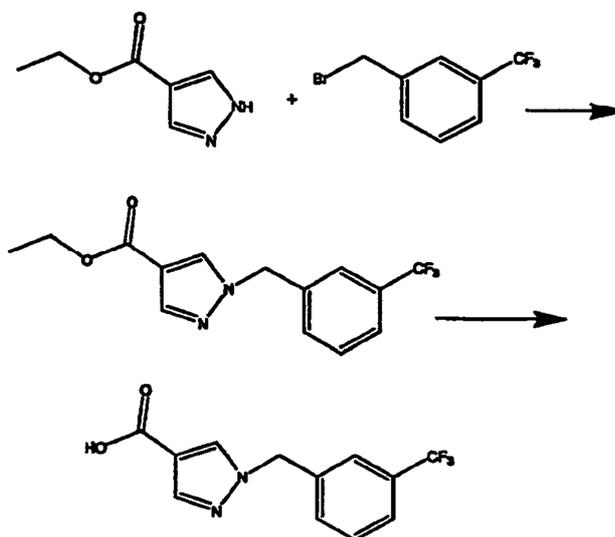
Alternativamente, el ácido carboxílico de fórmula Z-Y-X-CO₂H se convierte en un haluro de ácido de fórmula Z-Y-X-C(O)L, en el que L es cloro o bromo, por reacción con un agente halogenante, por ejemplo cloruro de tionilo o bromuro de tionilo; alternatively, pueden utilizarse pentacloruro de fósforo u oxiclorigo de fósforo. La reacción se realiza preferentemente en ausencia de un disolvente, utilizando un exceso de agente de halogenación, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 60 a 80°C, preferentemente aproximadamente 70°C, durante aproximadamente 1 a 8 horas, preferentemente aproximadamente 4 horas. Cuando la reacción está sustancialmente completa, el producto de fórmula Z-Y-X-C(O)L se aísla convencionalmente, por ejemplo por eliminación del agente halogenante en exceso 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 realiza a una temperatura inicial de aproximadamente 0°C, y después se deja calentar entre 20 y 30°C, preferentemente aproximadamente la temperatura ambiente, durante aproximadamente 12 a 48 horas, preferentemente aproximadamente 16 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de fórmula (16) se aísla convencionalmente, por ejemplo diluyendo la mezcla de reacción con agua, separando por filtración el producto y lavando el producto con agua, seguido por éter.

Etapa 4 - Preparación de un compuesto de Fórmula (3)

El compuesto de fórmula (16) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R¹Hal, en el que Hal es cloro, bromo, o yodo, en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico. La reacción se lleva a cabo a aproximadamente 80°C, durante aproximadamente 4 a 24 horas, preferentemente aproximadamente 16 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de fórmula (3) se aísla convencionalmente, por ejemplo por evaporación de los disolventes a presión reducida, y el residuo puede purificarse de forma convencional, o puede utilizarse en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Un ejemplo de una síntesis de un compuesto de Z-Y-X-CO₂H en la que X es pirazol-1,4-ilo, Y es metileno y Z es 3-trifluorometilfenilo, se muestra en el Esquema de Reacción V.

ESQUEMA DE REACCIÓN V

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

5

Utilidad

Los compuestos de Fórmula I son eficaces en el tratamiento de condiciones que responden a la administración de antagonistas del receptor de adenosina A_{2B}. Dichas condiciones incluyen, pero no están limitadas a, al menos una de las enfermedades siguientes: diarrea, aterosclerosis, restenosis, artritis reumatoide, diabetes, en particular diabetes tipo II, degeneración macular, retinopatía diabética, cáncer, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, lesión cerebral traumática y reacciones de hipersensibilidad de tipo I, incluyendo asma, eccema atópico y fiebre del heno.

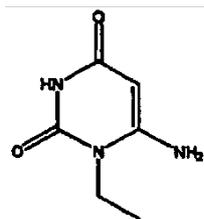
Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar las realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la materia deberían apreciar que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por el inventor para funcionar bien en la práctica de la invención, y por lo tanto puede considerarse que constituyen modos preferidos para su puesta en práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deben, a la luz de la presente descripción, apreciar que se pueden realizar muchos cambios en las formas de realización específicas que se dan a conocer e incluso obtener un resultado igual o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Ejemplo 1

A. Preparación de un compuesto de fórmula (5)

25

Preparación de un compuesto de fórmula (5) en el que R² es etilo



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 le 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 eliminó 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 el precipitado se separó por filtración, 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).

35

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); MS m/z 155,98 (M⁺), 177,99 (M⁺ + Na)

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

De manera similar, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1A, pero reemplazando amino-N-etilamida por amino-N-metilamida, se preparó 6-amino-1-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

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

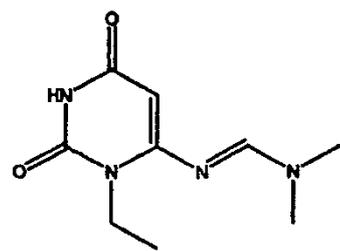
Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1A, pero reemplazando amino-N-etilamida por otros compuestos de fórmula (4), se preparan otros compuestos de fórmula (5).

Ejemplo 2 (Ejemplo comparativo)

Preparación de un compuesto de fórmula I

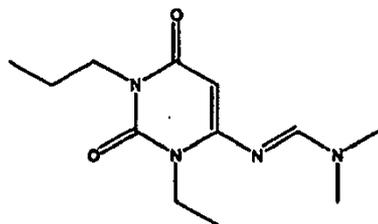
A. Preparación de un compuesto de fórmula (6) en la que R² es etilo

55



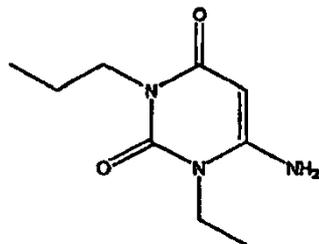
- 5 Una suspensión de 6-amino-1-etil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (0,77 g, 5 mmol) en N,N-dimetilacetamida anhidra (25 ml) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (2,7 ml, 20 mmol) y se calentó a 40°C durante 90 minutos. A continuación el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disgregó 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). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 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 ($M^+ + \text{Na}$)

- 10 B. Preparación de un compuesto de fórmula (7) en la que R^1 es n-propilo y R^2 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 como tal en la siguiente reacción.

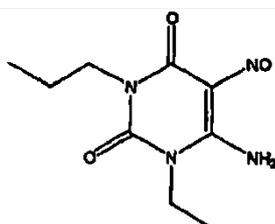
- 20 C. Preparación de un compuesto de fórmula (8) en la que R^1 es n-propilo y R^2 es etilo



- 25 Una solución de 6-[2-(dimetilamino)-1-azavinil]-1-etil-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (2,1g.) 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).

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 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 m/z 197,82 (M^+)

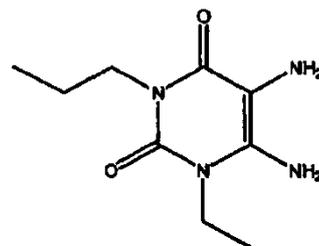
- D. Preparación de un compuesto de fórmula (1) en la que R^1 es n-propilo y R^2 es etilo



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 ácido acético/agua al 50% (35 ml) se le 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, después la mezcla de reacción se concentró a 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).

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

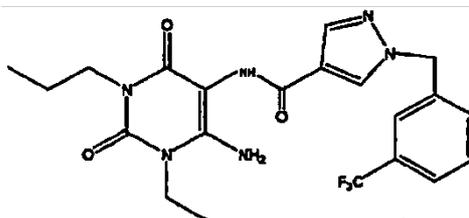
E. Preparación de un compuesto de Fórmula (2) en la que R^1 es n-propilo y R^2 es etilo



A una solución de 6-amino-1-etil-5-nitroso-3-propil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona (300 mg) en metanol (10 ml) se le añadió 10% de paladio sobre catalizador de carbón (50 mg), y la mezcla se hidrogenó bajo hidrógeno a 2,0 atm. (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).

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

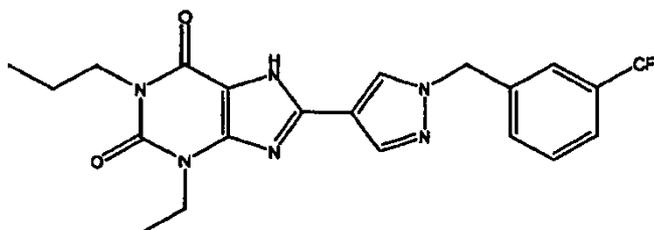
F. Preparación de un compuesto de fórmula (3) en la que R^1 es n-propilo, R^2 es etilo, X es 1,4-pirazolilo, Y es metileno, y Z es 3-trifluorometilfenilo



A una mezcla de 5,6-diamino-1-etil-3-propil-1,3-dihidropirimidin-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 hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,135 g, 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/cloruro de metileno al 10%, 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.

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).

G. Preparación de un compuesto de fórmula I 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



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 (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 eliminó 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

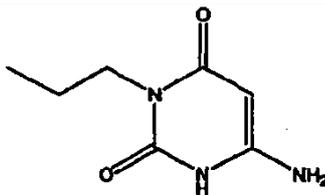
proporcionar 3-etil-1-propil-8-(1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, compuesto de Fórmula I.

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), 3,87-3,91 (m, 2H), 1,55-1,64 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, J = 7,03 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,42 Hz); MS *m/z* 447,2 (M⁺)

Ejemplo 3

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 (5,08g, 40 mmol), hexametildisilazano (50 ml) y sulfato amónico (260 mg, 1,96 mmol) se calentó 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 continuación a 0°C, y se añadió lentamente bicarbonato sódico acuoso saturado. El precipitado resultante se separó por filtración, 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 más purificación.

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).

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

De modo similar, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3A, pero sustituyendo yodopropano por otros haluros de alquilo de fórmula R¹Hal, se preparan otros compuestos de fórmula (10), incluyendo:

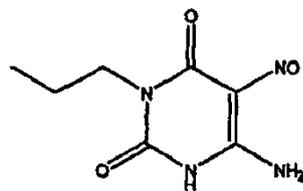
6-amino-3- ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, y

6-amino-3-(2-metilpropil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

Ejemplo 4

Preparación de un compuesto de Fórmula (11)

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



A una solución de 6-amino-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (5,6 g) en una mezcla de ácido acético/agua al 50% (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, luego la mezcla de reacción se concentró a un volumen bajo presión reducida. El sólido se separó por filtración, y se lavó con agua, para proporcionar 6-amino-5-nitroso-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, compuesto de fórmula (11).

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

De modo similar, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4A, 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), incluyendo:

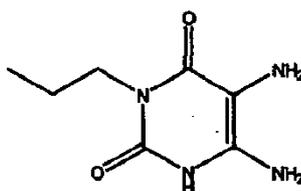
6-amino-5-nitroso-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y

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

Ejemplo 5

Preparación de un compuesto de Fórmula (12)

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



A una solución de 6-amino-5-nitroso-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (5,4 g, 27 mmol) en 12,5% de amoníaco acuoso (135 ml) a 70°C, se añadió ditionito sódico (Na₂S₂O₄, 9,45g, 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, el precipitado se separó 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), MS 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 5A, pero sustituyendo 6-amino-3propil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (11), se preparan otros compuestos de fórmula (12), incluyendo:

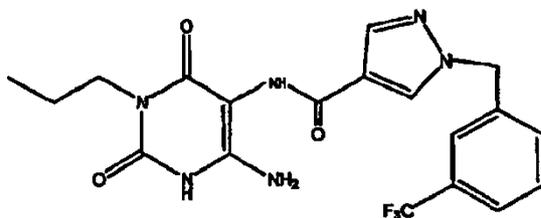
5, 6-diamino-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y

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

Ejemplo 6

Preparación de un compuesto de Fórmula (13)

A. Preparación de un compuesto de la Fórmula (13) en el 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 1-([3-(trifluorometil)fenil]metil)pirazol-4-carboxílico (3,79 g, 14 mmol) en metanol (50 ml) se añadió dihidrocloruro de 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 al 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); MS m/z 458,92 (M⁺ + Na).

B. Preparación alternativa de un compuesto de fórmula (3) en la que R¹ es n-propilo, X es 14-pirazolilo, Y es metileno y Z es 3-trifluorometilfenilo

5 Una solución de 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
 10 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

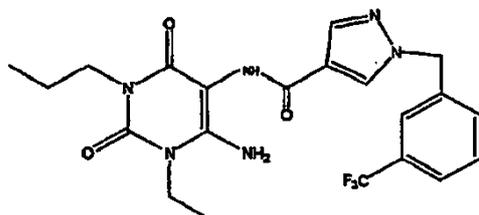
15 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6A o 6B, pero sustituyendo opcionalmente 6-amino-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (12), y sustituyendo opcionalmente 1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]pirazol-4-carboxílico por otros compuestos de fórmula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

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

40 **Ejemplo 7**

Preparación de un compuesto de Fórmula (3)

45 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



50 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 la habitación temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y se evaporó el disolvente del filtrado a presión reducida. El residuo se agitó con agua durante dos horas a temperatura ambiente y el precipitado se separó por filtración, 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, 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), 3,77-3,65 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,13 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 0,84 (t, 3H, J = 7,2 Hz); MS m/z 462,9 (M)

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.

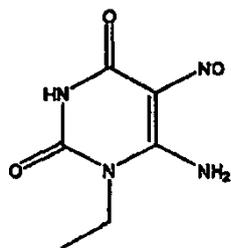
5

Ejemplo 9

Preparación de un compuesto de Fórmula (14)

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (14) en la que R² es etilo

10



15 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/agua al 50% (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 fue se enfrió, y 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).

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆): 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). MS m/z 184,8 (M⁺), 206,80 (M⁺ + Na)

B. Preparación de un compuesto de fórmula (14), variando R²

25 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9A, pero sustituyendo 6-amino-1-etil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por 6-amino-1-metil-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona, se preparó 6-amino-1-metil-5-nitroso-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona.

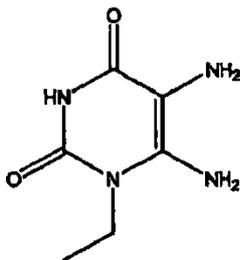
C. Preparación de un compuesto de fórmula (14), variando R²

30 De manera similar, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9A, 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 10

35 Preparación de un compuesto de Fórmula (15)

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (15) en la que R² es etilo



40

45 A una solución de 6-amino-1-etil-5-nitroso-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (3,9 g, 21,2 mmol) en 14,5% de amoníaco acuoso (50 ml) a 50°C se añadió ditionito sódico (Na₂S₂O₄, 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, 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

De manera similar, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10A, pero sustituyendo 6-amino-1-etil-5-nitroso-1,3-dihidropirimidina-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.

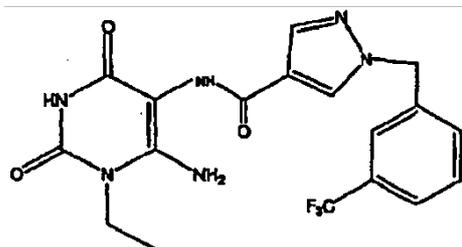
5 C. Preparación de un compuesto de fórmula (15), variando R²

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10A, 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).

10 **Ejemplo 11**

Preparación de un compuesto de Fórmula (16)

15 A. Preparación de un compuesto de Fórmula (16) en la que R² es etilo, X es 1,4-pirazolilo 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 hidrocloreto 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. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se lavó con agua y metanol. El producto se secó al 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)

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

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11A, pero reemplazando la 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.

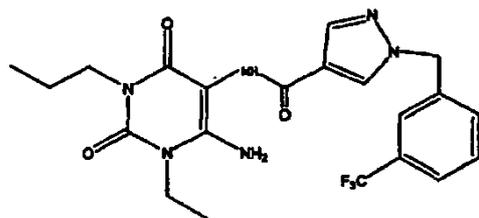
35 C. Preparación de un compuesto de fórmula (16), variando R², X, Y y Z

De manera similar, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11A, pero reemplazando la 5,6-diamino-1-etil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (15), se preparan otros compuestos de fórmula (16).

40 **Ejemplo 12**

Preparación de un compuesto de Fórmula (3)

45 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 el

precipitado se separó 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; compuesto de fórmula (3), que se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 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); MS m/z 462,9 (M^+)

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

- 10 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12A, pero sustituyendo la 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))(1-{{3-(trifluorometil)fenil}metil}pirazol-4-il)carboxamida, se preparó N-(6-amino-1-metil-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-{{3-(trifluorometil)fenil}metil}pirazol-4-il)carboxamida.

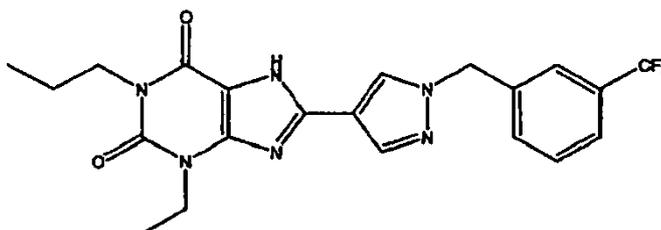
- 15 C. Preparación de un compuesto de fórmula (3), variando R^1 , R^2 , X, Y y Z

De manera similar, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12A, 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 yoduro de propilo por otros compuestos de fórmula $R^1\text{Hal}$, se preparan otros compuestos de fórmula (3).

Ejemplo 13

Preparación de un compuesto de fórmula I

- 25 Preparación de un compuesto de fórmula I 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

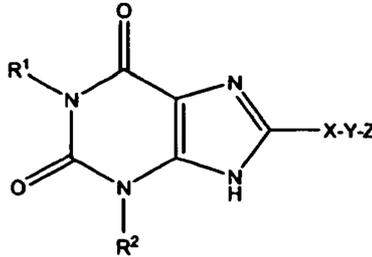


- 30 Una mezcla de N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-{{3-(trifluorometil)fenil}metil}pirazol-4-il)carboxamida (300 mg, 464 μmol), hidróxido sódico acuoso al 20% (5 ml) y metanol (10 ml) se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, el metanol se eliminó a presión reducida y la mezcla restante se acidificó con ácido clorhídrico hasta 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.

35 $^1\text{H-RMN}$ (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), MS m/z 447,2 (M^+)

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

5

en la que:

R¹ y R² son independientemente alquilo opcionalmente sustituido;

10

X es arileno opcionalmente sustituido o heteroarileno opcionalmente sustituido;

Y es un enlace covalente o alquileno C₁₋₆; y

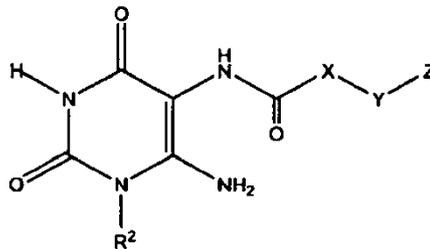
15

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

que comprende las etapas siguientes:

(1a) poner en contacto un compuesto de fórmula (16):

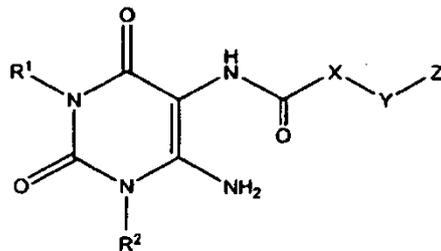
20



(16)

con un compuesto de fórmula R¹L, en la que R¹, R², X, Y y Z son como se ha definido anteriormente y L es un grupo saliente, para preparar un compuesto de fórmula (3):

25

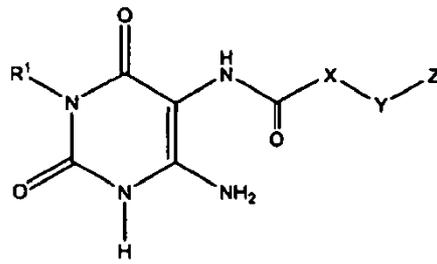


(3)

o

(1b) poner en contacto un compuesto de fórmula (13):

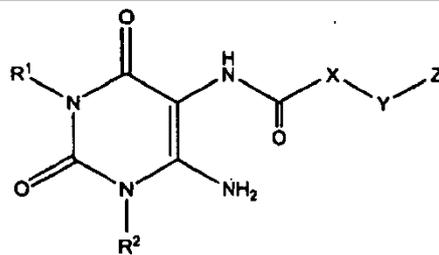
30



(13)

con un compuesto de fórmula R^2L , en la que R^1 , R^2 , X, Y y Z son como se ha definido anteriormente y L es un grupo saliente, para preparar un compuesto de fórmula (3):

5



(3)

y

10 (2) ciclar el compuesto de fórmula (3) para preparar el compuesto de fórmula I.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en la etapa (1a) R^1 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por cicloalquilo y L es yodo.

15 3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en la etapa (1b) R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por cicloalquilo y L es yodo.

4. Procedimiento según la reivindicación 2 ó 3, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de una base en un disolvente inerte.

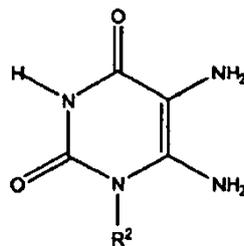
20

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la base es el carbonato potásico y el disolvente inerte es la N,N-dimetilformamida.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa (1a) comprende además poner en contacto un

25

compuesto de fórmula (15):



(15)

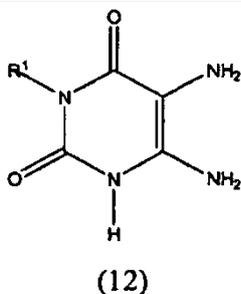
con un compuesto de fórmula $Z-Y-X-CO_2H$ o $Z-Y-X-C(O)Hal$, en la que Hal es cloro o bromo, para preparar un

30

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula (15) se hace reaccionar con $Z-Y-X-CO_2H$ en metanol en presencia de un agente de acoplamiento utilizado para formar enlaces amida.

8. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula (15) se hace reaccionar con Z-Y-X-C(O)Cl.

5 9. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa (1b) comprende además poner en contacto un compuesto de fórmula (12):



10 con un compuesto de fórmula Z-Y-X-CO₂H o Z-Y-X-C(O)Hal, en la que Hal es cloro o bromo, para preparar un compuesto de fórmula (13).

10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el compuesto de fórmula (12) se hace reaccionar con Z-Y-X-CO₂H en metanol en presencia de un agente de acoplamiento utilizado para formar enlaces amida.

15 11. Procedimiento según la reivindicación 7 o 10, en el que el agente de acoplamiento utilizado para formar enlaces amida es 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.

20 12. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el compuesto de fórmula (12) se hace reaccionar con Z-Y-X-C(O)Cl.

13. Procedimiento según la reivindicación 8 o 12, en el que la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte en presencia de una base terciaria.

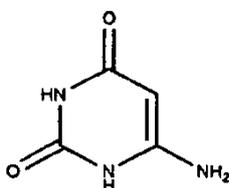
25 14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el disolvente inerte es el acetonitrilo y la base terciaria es la trietilamina.

15. Procedimiento según la reivindicación 5 o 14, en el que R¹ y R² son independientemente alquilo C₁₋₆, X es pirazol-4-ilo, Y es metileno y Z es fenilo opcionalmente sustituido.

30 16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que R¹ es n-propilo, R² es etilo y Z es 3-trifluorometilfenilo.

17. Procedimiento según la reivindicación 9, que comprende además las etapas siguientes:

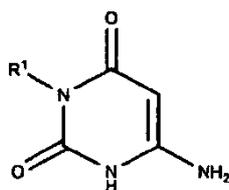
35 a) poner en contacto un compuesto de fórmula:



40 con hexametildisilazano en presencia de un catalizador ácido;

b) poner en contacto el producto así formado con R¹L, en la que L es un grupo saliente, seguido de

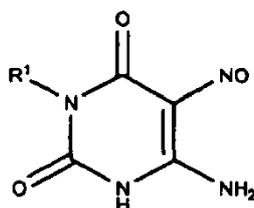
c) poner en contacto el producto así formado:



(10)

con una mezcla de nitrito sódico en ácido acético/agua; y

5 d) poner en contacto el producto así formado:



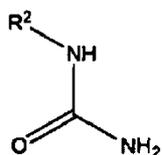
(11)

con una mezcla de amoniaco acuoso y ditionito sódico, para preparar el compuesto de fórmula (12).

10 18. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que R¹ es alquilo C₁₋₆, L es yodo y el catalizador ácido es sulfato amónico.

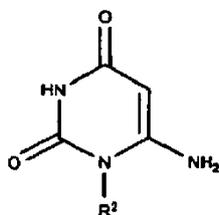
15 19. Procedimiento según la reivindicación 6, que comprende además las etapas siguientes:

a) poner en contacto una compuesto de fórmula:



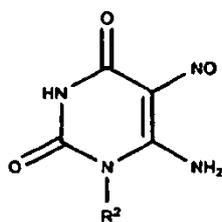
20 con cianoacetato de etilo en presencia de una base en un disolvente prótico;

b) poner en contacto el producto así formado:



25 con una mezcla de nitrito sódico en ácido acético/agua; y

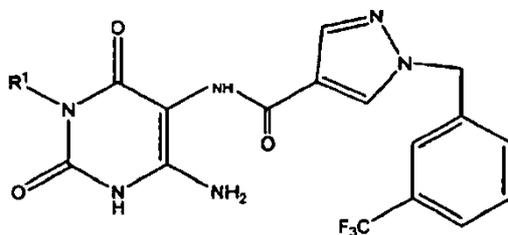
c) poner en contacto el producto así formado:



con una mezcla de amoniaco acuoso y ditionito sódico, para preparar el compuesto de fórmula (15).

- 5 20. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que la base es el etóxido sódico y el disolvente prótico es el etanol.

21. Producto intermedio de fórmula:

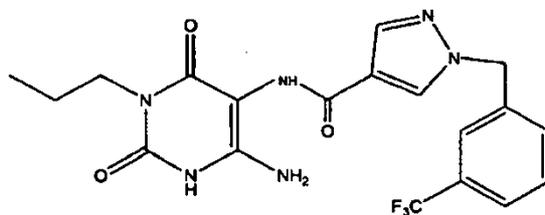


10

en la que R¹ es n-propilo o ciclopropilmetilo.

22. Producto intermedio según la reivindicación 21, en el que R¹ es n-propilo:

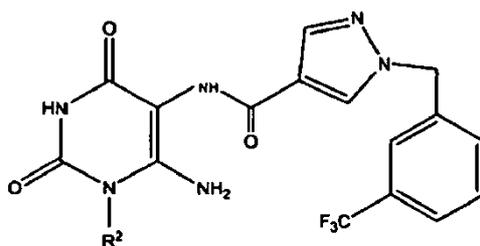
15



a saber N-(6-amino-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-[[3-(trifluorometil)-fenil]metil]pirazol-4-il)carboxamida.

20

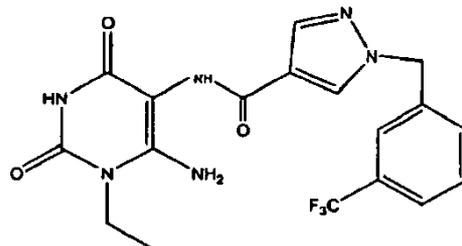
23. Producto intermedio de fórmula:



25

en la que R² es metilo o etilo.

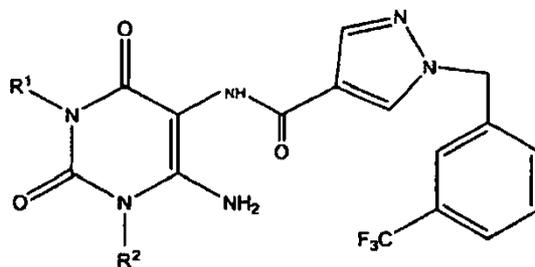
24. Producto intermedio según la reivindicación 23, en el que R² es etilo:



5

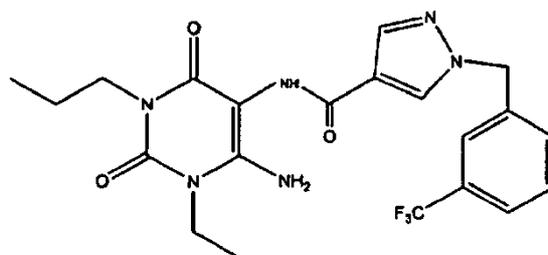
a saber N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-([3-(trifluorometil)fenil]metil)pirazol-4-il) carboxamida.

25. Producto intermedio de fórmula:



10 en la que R¹ y R² están seleccionados independientemente de entre metilo, etilo, n-propilo, 2-metilpropilo y ciclopropilmetilo.

26. Producto intermedio según la reivindicación 25, en el que R¹ es n-propilo y R² es etilo:



15

a saber N-(6-amino-1-etil-2,4-dioxo-3-propil(1,3-dihidropirimidin-5-il))(1-([3-(trifluorometil)fenil]metil)pirazol-4-il) carboxamida.