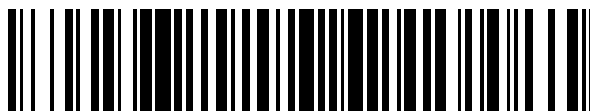


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 913**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7076 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2004 E 04705715 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 1708721**

54 Título: **Detección por la imagen de perfusión miocárdica utilizando agonistas del receptor de adenosina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.10.2013

73 Titular/es:

**GILEAD PALO ALTO, INC. (100.0%)
333 LAKESIDE DRIVE
FOSTER CITY, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**BELARDINELLI, LUIZ y
ROSNER, MITCHELL**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 426 913 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

Detección por la imagen de perfusión miocárdica utilizando agonistas del receptor de adenosina

5 **Antecedentes de la invención**(1) Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas útiles en los procedimientos de diagnóstico por la imagen del miocardio y a dichas composiciones para su utilización en la producción de la vasodilatación coronaria sin vasodilatación periférica.

(2) Descripción de la técnica

15 El diagnóstico por la imagen de perfusión miocárdica (MPI) es un diagnóstico técnico útil para la detección y caracterización de la arteriopatía coronaria. El diagnóstico por la imagen de la perfusión utiliza materiales tales como los radionúclidos para identificar áreas de circulación sanguínea insuficiente. En MPI, la circulación sanguínea se mide en reposo, y el resultado comparado con la circulación sanguínea medida durante el ejercicio en una cinta de correr (prueba de esfuerzo cardíaco), siendo necesario dicho esfuerzo para estimular la circulación sanguínea.
20 Desgraciadamente, muchos pacientes son incapaces de hacer ejercicio a los niveles necesarios para proporcionar suficiente circulación sanguínea, debido a enfermedades tales como la vasculopatía periférica, artritis y similares.

25 Por lo tanto, un agente farmacológico que aumenta la circulación sanguínea cardíaca (CBF) durante un corto período de tiempo sería de gran utilidad, en particular uno que no provoque vasodilatación periférica. Los vasodilatadores, por ejemplo, dipiridamol, se han utilizado con este fin en los pacientes antes del diagnóstico por la imagen con radionúclidos. El dipiridamol es un vasodilatador eficaz, pero los efectos secundarios tales como el dolor y las náuseas limitan la utilidad del tratamiento con este compuesto.

30 La adenosina, nucleósido de origen natural, también es útil como vasodilatador. La adenosina ejerce sus efectos biológicos interactuando con una familia de receptores de adenosina caracterizada como subtipos A_1 , A_{2A} , A_{2B} , y A_3 . Adenoscan[®] (Fujisawa Healthcare Inc.) es una formulación de una adenosina natural. Adenoscan[®] se ha comercializado como adyuvante en los estudios de perfusión utilizando talio-201 radiactivo. Sin embargo, su uso está limitado debido a los efectos secundarios, tales como el eritema, el malestar en el pecho, la necesidad imperiosa de respirar profundamente, la cefalea, el dolor de garganta, de cuello y de mandíbula. Estos efectos secundarios de la adenosina se deben a la activación de otros subtipos de receptores de adenosina distintos de A_{2A} , que actúa como mediador en los efectos vasodilatadores de la adenosina. Además, la corta vida media de la adenosina necesita muchos tratamientos durante el procedimiento, lo que limita aún más su uso. Adenoscan[®] está contraindicado en muchos pacientes, incluyendo aquellos con bloqueo de segundo o tercer grado, enfermedad del nódulo sinusal, neumopatía broncoconstrictora o broncoespástica, y en pacientes con hipersensibilidad conocida a los fármacos.
40

45 El documento WO 00/78779 describe compuestos de 2-adenosina N-pirazol y procedimientos para utilizar compuestos tales como agonistas del receptor A_{2A} para estimular la vasodilatación coronaria de mamíferos con fines terapéuticos y con fines de diagnóstico por la imagen del corazón.

50 Se conocen otros agonistas potentes y selectivos del receptor A_{2A} de adenosina. Por ejemplo, la MRE-0470 (Medco) es un agonista del receptor A_{2A} de adenosina que es un derivado potente y selectivo de adenosina. WRC-0470 (Medco) es un agonista A_{2A} de adenosina usado como un adyuvante en el diagnóstico por la imagen. En general, dichos compuestos tienen una gran afinidad para el receptor A_{2A} , y, por consiguiente, una larga duración de acción, lo que es indeseable en el diagnóstico por la imagen.

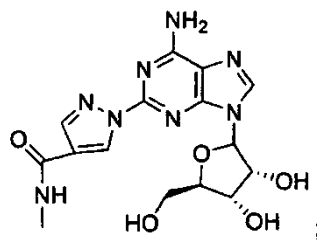
55 Por lo tanto, todavía hay una necesidad de un procedimiento de producción de vasodilatación coronaria rápida y al máximo en los mamíferos sin provocar vasodilatación periférica correspondiente, lo que sería útil para el diagnóstico por la imagen del miocardio con agentes radionúclidos. Los compuestos preferidos serían selectivos para el receptor A_{2A} de adenosina y tienen una breve duración de actuación (aunque de acción más prolongada que los compuestos tales como la adenosina), obviando así la necesidad de una dosificación múltiple.

Sumario de la invención

60 En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- a) el agonista del receptor A_{2a} denominado (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-6-aminopurin-2-il}pirazol-4-il)-N-metilcarboxamida (que también se denomina CVT-3146 en la presente memoria), que presenta la fórmula

65



b) por lo menos un vehículo líquido seleccionado de entre el grupo constituido por agua, agua destilada, agua desionizada, solución salina, un tampón, y combinaciones de los mismos;

5

c) propilenglicol en una cantidad del 5% al 25% (p:v); y

d) EDTA;

10 en la que el vehículo líquido incluye un tampón para llevar dicha composición a un pH de 6 a 8.

En una forma de realización, el propilenglicol está presente en una cantidad del 8% al 20% (p:v). En una forma de realización, dicho agonista del receptor A_{2a} está presente en una cantidad de 50 a 150 microgramos/ml.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona la utilización de

a) el agonista del receptor A_{2a} denominado (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-6-aminopurin-2-il}pirazol-4-il)-N-metilcarboxamida que presenta la fórmula anterior;

20 b) por lo menos un vehículo líquido seleccionado de entre el grupo constituido por agua, agua destilada, agua desionizada, solución salina, un tampón, y combinaciones de los mismos;

c) propilenglicol en una cantidad del 5% al 25% (p:v); y

25 d) EDTA;

para la preparación de una composición farmacéutica destinada a producir vasodilatación coronaria sin vasodilatación periférica en un ser humano, en la que dicha composición contiene de 10 a 600 microgramos del agonista del receptor A_{2a} y en la que el vehículo líquido incluye un tampón para llevar dicha composición a un pH entre 6 y 8.

30

En una forma de realización, dicha composición farmacéutica debe administrarse por bolo iv, preferentemente en 10 a 20 segundos.

35 **Descripción de las figuras**

La figura 1 presenta características de la circulación intracoronaria Doppler tras la administración de 18 µg de adenosina por bolo IC (parte superior) y 30 µg de CVT-3146 por bolo IV;

40 la figura 2 es un gráfico que presenta la relación de la dosis de CVT-3146 a los caudales coronarios máximos;

la figura 3 es una tabla que informa de la duración en la que la velocidad de circulación coronaria es mayor o igual a 2,5 veces el valor inicial de la velocidad de circulación coronaria para dosis variables de CVT-3146 en la que "n" se refiere al número de pacientes humanos medicados;

45

la figura 4 es un gráfico de la relación del promedio de la velocidad máxima (APV) a lo largo del tiempo para los pacientes humanos que recibieron 400 µg de CVT-3146 en bolo IV;

50 la figura 5 es un gráfico de la frecuencia cardíaca a lo largo del tiempo para los pacientes humanos que recibieron 400 µg de CVT-3146 en bolo IV;

la figura 6 es el curso temporal de la tensión arterial en los pacientes humanos que recibieron 400 µg de CVT-3146 en bolo IV; y

55 la figura 7 es una tabla de efectos secundarios.

La figura 8 es un gráfico de la evolución de la concentración plasmática media de CVT-3146 a lo largo del tiempo en voluntarios sanos de sexo masculino en decúbito supino. Las diversas curvas se refieren a diferentes

cantidades de CVT-3146 administradas a los pacientes;

las figuras 9 y 10 son gráficos del cambio medio en la frecuencia cardíaca de los voluntarios varones sanos, ya sea en posición de pie o en decúbito supino durante el tiempo para diversos niveles de dosis de bolo de CVT-3146;

la figura 11 es una representación gráfica de la variación máxima en la frecuencia cardíaca en relación con la dosis total de CVT-3146 administrada a pacientes masculinos humanos de pie o en decúbito supino. En el gráfico, el término "DBS" se refiere a los datos puntuales observados, mientras que "ajuste" se refiere a una curva ajustada a los datos puntuales observados;

la figura 12 es un gráfico de la frecuencia cardíaca - (área bajo la curva) ABC (0-15 min) a partir del cambio del valor inicial en relación con la dosis total de CVT-3146 administrada a pacientes humanos de pie o en decúbito supino;

la figura 13 es un gráfico de la variación máxima de la frecuencia cardíaca inicial a la concentración plasmática máxima de CVT-3146 para pacientes en decúbito supino;

la figura 14 es un gráfico de la frecuencia cardíaca - (área bajo la curva tiempo-efecto) ABCE (0-15 min.) de cambio del valor inicial frente al ABC del plasma (0-15 min) para los pacientes en decúbito supino;

la figura 15 es un gráfico de las curvas de cambio de frecuencia cardíaca media en el tiempo a partir del valor inicial frente a la concentración plasmática media en el tiempo para una dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de CVT-3146;

la figura 16 es un gráfico del promedio de máximos a la velocidad de circulación de la sangre a lo largo del tiempo después de la administración de CVT-3146 medidos en la arteria pulmonar (A.P.), la arteria de la extremidad anterior (A.A.), el sistema vascular arterial del cerebro (A.C.) y en la arteria coronaria circunfleja izquierda (LCX);

la figura 17 es una gráfica de la variación porcentual de la frecuencia cardíaca (F.C.) y la tensión arterial (T.A.) para varias dosis de CVC-3146; y

la figura 18 es una representación gráfica de la variación de LBF y la circulación sanguínea RBF al administrar cantidades crecientes de ADO o CVT-3146 a perros despiertos.

Descripción de la invención

Potentes agonistas de A_{2A} son útiles como adyuvantes en el diagnóstico por la imagen cardíaco cuando se añaden ya sea antes de la medicación con un agente de diagnóstico por la imagen o a la vez que un agente de diagnóstico por la imagen. Los agentes de diagnóstico por la imagen adecuados incluyen ^{201}Tl io o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ecnecio-Sestamibi, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ teboroxima y ^{99}Tc (III).

Se han identificado nuevos y potentes agonistas de A_{2A} que aumentan la CBF pero no aumentan significativamente la circulación sangre periférica. Los agonistas de A_{2A} , y especialmente CVT-3146 y CVT-3033 tienen un inicio rápido y corta duración cuando se administran. Una utilidad inesperada y recientemente identificado de estos nuevos compuestos es que son muy útiles cuando se administran en una cantidad muy pequeña en un solo bolo (iv). Los agonistas del receptor A_{2A} pueden administrarse en cantidades tan pequeñas como 10 μg y tan grandes como 600 μg o más y seguir siendo eficaces con pocos si es que algunos efectos secundarios. Una dosis óptima puede incluir una cantidad tan pequeña como 10 μg y tan grande como 1000 μg o más de un receptor agonista del A_{2A} . Más preferentemente, una dosis óptima oscilará en el intervalo entre 100 y 500 μg de por lo menos un agonista del receptor A_{2A} . Se prefiere que el agonista del receptor A_{2A} se administre en un solo bolo en una cantidad seleccionada entre 300 μg , 400 μg , 500 μg , 600 μg y 700 μg . Estas cantidades son inesperadamente pequeñas en comparación con las de adenosina, que se suele administrar de forma continua por infusión IV en una cantidad de aproximadamente 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. A diferencia de adenosina, la misma dosis de agonistas del receptor A_{2A} , y, en particular, CVT-3146 se puede administrar a un paciente humano, independientemente del peso del paciente. Por lo tanto, la administración de una única cantidad uniforme de un agonista del receptor A_{2A} por bolo IV para el diagnóstico por la imagen del miocardio es considerablemente más sencilla y menos propensa a errores que la administración de adenosina en función del tiempo y del peso. La dosis de agonista del receptor A_{2A} administrada a un paciente humano puede determinarse, sin embargo, en peso. Por lo general, una dosis en peso oscilará en el intervalo entre 0,05 y 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y más preferentemente entre 0,1 y 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$. CVT-3146, en particular, se tolera generalmente bien cuando se administra en una cantidad de hasta 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en los pacientes de pie y hasta 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en los pacientes en decúbito supino.

Los agonistas de A_{2A} se pueden administrar por vía oral, por vía intravenosa, a través de la epidermis o por cualquier otro medio conocido en la técnica para la administración de agentes terapéuticos siendo preferida la administración por bolo iv. En una forma de realización, la medicación por bolo se produce en 60 segundos o menos. Aún en otras

realizaciones, la medicación de bolo se produce en aproximadamente 30 segundos o menos, y más preferentemente en aproximadamente 20 segundos o menos o en unos 10 segundos o menos.

5 Los agonistas de A_{2A} se administran preferentemente en una sola dosis. La expresión "una sola dosis" se refiere generalmente a una dosis única administrada rápidamente de una cantidad terapéutica de por lo menos un agonista del receptor A_{2A} . La expresión "una sola dosis" no comprende una dosis o dosis administradas durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo infusión iv continua.

10 Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas. La expresión "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de uno o más compuestos agonistas de A_{2A} con al menos un vehículo líquido que juntos forman una solución o una suspensión. Ejemplos de vehículos líquidos adecuados incluyen, pero no se limitan a agua, agua destilada, agua desionizada, solución salina, soluciones tampón, solución salina isotónica normal, dextrosa en agua y combinaciones de los mismos. Dichas composiciones farmacéuticas son generalmente adecuadas para la inyectables.

15 La expresión "solución tampón" o el término "tampón" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una solución que contiene tanto un ácido débil como su base débil conjugada. Las soluciones tampón se utilizan en las composiciones farmacéuticas de la presente invención con el fin de resistir cambios de pH. Ejemplos no restrictivos de soluciones tampón útiles son las soluciones que comprenden bicarbonato de sodio y fosfato de sodio.

20 Los agonistas receptores de A_{2A} se preparan y se administran a continuación, con o sin intervenir el almacenamiento, como una composición farmacéutica. Diversas propiedades consideradas al formular composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a la vida útil del producto, a la solubilidad del agonista del receptor A_{2A} , al pH de la composición, a la irritación de las venas, a la hemólisis, a las condiciones de almacenamiento (por ejemplo, si la composición farmacéutica se almacena a temperatura ambiente o alguna otra temperatura) y a la capacidad de soportar los procedimientos de esterilización.

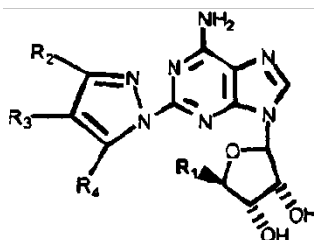
30 CVT-3146 tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 50 microgramos/ml. Por lo tanto, CVT-3146 se puede disolver y administrar en agua, siempre y cuando la cantidad de peso deseada de CVT-3146 pueda administrarse en un volumen aceptable. Por ejemplo, una dosis preferida de aproximadamente 400 microgramos puede administrarse en 8 ml de agua. Si este volumen es demasiado grande para su administración, o si la composición farmacéutica se almacena a otra temperatura distinta de la temperatura ambiente (T.A.), entonces los ingredientes adicionales se pueden añadir a la composición para aumentar la solubilidad de CVT-3146 en la composición y/o para proporcionar la composición farmacéutica resultante con otras propiedades mejoradas, tales como la mejora de la estabilidad y propiedades de almacenamiento. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir hasta aproximadamente 1 miligramo/ml de CVT-3146. Se refiere que las composiciones farmacéuticas que incluyen CVT-3146 incluyan de 50 a 250 microgramos/ml, y más preferentemente de 50 a 150 microgramos/ml de CVT-3146.

40 La cantidad de propilenglicol (PG) utilizada en la composición oscila entre 5% hasta un máximo de 25% en volumen prefiriéndose un intervalo de 8% a 20% en volumen.

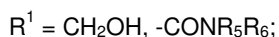
45 La composición CVT-3146 que incluye PG tendrá un pH de 6 a 8, prefiriéndose un pH de 7. Puede utilizarse cualquier tampón fisiológicamente aceptable capaz de ajustar el pH de la composición en el valor deseado. También se podrían emplear en la composición otros ingredientes opcionales tales dimetilacetamida.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir uno o más antioxidantes tales como hidroxianisol butilado (HAB).

50 Una primera clase de compuestos que son potentes y selectivos agonistas del receptor A_{2A} de adenosina que son útiles en los procedimientos descritos en la presente memoria son los compuestos de 2-adenosina N-pirazol que presentan la fórmula:



55 en la que



R³ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₁₅, halógeno, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, SO₂NR²⁰COR²², SO₂NR²⁰CO₂R²², SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂, N(R²⁰)₂NR²⁰COR²², NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, CONR²⁰SO₂R²², NR²⁰SO₂R²², SO₂NR²⁰CO₂R²², OCONR²⁰SO₂R²², OC(O)R²⁰, C(O)OCH₂OC(O)R²⁰ y OCON(R²⁰)₂, -CONR⁷R⁸, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, heterociclilo, arilo, y heteroarilo, en el que el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, NO₂, heterociclilo, arilo, heteroarilo, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, SO₂NR²⁰COR²², SO₂NR²⁰CO₂R²², SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂, N(R²⁰)₂NR²⁰COR²², NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, CONR²⁰SO₂R²², NR²⁰SO₂R²², SO₂NR²⁰CO₂R²², OCONR²⁰SO₂R²², OC(O)R²⁰, C(O)OCH₂OC(O)R²⁰ y OCON(R²⁰)₂ y en el que el heteroarilo sustituido opcional, arilo, y sustituyentes de heterociclilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, NO₂, alquilo, CF₃, amino, mono- o di-alquilamino, alquil-, aril- o heteroaril-amida, NCOR²², NR²⁰SO₂R²², COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, NR²⁰CON(R²⁰)₂, OC(O)R²⁰, OC(O)N(R²⁰)₂, SR²⁰, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, CN u OR²⁰;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno individualmente de entre H, y alquilo C₁₋₁₅ que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo de halógeno, NO₂, heterociclilo, arilo, heteroarilo, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, SO₂NR²⁰COR²², SO₂NR²⁰CO₂R²², SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂, N(R²⁰)₂NR²⁰COR²², NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, CONR²⁰SO₂R²², NR²⁰SO₂R²², SO₂NR²⁰CO₂R²², OCONR²⁰SO₂R²², OC(O)R²⁰, C(O)OCH₂OC(O)R²⁰ y OCON(R²⁰)₂ en el que cada sustituyente heteroarilo, arilo, y heterociclilo sustituido opcional está opcionalmente sustituido con halógeno, NO₂, alquilo, CF₃, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alquilamida, arilamida, heteroarilamida, NCOR²², NR²⁰SO₂R²², COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, NR²⁰CON(R²⁰)₂, OC(O)R²⁰, OC(O)N(R²⁰)₂, SR²⁰, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, CN, y OR²⁰;

R⁷ se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo de halógeno, NO₂, heterociclilo, arilo, heteroarilo, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, SO₂NR²⁰COR²², SO₂NR²⁰CO₂R²², SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂, N(R²⁰)₂NR²⁰COR²², NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, CONR²⁰SO₂R²², NR²⁰SO₂R²², SO₂NR²⁰CO₂R²², OCONR²⁰SO₂R²², OC(O)R²⁰, C(O)OCH₂OC(O)R²⁰ y OCON(R²⁰)₂ y en el que cada sustituyente heteroarilo, arilo y heterociclilo opcional sustituido está opcionalmente sustituido con halógeno, NO₂, alquilo, CF₃, amino, mono- o di-alquilamino, alquil-, aril- o heteroaril-amida, NCOR²², NR²⁰SO₂R²², COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, NR²⁰CON(R²⁰)₂, OC(O)R²⁰, OC(O)N(R²⁰)₂, SR²⁰, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, CN y OR²⁰;

R⁸ se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, NO₂, heterociclilo, arilo, heteroarilo, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, SO₂NR²⁰COR²², SO₂NR²⁰CO₂R²², SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂, N(R²⁰)₂NR²⁰COR²², NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, CONR²⁰SO₂R²², NR²⁰SO₂R²², SO₂NR²⁰CO₂R²², OCONR²⁰SO₂R²², OC(O)R²⁰, C(O)OCH₂OC(O)R²⁰ y OCON(R²⁰)₂ y en el que cada sustituyente heteroarilo, arilo y heterociclilo sustituido opcional está opcionalmente sustituido con halógeno, NO₂, alquilo, CF₃, amino, mono- o di-alquilamino, alquil-, aril- o heteroaril-amida, NCOR²², NR²⁰SO₂R²², COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, NR²⁰CON(R²⁰)₂, OC(O)R²⁰, OC(O)N(R²⁰)₂, SR²⁰, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, CN y OR²⁰;

R²⁰ se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo, mono- o dialquilamino, alquil-, aril- o heteroaril-amida, CN, O-alquilo C₁₋₆, CF₃, arilo y heteroarilo;

R²² se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₁₅, alquenilo C₂₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en los que los sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo, mono- o di-alquilamino, alquil-, aril- o heteroaril-amida, CN, O-alquilo C₁₋₆, CF₃, arilo y heteroarilo; y en el que R² y R⁴ se seleccionan de entre el grupo constituido por H, alquilo C₁₋₆ y arilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, CN, CF₃, OR²⁰ y N(R²⁰)₂ con la condición de que cuando R² no es hidrógeno, entonces R⁴ es hidrógeno y cuando R⁴ no es hidrógeno, entonces R² es hidrógeno.

En un grupo relacionado de compuestos, R³ se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₁₅, halógeno, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, COR²⁰, CO₂R²⁰, -CONR⁷R⁸, arilo y heteroarilo en el que los sustituyentes alquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, arilo, heteroarilo, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂COR²⁰, CO₂R²⁰ o CON(R²⁰)₂ y cada sustituyente opcional heteroarilo y arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, CF₃, CN, y OR²⁰; R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de entre el grupo de

H y alquilo C₁-C₁₅ incluyendo un sustituyente arilo opcional y cada sustituyente arilo opcional está opcionalmente sustituido con halógeno o CF₃; R⁷ se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₁₅, alquinilo C₂₋₁₅, arilo y heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo, alquinilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, arilo, heteroarilo, CF₃, CN, OR²⁰ y cada sustituyente opcional heteroarilo y arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, CF₃, CN u OR²⁰; R⁸ se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₁₅; R²⁰ se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquilo C₁₋₄ y arilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente alquilo; y R²² se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₄ y arilo que están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos alquilo.

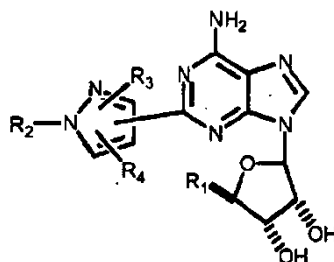
Aún en otra clase de compuestos relacionados, R¹ es CH₂OH; R³ se selecciona de entre el grupo constituido por CO₂R²⁰, -CONR⁷R⁸ y arilo en el que el sustituyente arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo C₁₋₆, CF₃ y OR²⁰; R⁷ se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y arilo, donde los sustituyentes alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, arilo, CF₃, CN, OR²⁰ y en el que cada sustituyente arilo opcional está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, CF₃, CN y OR²⁰; R⁸ se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₈; y R²⁰ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

Todavía en otra clase de compuestos relacionados, R¹ = CH₂OH; R³ se selecciona de entre el grupo constituido por CO₂R²⁰, -CONR⁷R⁸ y arilo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo C₁₋₃ y OR²⁰; R⁷ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃; R⁸ es hidrógeno; y R²⁰ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄. En esta forma de realización preferida, R³ se selecciona aún más preferentemente de entre -CO₂Et y -CONHET.

Aún en otra clase de compuestos relacionados, R¹ = -CONHET, R³ se selecciona de entre el grupo constituido por CO₂R²⁰, -CONR⁷R⁸ y arilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo C₁₋₃, CF₃ o OR²⁰; R⁷ se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₈ que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, CF₃, CN u OR²⁰; R⁸ se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₃; y R²⁰ se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₄. En esta forma de realización más preferida, R⁸ es preferentemente hidrógeno, R⁷ se selecciona preferentemente de entre el grupo constituido por hidrógeno y C₁₋₃, y R²⁰ se selecciona preferentemente de entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

Compuestos útiles específicos se seleccionan de entre (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolano-2-il]-6-aminopurin-2-il}pirazol-4-carboxilato de etilo, (4S,2R,3R,5R)-2-{6-amino-2[4-(4-clorofenil)pirazolil]purin-9-il}-5-(hidroximetil)oxolano-3,4-diol, (4S,2R,3R,5R)-2-{6-amino-2[4-(4-metoxifenil)pirazolil]purin-9-il}-5-(hidroximetil)oxolano-3,4-diol, (4S,2R,3R,5R)-2-{6-amino-2[4-(4-metilfenil)pirazolil]purin-9-il}-5-(hidroximetil)oxolano-3,4-diol, (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-6-aminopurin-2-il}pirazol-4-il)-N-metilcarboxamida, ácido (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-6-aminopurin-2-il}pirazol-4-carboxílico, (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-6-aminopurin-2-il}pirazol-4-il)-N,N-dimetilcarboxamida, (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-6-aminopurin-2-il}pirazol-4-il)-N-etilcarboxamida, (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-6-aminopurin-2-il}pirazol-4-il)-N-carboxamida, (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-6-aminopurin-2-il}pirazol-4-il)-N-(ciclopentilmetil)carboxamida, (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-6-aminopurin-2-il}pirazol-4-il)-N-[(4-clorofenil)metil]carboxamida, acetato de 2-[(1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-6-aminopurin-2-il}pirazol-4-il)carbonilamino] y mezclas de los mismos.

Una segunda clase de compuestos que son potentes y selectivos agonistas del receptor A_{2A} de adenosina que son útiles en los procedimientos descritos en la presente memoria son los compuestos de 2-adenosina C-pirazol que presentan la fórmula siguiente:



en la que

R¹ es -CH₂OH y -C(=O)NR⁵R⁶;

R² se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, alqueno C₂₋₁₅, alquino C₂₋₁₅, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, NO₂, heterociclilo, arilo, heteroarilo, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, SO₂NR²⁰COR²², SO₂NR²⁰CO₂R²², SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂, N(R²⁰)₂NR²⁰COR²², NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, CONR²⁰SO₂R²², NR²⁰SO₂R²², SO₂NR²⁰CO₂R²², OCONR²⁰SO₂R²², OC(O)R²⁰, C(O)OCH₂OC(O)R²⁰ y OCON(R²⁰)₂ y en el que cada sustituyente opcional heteroarilo, arilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con halógeno, NO₂, alquilo, CF₃, amino, mono- o di-alquilamino, alquil-, aril- o heteroaril-amida, NCOR²², NR²⁰SO₂R²², COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, NR²⁰CON(R²⁰)₂, OC(O)R²⁰, OC(O)N(R²⁰)₂, SR²⁰, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, CN u OR²⁰;

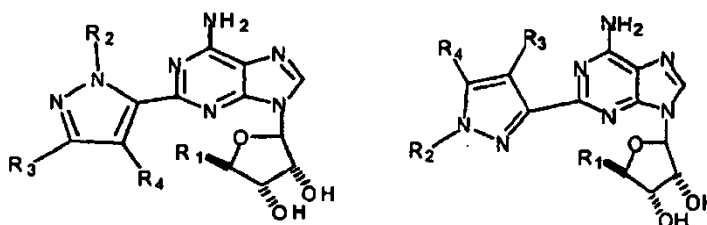
R³, R⁴ se seleccionan individualmente de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₁₅, alqueno C₂₋₁₅, alquino C₂₋₁₅, heterociclilo, arilo y heteroarilo, halógeno, NO₂, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, SO₂NR²⁰COR²², SO₂NR²⁰CO₂R²², SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂, N(R²⁰)₂NR²⁰COR²², NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, CONR²⁰SO₂R²², NR²⁰SO₂R²², SO₂NR²⁰CO₂R²², OCONR²⁰SO₂R²², OC(O)R²⁰, C(O)OCH₂OC(O)R²⁰ y OCON(R²⁰)₂ en el que el alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados individualmente de entre el grupo constituido por halógeno, NO₂, heterociclilo, arilo, heteroarilo, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, SO₂NR²⁰COR²², SO₂NR²⁰CO₂R²², SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂, N(R²⁰)₂NR²⁰COR²², NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, CONR²⁰SO₂R²², NR²⁰SO₂R²², SO₂NR²⁰CO₂R²², OCONR²⁰SO₂R²², OC(O)R²⁰, C(O)OCH₂OC(O)R²⁰ y OCON(R²⁰)₂ en el que cada sustituyente opcional heteroarilo, arilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con halógeno, NO₂, alquilo, CF₃, amino, mono- o di-alquilamino, alquil-, aril- o heteroaril-amida, NCOR²², NR²⁰SO₂R²², COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, NR²⁰CON(R²⁰)₂, OC(O)R²⁰, OC(O)N(R²⁰)₂, SR²⁰, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, CN u OR²⁰;

R⁵ y R⁶ son cada uno individualmente, H, alquilo C₁₋₁₅ con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, NO₂, heterociclilo, arilo, heteroarilo, CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, SO₂NR²⁰COR²², SO₂NR²⁰CO₂R²², SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂, N(R²⁰)₂NR²⁰COR²², NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, CONR²⁰SO₂R²², NR²⁰SO₂R²², SO₂NR²⁰CO₂R²², OCONR²⁰SO₂R²², OC(O)R²⁰, C(O)OCH₂OC(O)R²⁰ y OCON(R²⁰)₂ y en el que cada sustituyente opcional heteroarilo, arilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con halógeno, NO₂, alquilo, CF₃, amino, mono- o di-alquilamino, alquil-, aril- o heteroaril-amida, NCOR²², NR²⁰SO₂R²², COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, NR²⁰CON(R²⁰)₂, OC(O)R²⁰, OC(O)N(R²⁰)₂, SR²⁰, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, CN u OR²⁰;

R²⁰ se selecciona de entre el grupo constituido por H, alquilo C₁₋₁₅, alqueno C₂₋₁₅, alquino C₂₋₁₅, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo, alqueno, alquino, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo, mono- o dialquilamino, alquil-, aril- o heteroaril-amida, CN, O-alquilo C₁₋₆, CF₃, arilo y heteroarilo; y

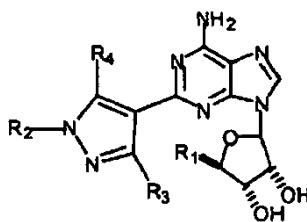
R²² es un miembro seleccionado de entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₁₅, alqueno C₂₋₁₅, alquino C₂₋₁₅, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en el que los sustituyentes alquilo, alqueno, alquino, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo, mono- o dialquilamino, alquil-, aril- o heteroaril-amida, CN, O-alquilo C₁₋₆, CF₃ y heteroarilo, en el que, cuando R¹ = CH₂OH, R³ es H, R⁴ es H, el anillo de pirazol está unido a C⁴ y R² no es H.

Cuando el compuesto que se selecciona presenta una de las siguientes fórmulas:



entonces, se prefiere que R¹ sea -CH₂OH; R² se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₈ en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo constituido por arilo, CF₃, CN, y en el que cada sustituyente arilo opcional está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, CF₃ o CN; y R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo y más preferentemente, R³ y R⁴ son cada uno hidrógeno.

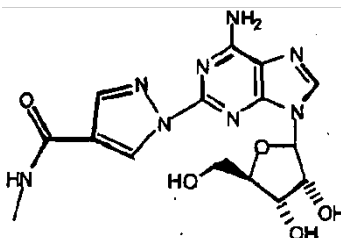
Cuando el compuesto presenta la fórmula siguiente:



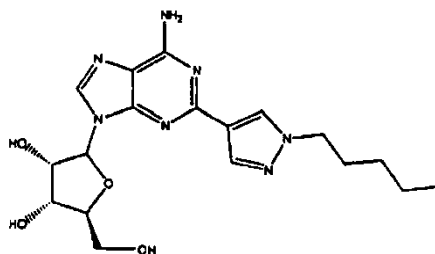
5 entonces, se prefiere que R^1 sea $-CH_2OH$; R^2 se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por fenil. Más preferentemente, R^2 se selecciona de entre bencilo y pentilo; R^3 se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, en el que los sustituyentes alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, arilo, CF_3 , CN, y en el que cada sustituyente arilo opcional está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, CF_3 o CN; y R^4 se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_{1-6} , y más preferentemente, R^4 se selecciona de hidrógeno y metilo.

15 Una clase más específica de compuestos se selecciona de entre el grupo constituido por (4S,2R,3R,5R)-2-{6-amino-2-[1-bencilpirazol-4-il]purin-9-il}-5-(hidroximetil)oxolano-3,4-diol, (4S,2R,3R,5R)-2-[6-amino-2-(1-pentilpirazol-4-il)-purin-9-il]-5-(hidroximetil)oxolano-3,4-diol, (4S,2R,3R,5R)-2-[6-amino-2-(1-metilpirazol-4-il)purin-9-il]-5-(hidroximetil)oxolano-3,4-diol, (4S,2R,3R,5R)-2-[6-amino-2-[1-(metiletil)pirazol-4-il]purin-9-il]-5-(hidroximetil)oxolano-3,4-diol, (4S,2R,3R,5R)-2-[6-amino-2-[1-(3-fenilpropil)pirazol-4-il]purin-9-il]-5-(hidroximetil)oxolano-3,4-diol, (4S,2R,3R,5R)-2-[6-amino-2-[1-(4-t-butilbencil)pirazol-4-il]purin-9-il]-5-(hidroximetil)oxolano-3,4-diol, (4S,2R,3R,5R)-2-(6-amino-2-pirazol-4-ilpurin-9-il)-5-(hidroximetil)oxolano-3,4-diol, (4S,2R,3R,5R)-2-[6-amino-2-[1-pent-4-enilpirazol-4-il]purin-9-il]-5-(hidroximetil)oxolano-3,4-diol, (4S,2R,3R,5R)-2-[6-amino-2-[1-decilpirazol-4-il]purin-9-il]-5-(hidroximetil)oxolano-3,4-diol, (4S,2R,3R,5R)-2-[6-amino-2-[1-(ciclohexilmetil)pirazol-4-il]purin-9-il]-5-(hidroximetil)oxolano-3,4-diol, (4S,2R,3R,5R)-2-[6-amino-2-[1-(2-feniletil)pirazol-4-il]purin-9-il]-5-(hidroximetil)oxolano-3,4-diol, (4S,2R,3R,5R)-2-[6-amino-2-[1-(3-ciclohexilpropil)pirazol-4-il]purin-9-il]-5-(hidroximetil)oxolano-3,4-diol, (4S,2R,3R,5R)-2-[6-amino-2-[1-(2-ciclohexiletil)pirazol-4-il]purin-9-il]-5-(hidroximetil)oxolano-3,4-diol y combinaciones de los mismos.

25 Un agonista muy útil y potente y selectivo del receptor A_{2A} de adenosina es CVT-3146 o (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-6-aminopurin-2-il]pirazol-4-il}-N-metilcarboxamida que presenta la fórmula:



30 Otro compuesto preferido que es útil, como agonista selectivo del receptor A_{2A} de adenosina con una corta duración de actuación es un compuesto de fórmula:



CVT-3033

35 CVT-3033 es particularmente útil como adyuvante en diagnóstico por la imagen cardiológico.

40 Las primera y segunda clases de compuestos identificados anteriormente se describen con más detalle en las patentes US n° 6.403.567 y n° 6.214.807.

Las siguientes definiciones se aplican a los términos utilizados en la presente memoria.

"Halo" o "halógeno" - solo o en combinación significa todos los halógenos, es decir, cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br) y yodo (I).

5 "Hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

"Tiol" o "mercapto" se refiere al grupo -SH.

10 "Alquilo" - solo o en combinación significa un radical derivado de alcano que contiene de 1 a 20, preferentemente de 1 a 15, átomos de carbono (a menos que se defina específicamente). Es un alquilo de cadena lineal, un alquilo ramificado o un cicloalquilo. Preferentemente, los grupos alquilo lineales o ramificados que contienen de 1 a 15, más preferentemente de 1 a 8, aún más preferentemente de 1 a 6, todavía más preferentemente de 1 a 4 y más preferentemente de 1 a 2, átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo y similares. La expresión "alquilo inferior" se utiliza en la presente memoria para describir los grupos alquilo de cadena lineal
15 descritos anteriormente. Preferentemente, los grupos cicloalquilo son sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 3 a 8, más preferentemente de 3 a 6, eslabones anulares por anillo, tales como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo y similares. Alquilo también incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene o está interrumpido por un resto cicloalquilo. El grupo alquilo de cadena lineal o ramificada está unido en cualquier punto disponible para producir un compuesto estable. Ejemplos de éste incluyen, pero no se limitan a, 4-(isopropil)-ciclohexiletilo o 2-metil-ciclopropilpentilo. Un alquilo sustituido es un grupo alquilo de cadena lineal, un alquilo ramificado o un cicloalquilo definidos anteriormente, independientemente sustituidos con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, aciloxi, ariloxi, heteroariloxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, aminosulfonilo opcionalmente N-mono- o N,N-di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino o similares.

20 "Alquenilo" - solo o en combinación significa un hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que contiene de 2 a 20, preferentemente de 2 a 17, más preferentemente de 2 a 10, aún más preferentemente de 2 a 8, aún más preferentemente de 2 a 4, átomos de carbono y por lo menos uno, preferentemente de 1 a 3, más preferentemente de 1 a 2, más preferentemente un, doble enlace carbono a carbono. En el caso de un grupo cicloalquilo, la conjugación de más de un doble enlace carbono a carbono no es tal como para conferir aromaticidad al anillo. Los dobles enlaces carbono a carbono pueden estar contenidos dentro de un resto cicloalquilo, a excepción del ciclopropilo, o dentro de un resto de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, ciclohexenilo, ciclohexenilalquilo y similares. Un alquenilo sustituido es el grupo alquenilo de cadena lineal, alquenilo ramificado o cicloalquenilo definido anteriormente, independientemente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, aciloxi, ariloxi, heteroariloxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, aminosulfonilo opcionalmente N-mono-
35 o N,N-di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, o similares unidos en cualquier punto disponible para producir un compuesto estable.

40 "Alquinilo" - solo o en combinación significa un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de 2 a 20, preferentemente de 2 a 17, más preferentemente de 2 a 10, aún más preferentemente de 2 a 8, más preferentemente de 2 a 4, átomos de carbono que contienen por lo menos uno, preferentemente un, triple enlace carbono a carbono. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo y similares. Un alquinilo sustituido se refiere al alquinilo de cadena lineal o alquenilo ramificado definido anteriormente, independientemente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, aciloxi, ariloxi, heteroariloxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituidos con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea
45 opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, aminosulfonilo opcionalmente N-mono- o N,N-di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, o similares unidos en cualquier punto disponible para producir un compuesto estable.

50 "Alquil alquenilo" se refiere al grupo $-R-CR'=CR''R'''$, en el que R es alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido, R', R'', R''' puede ser independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, hetarilo, o hetarilo sustituido tal como se define a continuación.

60 "Alquil alquinilo" se refiere al grupo $-RC\equiv CR'$ en el que R es alquilo o alquilo inferior sustituido, R' es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, hetarilo, o hetarilo sustituido tal como se define a continuación.

65 "Alcoxi" indica el grupo -OR, en el que R es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, o

cicloheteroalquilo sustituido tal como se define.

"Alquiltio" indica el grupo $-SR, -S(O)_{n=1-2}-R$, en el que R es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo o aralquilo sustituido como se define en la presente memoria.

"Acilo" indica el grupo $-C(O)R$, en el que R es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido y similares tal como se define en la presente memoria.

"Arioxi" indica el grupo $-OAr$, en el que Ar es un grupo arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido tal como se define en la presente memoria.

"Amino" indica el grupo NRR' , en el que R y R' pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, hetarilo, o hetarilo sustituido tal como se define en la presente memoria o acilo.

"Amido" indica el grupo $-C(O)NRR'$, en el que R y R' pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido tal como se define en la presente memoria.

"Carboxilo" indica el grupo $-C(O)OR$, en el que R es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, hetarilo y hetarilo sustituido tal como se define en la presente memoria.

"Arilo" - solo o en combinación significa fenilo o naftilo opcionalmente carbocíclico fusionado con un cicloalquilo de preferentemente 5 a 7, más preferentemente de 5 a 6, eslabones del anillo y/o opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aciloxi, arioxi, heteroariloxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, aminosulfonilo opcionalmente N-mono- o N,N-di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, o similares.

"Arilo sustituido" se refiere a arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, acetileno, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, arioxi, heterociclo, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.

"Heterociclo" se refiere a un grupo carbocíclico saturado, insaturado o aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, morfolino, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilpiridilo, quinoxalilo, quinolinilo, indolizínilo o benzo[b]tienilo) y que tiene por lo menos un heteroátomo, tal como N, O o S, en el anillo, que opcionalmente puede estar insustituido o sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, acetileno, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, arioxi, heterociclo, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.

"Heteroarilo" - solo o en combinación significa una estructura de anillo aromático monocíclico que contiene 5 o 6 átomos en el anillo, o un grupo aromático bicíclico que tiene de 8 a 10 átomos, que contiene uno o más, preferentemente 1 a 4, más preferentemente 1 a 3, aún más preferentemente 1 a 2, heteroátomos independientemente seleccionados de entre el grupo O, S y N, y opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aciloxi, arioxi, heteroariloxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, o similares. Heteroarilo está destinado también a incluir grupos con S o N oxidados, tal como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de un nitrógeno terciario del anillo. Un átomo de carbono o nitrógeno es el punto de unión de la estructura de anillo heteroarilo de tal manera que se mantiene un anillo aromático estable. Ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinazolinilo, purinilo, indolilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, isoxazolilo, oxatiadiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, triazinilo, furanilo, benzofurilo, indolilo y similares. Un heteroarilo sustituido contiene un sustituyente unido a un carbono o nitrógeno disponible para producir un compuesto estable.

"Heterociclilo" - solo o en combinación significa un grupo cicloalquilo no aromático que tiene de 5 a 10 átomos en el que de 1 a 3 átomos de carbono en el anillo están reemplazados por heteroátomos de O, S o N, y están opcionalmente fusionados con benzo o fusionados con heteroarilo de anillo de 5 a 6 eslabones y/o están opcionalmente sustituidos como en el caso de cicloalquilo. Heterociclilo también se destina a incluir grupos con S o N oxidados, tal como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de un nitrógeno terciario del anillo. El punto de unión está en un átomo de carbono o nitrógeno. Ejemplos de grupos heterociclilo son tetrahidrofuranilo, dihidropiridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dihidrobenzofurilo, dihidroindolilo y similares. Un heterociclilo sustituido contiene un sustituyente de nitrógeno unido a un carbono o nitrógeno disponible para producir un compuesto estable.

"Heteroarilo sustituido" se refiere a un heterociclo opcionalmente mono- o poli-sustituido con uno o más grupos

funcionales, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, acetileno, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.

5 "Aralquilo" se refiere al grupo -R-Ar en el que Ar es un grupo arilo y R es un grupo alquilo inferior o alquilo inferior sustituido. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente insustituidos o sustituidos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, acetileno, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.

10 "Heteroalquilo" se refiere al grupo -R-Het en el que Het es un grupo heterociclo y R es un grupo alquilo inferior. Los grupos heteroalquilo pueden estar opcionalmente insustituidos o sustituidos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, acetileno, amino, amido, carboxilo, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.

15 "Heteroarilalquilo" se refiere al grupo -R-HetAr en el que HetAr es un grupo heteroarilo y R alquilo inferior o alquilo inferior sustituido. Los grupos heteroarilalquilo pueden estar opcionalmente insustituidos o sustituidos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi inferior, alquiltio, acetileno, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.

20 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico divalente o policíclico que contiene de 3 a 15 átomos de carbono.

"Cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo que comprende uno o más sustituyentes con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi inferior, alquiltio, acetileno, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.

25 "Cicloheteroalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que uno o más de los átomos de carbono del anillo se sustituyen por un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S o P).

30 "Cicloheteroalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloheteroalquilo como se define en la presente memoria, que contiene uno o más sustituyentes, tales como halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, acetileno, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.

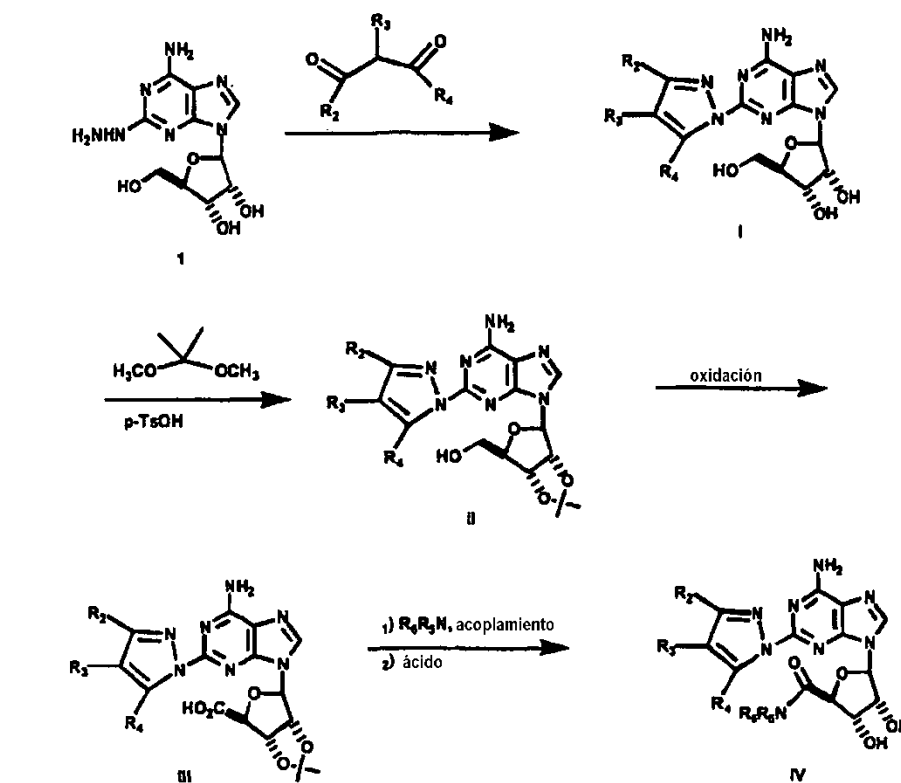
35 "Alquil cicloalquilo" indica el grupo -R-cicloalquilo en el que cicloalquilo es un grupo cicloalquilo y R es un alquilo o alquilo inferior sustituido. Los grupos cicloalquilo opcionalmente pueden estar insustituidos o sustituidos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, acetileno, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.

40 "Alquil cicloheteroalquilo" indica el grupo -R-cicloheteroalquilo en el que R es un alquilo o alquilo inferior sustituido. Los grupos cicloheteroalquilo opcionalmente pueden estar no sustituidos o sustituidos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, amino, amido, carboxilo, acetileno, hidroxilo, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.

45 La primera clase de compuestos identificados anteriormente se puede preparar como se resume en los Esquemas 1 a 4.

Los compuestos que presentan la fórmula general IV pueden prepararse como se muestra en el Esquema 1.

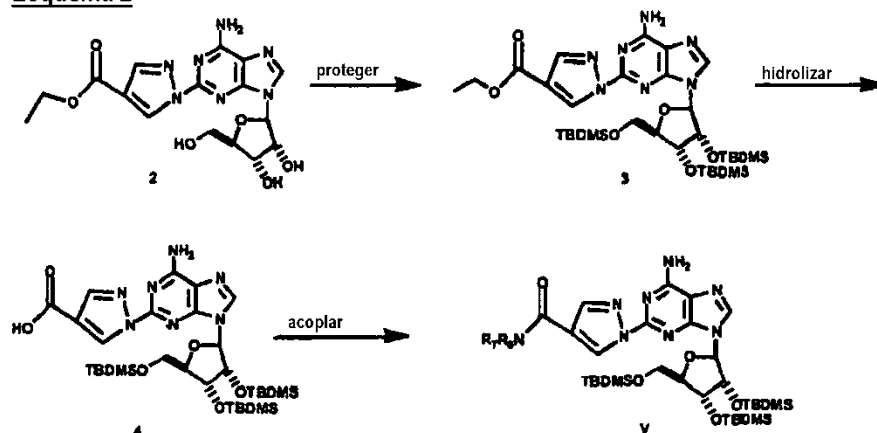
Esquema 1



5 El compuesto I se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto 1 con 1,3-dicarbonilo apropiadamente sustituido en una mezcla de AcOH y MeOH a 80°C (Holzer *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* (1993) 30, 865). El compuesto II, que puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto I con 2,2-dimetoxipropano en presencia de un ácido, se puede oxidar al ácido carboxílico III, basándose en compuestos estructuralmente similares utilizando permanganato de potasio o clorocromato de piridinio (M. Hudlicky, (1990) Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monographs, American Chemical Society, Washington D. C.). La reacción de una amina primaria o secundaria de fórmula HNR^6R^7 y el compuesto III utilizando DCC (M. Fujino *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* (1974), 22, 1857), PyBOP (J. Martinez *et al.*, *J. Med. Chem.* (1988) 28, 1874) o PyBrop (J. Caste *et al.*, *Tetrahedron*, (1991), 32, 1967) Las condiciones de acoplamiento pueden proporcionar el compuesto IV.

10

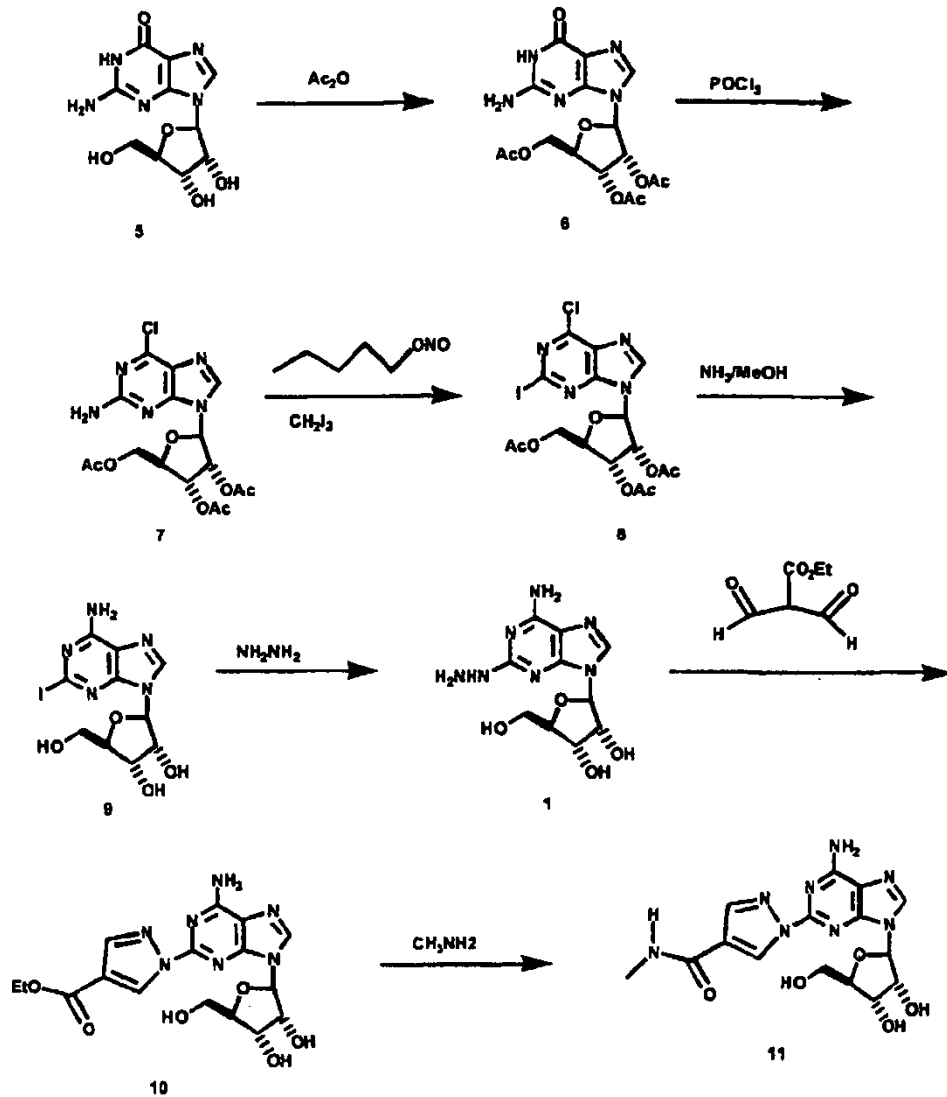
Esquema 2



15 El compuesto V se puede preparar como se muestra en el Esquema 2. El derivado 4 de Tri TBDMS puede obtenerse tratando el compuesto 2 con TBDMSCl e imidazol en DMF, seguido por hidrólisis del éster etílico utilizando NaOH. La reacción de una amina primaria o secundaria con la fórmula HNR^6R^7 y el compuesto 4 utilizando condiciones de acoplamiento DCC (M. Fujino *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* (1974), 22, 1857), PyBOP (J. Martinez *et al.*, *J. Med. Chem.* (1988) 28, 1874) o PyBrop (J. Caste *et al.*, *Tetrahedron*, (1991), 32, 1967) pueden proporcionar el compuesto V.

20

Esquema 3



Una síntesis específica del Compuesto 11 se ilustra en el Esquema 3. Guanosina 5 disponible en el mercado se convierte en el triacetato 6 como se ha descrito anteriormente (M.J. Robins y B. Uznanski, *Can. J. Chem.* (1981), 59, 2601-2607). El compuesto 7, preparado siguiendo el procedimiento de la bibliografía de Cerster *et al.* (J.F. Cerster, A.F. Lewis y R.K. Robins, *Org. Synthesis*, 242-243), se convirtió en el compuesto 9 en dos etapas como se ha descrito anteriormente (V. Nair *et al.*, *J. Org. Chem.*, (1988), 53, 3051-3057). El compuesto 1 se obtuvo haciendo reaccionar hidrato de hidrazina con el compuesto 9 en etanol a 80°C. La condensación del compuesto 1 con etoxicarbonilmaldialdehído en una mezcla de AcOH y MeOH a 80°C produjo el compuesto 10. Calentando el compuesto 10 en exceso de metilamina dio el compuesto 11.

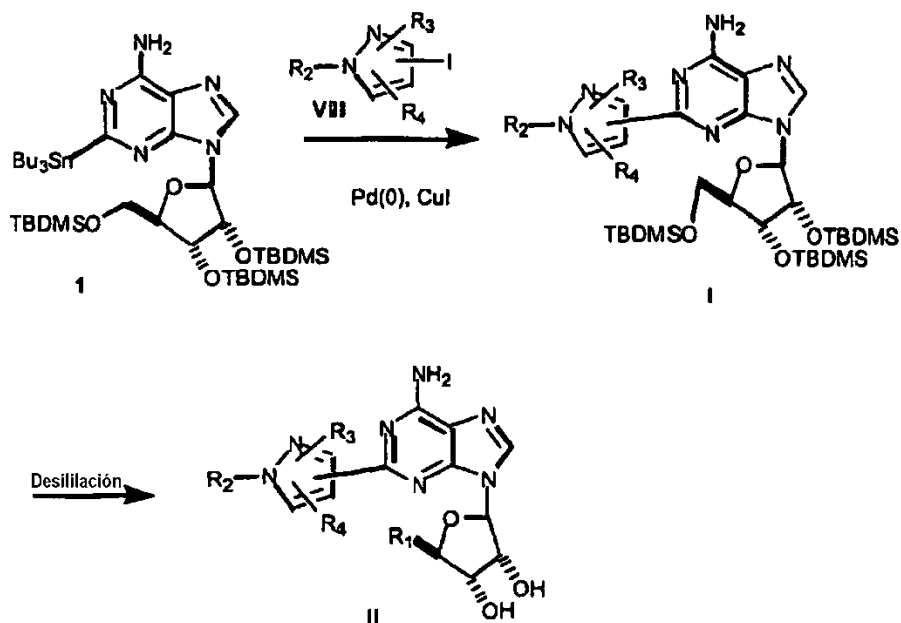
Esquema 4



La síntesis de 1,3-dialdehído VII se describe en el Esquema 4. La reacción de 3,3-dietoxipropionato o 3,3-dietoxipropio-nitrilo o 1,1-dietoxi-2-nitroetano VI ($R_3 = CO_2R$, CN o NO_2) con formiato de etilo o metilo en presencia de NaH puede dar el dialdehído VII (Y. Yamamoto *et al.*, *J. Org. Chem.* (1989) 54,4734).

La segunda clase de compuestos descritos anteriormente se puede preparar como se resume en los esquemas 5 a 9. Los compuestos que presentan la fórmula general II:

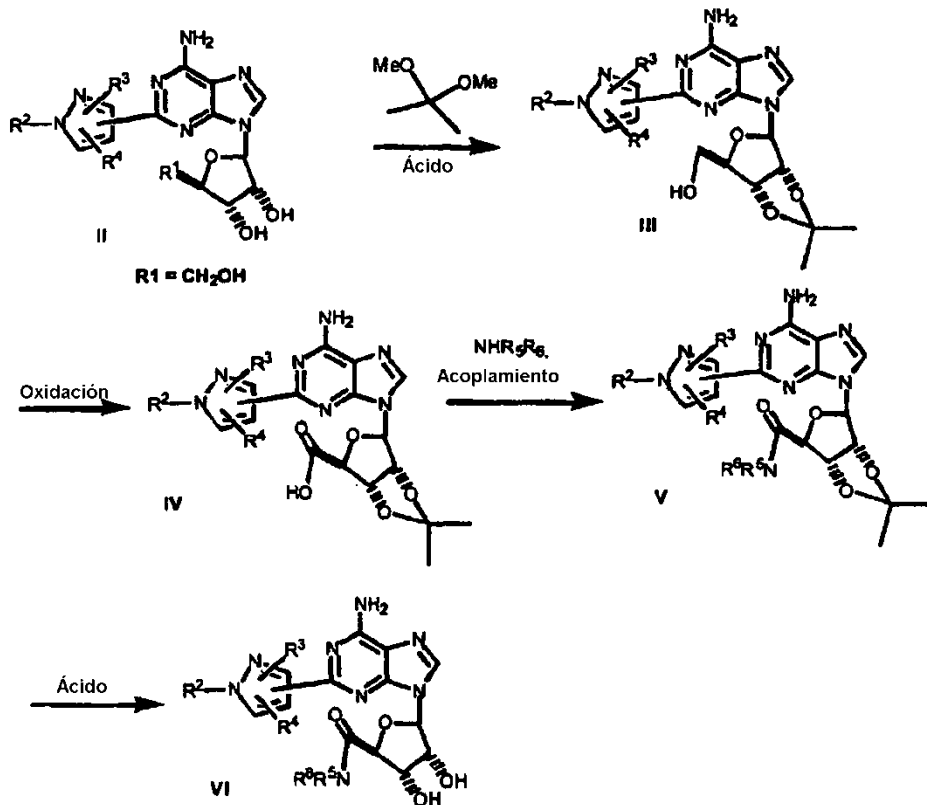
Esquema 5



- 5 se prepararon por acoplamiento, en el que interviene como mediador paladio, del compuesto 1 con halo-pirazoles representados por la fórmula VIII (esquema 8) en presencia o ausencia de sales de cobre (K. Kato *et al.*, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6833 -6841; Palladium Reagents and Catalysts-Innovations in Organic Synthesis, Tsuji, John Wiley and Sons, 1995), seguido de la desprotección, ya sea con TBAF o NH₄F (Markiewicz *et al.* *Tetrahedron Lett.* (1988), 29, 1561). La preparación del compuesto 1 se ha descrito anteriormente (K. Kato *et al.*, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6833-6841) y se resume en el Esquema 11.
- 10

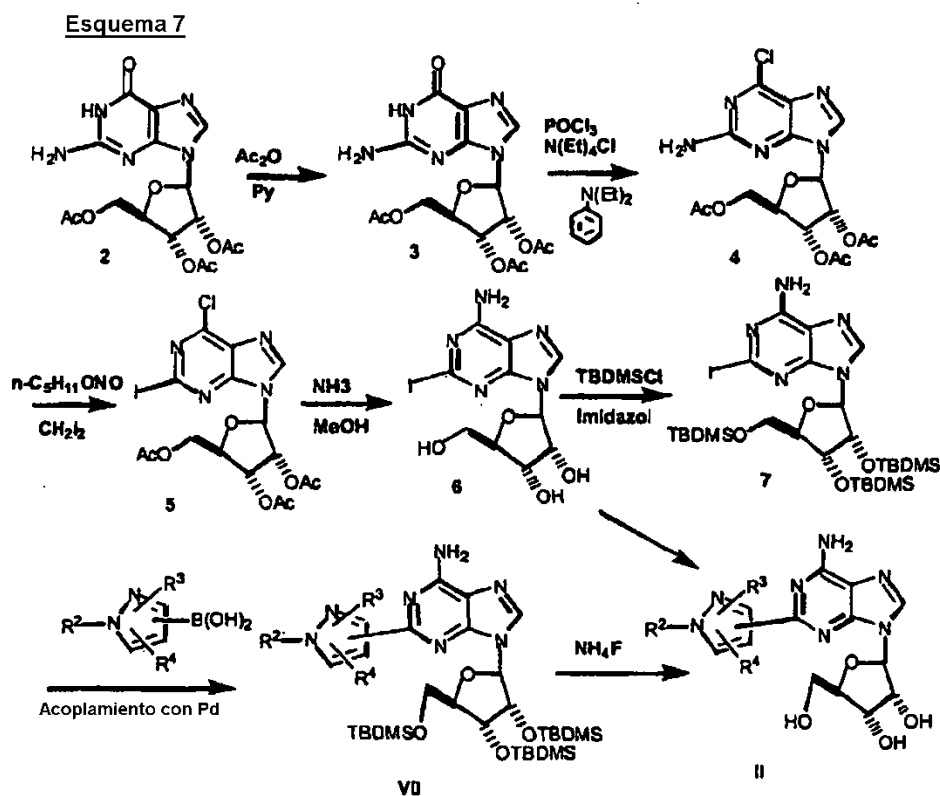
Los compuestos de fórmula general VI pueden prepararse como se muestra en el Esquema 6. El compuesto III, que se puede obtener haciendo reaccionar II con 2,2-dimetoxipropano en presencia de un ácido,

Esquema 6



se puede oxidar al ácido carboxílico IV, basándose en compuestos estructuralmente similares, utilizando permanganato potásico o clorocromato de piridinio, etc. (Jones *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* (1949), 71, 3994; Hudlicky, Oxidations in Organic Chemistry, American Chemical Society, Washington D. C., 1990). La reacción de la amina primaria o secundaria de la fórmula NHR^5R^6 y el compuesto IV utilizando las condiciones de acoplamiento DCC (Fujino *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* (1974), 22, 1857), PyBOP (J. Martinez *et al.*, *J. Med. Chem.* (1988), 28, 1967) o PyBrop (J. Caste *et al.*, *Tetrahedron*, (1991), 32, 1967) pueden proporcionar el compuesto V. La desprotección del compuesto V puede llevarse a cabo calentando con ácido acético acuoso al 80% (T. W. Green y P. G. M. Wuts, (1991), *Protective Groups in Organic Synthesis*, publicación de Wiley-Interscience) o con HCl anhidro (4N) para obtener el compuesto de la fórmula general VI.

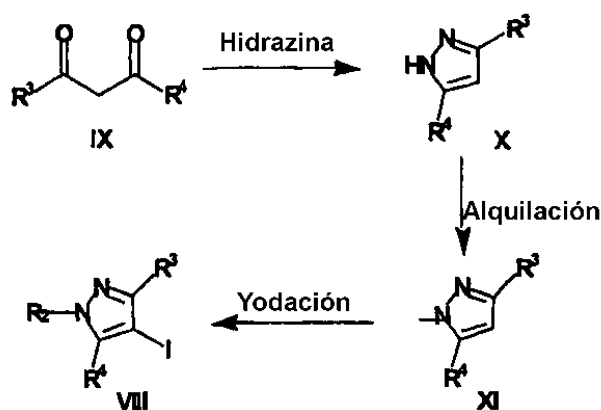
Alternativamente, los compuestos con la fórmula general II se pueden preparar también por el acoplamiento de tipo Suzuki como se muestra en el esquema 7.



5 2-yodoadenosina 6 puede prepararse en cuatro etapas a partir de guanosina 2 siguiendo los procedimientos de la bibliografía (M. J. Robins *et al.*, *Can J. Chem.* (1981), 59, 2601-2607; J. F. Gerster *et al.*, *Org. Synthesis* ---242 a 243; V. Nair *et al.*, *J. Org. Chem.*, (1988), 53, 3051-3057). El acoplamiento de Suzuki, en el que interviene como mediador paladio, de 6 con pirazol-ácidos bórico apropiadamente sustituidos XVII en presencia de una base puede proporcionar los compuestos finales de fórmula general II (A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.*) (1982), 15, 178). Si es necesario, los 2', 3', 5' hidroxilos en 6 pueden protegerse como éteres TBDMS antes de acoplamiento de Suzuki.

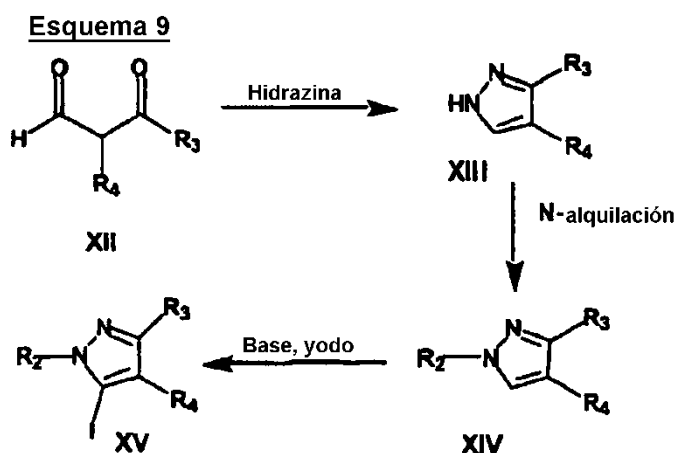
10 Los compuestos con la fórmula general VIII pueden estar disponibles en el mercado o se preparan siguiendo las etapas mostradas en el esquema 8.

Esquema 8



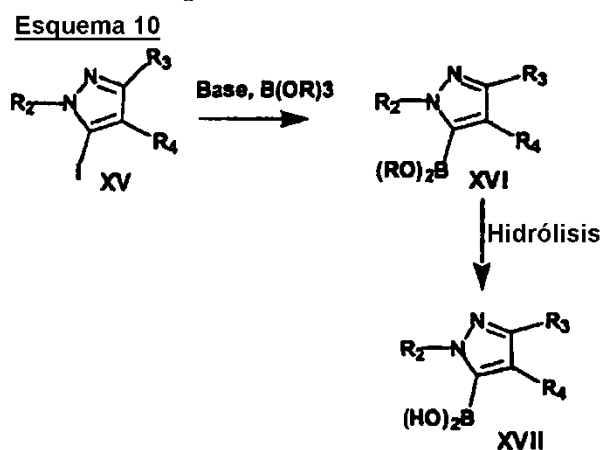
15 La condensación de compuestos de 1,3-diceto de fórmula IX con hidrazina en un disolvente apropiado puede dar pirazoles de fórmula general X (R.H. Wiley *et al.*, *Org. Synthesis*, Coll. Vol IV (1963), 351). Estos pirazoles se pueden N-alkilar con diversos haluros de alquilo para dar compuestos de la fórmula XI que en la yodación dan derivados de 4-yodo de fórmula general VIII (R. Huttel *et al.*, *Justus Liebigs Ann. Chem.* (1955), 593, 200).

5-yodopirazoles de fórmula general XV se pueden preparar siguiendo las etapas resumidas en el esquema 9.



La condensación de compuestos 1,3-diceto de fórmula XII con hidrazina en un disolvente apropiado puede dar pirazoles con la fórmula general XIII. Estos pirazoles pueden N-alkilarse con diversos haluros de alquilo para dar compuestos de la fórmula XIV. La extracción de 5-H con una base fuerte seguida de enfriamiento brusco con yodo puede proporcionar derivados de 5-yodo con la fórmula general XV (F. Effenberger *et al.*, *J. Org. Chem.* (1984), 49,4687).

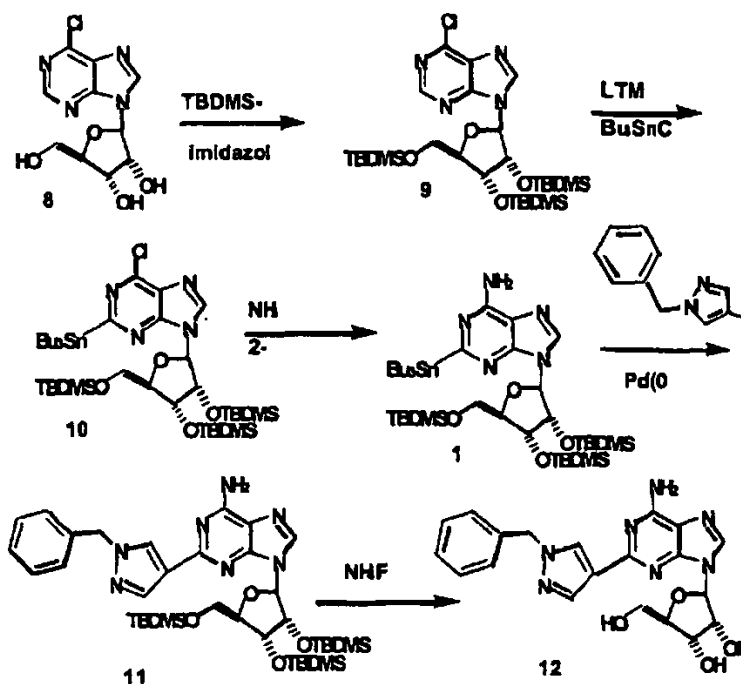
Los 4- o 5-yodopirazoles pueden transformarse en los ácidos bóricos correspondientes como se muestra en el esquema 10. La transmetalación con n-buLi seguido de tratamiento con borato de trimetilo



puede dar compuestos de fórmula general XVI, que en la hidrólisis pueden proporcionar los ácidos bóricos de fórmula general XVII (F. C. Fischer *et al.*, *RECUEIL* (1965), 84, 439).

Se preparó 2-estanniladenosina 1 en tres etapas a partir de la 6-cloropurina ribósido siguiendo el procedimiento de la bibliografía (K. Kato *et al.*, *J. Org. Chem.* (1997), 62, 6833-6841). El derivado tri TBDMS se obtuvo tratando 8 con TBDMSCl e imidazol en DMF. La litiación con LTMP seguida de enfriamiento brusco con cloruro de tri-n-butilestaño dio exclusivamente el derivado de 2-estannilo 10. La amonólisis en 2-propanol dio 2-estanniladenosina 1. El acoplamiento de Stille de 1 con 1-bencil-4-yodopirazol en presencia de $\text{Pd(Ph}_3)_4$ y CuI dio como resultado 11 (K. Kato *et al.*, *J. Org. Chem.* (1997), 62, 6833 a 6841). La desprotección de los grupos sililo en 2', 3' y 5' hidroxilos

Esquema 11



con fluoruro de amonio 0,5 M en metanol dio 12 con buen rendimiento (Esquema 11). Los procedimientos utilizados para preparar los compuestos no se limitan a los descritos anteriormente. Se pueden encontrar procedimientos adicionales en las siguientes fuentes (J. March, *Advanced Organic Chemistry*; Reaction Mechanisms and Studies (1992), A Wiley Interscience Publications; y J. Tsuji, *Palladium reagents and catalysts-Innovations in organic synthesis*, John Wiley and Sons, 1995).

Si el compuesto final contiene un grupo básico, puede prepararse una sal de adición de ácido. Las sales de adición de ácido de los compuestos se preparan de manera habitual en un disolvente adecuado a partir del compuesto original y un exceso de ácido, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, maleico, succínico, o metansulfónico. La forma de sal de ácido clorhídrico es especialmente útil. Si el compuesto final contiene un grupo ácido, se pueden preparar sales catiónicas. Por lo general, el compuesto original se trata con un exceso de un reactivo alcalino, tal como hidróxido, carbonato o alcóxido, que contiene el catión apropiado. Cationes tales como Na^+ , K^+ , Ca^{+2} y NH_4^{+} son ejemplos de cationes presentes en sales farmacéuticamente aceptables. Algunos de los compuestos forman sales internas o iones bipolares que también pueden ser aceptables.

Ejemplos

En los ejemplos a continuación se utilizaron tres formulaciones farmacéuticas acuosas diferentes de CVT-3146. Estos ejemplos que no están comprendidos por las reivindicaciones se dan solamente a título comparativo.

Los Ejemplos 1 a 7 emplearon composiciones farmacéuticas (a) y (b) acuosas detalladas a continuación. Las composiciones farmacéuticas (a) y (b) se rellenaron asépticamente en viales de vidrio de tipo I de 10 ml.

(a) Una composición farmacéutica acuosa que consiste en 200 microgramos/ml de CVT-3146 en 0,5 (p:v) de ácido metilbórico tamponado con bicarbonato de sodio a un pH de 9,3.

(b) Una composición acuosa farmacéutica que incluye 200 microgramos/ml de CVT-3146, 0,1% (p:v) de ácido metilbórico, tampón de bicarbonato de sodio 50 mM ajustado a pH 9,3 con adición de 0,55% (p:v) de NaCl para preparar una composición farmacéutica isotónica.

El ejemplo 8 empleó una composición farmacéutica consistente en una composición acuosa de 100 microgramos/ml de CVT-3146 en 15% de propilenglicol (p:v) y tampón de fosfato 100 mM a pH 7 con 0,1% de EDTA. La formulación se almacenó en viales de vidrio de tipo I a 5 ml por vial.

Ejemplo 1

ANTECEDENTES: CVT-3146 (CVT), con una vida media inicial de 3 minutos con un rápido inicio y el

desplazamiento de acción, es > 100 veces más potente que la adenosina (Ado) en el aumento de la velocidad de circulación de la sangre coronaria (CBFv) en perros despiertos. El propósito de este estudio abierto fue determinar la magnitud y duración del efecto de CVT-3146 (10-500 µg) en CBFv en seres humanos.

5 PROCEDIMIENTOS: Los pacientes sometidos a una cateterización coronaria clínicamente indicada con no más de una estenosis del 70% en cualquier arteria coronaria y no más de una estenosis del 50% del vaso sanguíneo en estudio habían determinado la CBFv mediante sonda de circulación Doppler. Se seleccionaron pacientes para el estudio después de medir el valor inicial y máximo de CBFv después de una inyección intracoronaria (IC) de 18 µg de Ado. Veintitrés pacientes, que fueron identificados por cumplir los criterios del estudio de tener una relación de CBFv máxima a inicial de $\geq 2,5$ en respuesta a la adenosina, recibieron un bolo IV (≤ 10 s) periférico de CVT-3146; las señales del Doppler eran estables e interpretables en el transcurso de tiempo del aumento de la CBFv en 17 pacientes.

15 RESULTADOS: CVT-3146 provocó un rápido aumento en CBFv que estaba cerca del máximo por 30 a 40 segundos tras el comienzo de bolo. CVT-3146 en dosis de 100 µg (n = 3), 300 µg (n = 4) y 500 µg (n = 2) produjo una relación del valor máximo al inicial de $3,2 \pm 0,6$ (media \pm D.E.), similar a la obtenida por Ado IC ($3,2 \pm 0,5$). La duración del aumento de CBFv (\geq aumento al doble de CBFv) fue en función de la dosis; a 300 µg la duración fue de $4,0 \pm 4,9$ minutos y a 500 µg fue de $6,9 \pm 7,6$ minutos. A 500 µg (n = 3) el aumento máximo de la frecuencia cardíaca (F.C.) fue de $18,7 \pm 4,0$ y la disminución máxima de la tensión arterial sistólica (T.A.) fue de $8,7 \pm 7,6$. Los efectos secundarios (E.S.) fueron poco frecuentes e incluían náuseas, sofocos y dolor de cabeza, los cuales fueron leves y autolimitados. No se observaron E.S. en los 3 pacientes que recibieron la dosis de 500 µg.

20 CONCLUSIÓN: En los seres humanos la CBFv máxima tras CVT-3146 (bolo IV) es comparable a CBFv tras Ado IC sin grandes cambios, ya sea F.C. o T.A.. Esta magnitud del agente y la duración del efecto, el perfil de los efectos secundarios y la administración en bolo hacen a CVT-3146 un agente de estrés farmacológico útil para la diagnóstico por la imagen de perfusión miocárdica.

Ejemplo 2

30 Este ejemplo es un estudio realizado para determinar el intervalo de dosis sobre las que el agonista selectivo del receptor A_{2A} , CVT-3146 puede administrarse y ser eficaz como vasodilatador coronario.

35 El estudio incluyó a pacientes sometidos a una cateterización coronaria clínicamente indicada con no más de una estenosis del 70% en cualquier arteria coronaria y no más de una estenosis del 50% del vaso sanguíneo en estudio había determinado CBFv por sonda de circulación Doppler. Se seleccionaron para el estudio después de medir el valor inicial y máximo de CBFv después de una inyección intracoronaria (IC) de 18 µg de Ado. Se identificaron 36 pacientes que reunían los criterios del estudio de tener una relación de valor máximo a inicial de CBFv $\geq 2,5$ en respuesta a la adenosina.

40 Se administró CVT-3146 a los pacientes del estudio por bolo IV en menos de 10 segundos en cantidades que oscilan entre 10 µg y 500 µg.

45 La eficacia de ambos compuestos se midió controlando la velocidad de circulación coronaria. Otros parámetros coronarios que se controlaron incluían la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Estos parámetros se midieron en orden para evaluar el tiempo de respuesta a la dosis máxima, la magnitud de la respuesta a la dosis y la duración de la respuesta a la dosis. Se controlaron también los efectos secundarios. La velocidad de circulación de la sangre coronaria se midió en la arteria coronaria descendente anterior (LAD) o en la arteria coronaria circunfleja izquierda (LCx). Las mediciones de velocidad se tomaron siguiendo técnicas convencionales de cateterización del corazón e insertando una sonda Doppler con punta de 0,014 pulgadas en el vaso sanguíneo LAD o LCx y después controlando la velocidad de circulación sanguínea. Además, se registraron continuamente las mediciones hemodinámicas y electrocardiográficas.

50 En general, se evaluaron 36 pacientes humanos (n = 36). De los 36, 18 eran mujeres y 18 eran hombres. La edad media fue de 53,4 y oscilaban entre 24 y 72 años de edad. De los 36 pacientes evaluados, se controló el vaso sanguíneo LAD de 31 pacientes y se controló el vaso sanguíneo LCx de 5 pacientes. Se administraron las siguientes dosis (µg) de CVT-3146 a los pacientes en un solo bolo IV: 10 (n = 4); 30 (n = 6); 100 (n = 4); 300 (n = 7); 400 (n = 9) y 500 (n = 6).

55 Los resultados del estudio se presentan en las figuras 1-6. El gráfico de la figura 1 demuestra que CVT-3146 aumenta la velocidad de circulación máxima en cantidades tan bajas como 10 µg y alcanza la velocidad máxima de estabilización tras la administración de menos de aproximadamente 100 µg de CVT-3146. Otros resultados y conclusiones de la prueba incluyen:

- 65 • La circulación máxima se alcanzado durante unos 30 segundos con todas las dosis;
- a dosis superiores a unos 100 µg, los efectos máximos eran equivalentes a 18 µg de adenosina administrada

por vía IC;

- CVT-3146 fue generalmente bien tolerado describiéndose los efectos secundarios en la tabla adjunta como figura 7;
- A 400 µg:
 - La velocidad de circulación de la sangre coronaria $\geq 2,5$ veces por encima del valor inicial se mantuvo durante 2,8 minutos.
 - El aumento máximo de la frecuencia cardíaca (18 ± 8 lpm) se produce aproximadamente 1 minuto después de la medicación.
 - La disminución máxima de la T.A. sistólica (20 ± 8 mm Hg) se produce aproximadamente 1 minuto después de la medicación.
 - La disminución máxima de la T.A. diastólica (10 ± 5 mm Hg) se produce aproximadamente 1 minuto después de la medicación.

Ejemplo 3

Este ejemplo es un estudio realizado para evaluar (1) la dosis máxima tolerada de CVT-3146 y (2) el perfil farmacocinético de CVT-3146 en voluntarios sanos, después de una sola dosis de bolo IV.

Procedimientos

El estudio se realizó utilizando treinta y seis varones sanos, no fumadoras de edades entre 18 y 59 años y dentro del 15% del peso corporal ideal.

Diseño del estudio

El estudio se realizó en fase 1, en un solo centro, estudio doble a ciegas, al azar, controlado con placebo, cruzado, de dosis ascendente. La asignación al azar fue para CVT-3146 o placebo, tanto en la posiciones en decúbito supino y de pie.

CVT-3146 se administró como bolo IV (20 segundos) en dosis crecientes de 0,1, 0,3, 1,3, 10, 20 y 30 µg/kg.

Los pacientes recibieron CVT-3146 o placebo el día 1 en decúbito supino, a continuación tratamiento cruzado el día 2 en decúbito supino. El día 3, los pacientes recibieron CVT-3146 o placebo de pie, a continuación, tratamiento cruzado el día 4 de pie.

Evaluaciones

La seguridad del paciente se controló mediante ECG, análisis de laboratorio y recogida de signos vitales y efectos secundarios.

Farmacocinética:

Las muestras de plasma se extrajeron durante la fase en decúbito supino (días 1 y 2) a los 0, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 15, 20, 30 y 45 minutos después de la medicación y a las 1, 1,5, 2, 4, 6, 8,12 y 24 horas después de la medicación. Se recogió la orina durante 24 horas para que la excreción de CVT-3146.

Farmacodinamia:

- El estudio evaluó la relación de los cambios en la frecuencia cardíaca a dosis tanto en posición de pie como en decúbito supino y la concentración de plasma en la posición en decúbito supino. Algunos de los resultados del estudio se presentan en las figuras 8 a 14.

Resultados

Seguridad

En general, los efectos secundarios reflejaban el efecto farmacológico de CVT-3146 y estaban relacionados con la vasodilatación o un aumento en la frecuencia cardíaca (F.C.). En general, los efectos secundarios fueron de corta duración y de leves a moderados en gravedad. No hubo efectos secundarios graves. Se evaluaron tres efectos

como de intensidad grave (Tabla 1).

Tabla 1. Efectos secundarios etiquetados como de intensidad grave

Efecto	Número de pacientes con E.S.	
	20 µg/kg de pie	30 µg/kg en decúbito supino
Ningún paciente por grupo	4	4
Palpitaciones	0	2
Mareo	1	0
Síncope	1	0

Un modelo abierto de tres compartimentos se ajustó a los datos utilizando el Tmax observado (1 a 4 minutos) como la duración de una infusión de orden cero. Se obtuvieron estimaciones fiables de los parámetros para dosis de 1 a 30 µg/kg. Los parámetros se resumen en la siguiente (Tabla 2):

Tabla 2

Parámetros farmacocinéticos estimados, media (D.E.) de CVT-3146, utilizando un modelo de tres compartimentos

Dosis (µg/kg)	1	3	10	20	30	Total
N	3	4	4	8	3	22
CL (ml/min)	737 (106)	668 (167)	841 (120)	743 (123)	1021 (92,7)	768 (168)
V _c (L)	9,84 (4,12)	13,7 (6,06)	17,9 (6,11)	12,5 (5,83)	15,7 (4,59)	13,8 (5,67)
V _{ss} (L)	69,0 (28,2)	90,0 (29,6)	101 (11,3)	75,2 (10,6)	89,6 (10,9)	75,3 (24,4)
Vida media α (min)	2,14 (1,38)	3,11 (2,14)	4,15 (2,75)	4,69 (4,01)	3,00 (1,05)	3,73 (2,88)
Vida media β (min)	8,93 (4,10)	17,2 (11,4)	50,2 (52,1)	32,6 (32,4)	14,0 (4,98)	27,2 (31,0)
Vida media λ (min)	99,0 (28,6)	130 (23,1)	132 (20,5)	117 (36,0)	99,4 (8,10)	86,4 (57,5)
K ₂₁ (l/min)	0,246 (0,255)	0,203 (0,272)	0,187 (0,305)	0,387 (0,615)	0,0948 (0,0443)	0,258 (0,410)
K ₃₁ (l/min)	0,01808 (0,00548)	0,0152 (0,00490)	0,0108 (0,00592)	0,0141 (0,00728)	0,0148 (0,000900)	0,0143 (0,00580)

CL = eliminación

V_c = volumen central de distribución

V_{ss} = volumen de distribución en estado estacionario

K₂₁ = constante de caudal para la transferencia del primer compartimento periférico al central

K₃₁ = constante de caudal para la transferencia del segundo compartimento periférico al central

Resultados

- CVT-3146 fue bien tolerado, representando los E.S. principalmente sus efectos farmacológicos como agonista del receptor A_{2A} de adenosina.
- La dosis media tolerable para CVT-3146 fue de 10 µg/kg de pie y 20 µg/kg en decúbito supino.
- CVT-3146 no requiere dosis ajustada al peso.
- No hubo retraso de tiempo entre los cambios de concentración en plasma y los cambios en la frecuencia cardíaca.
- La relación entre el aumento de la F.C. y de la dosis o concentración se describió adecuadamente con un modelo Emax sigmoideo.

Ejemplo 4

CVT-3146 es un nuevo agonista selectivo receptor A_{2A} de adenosina que se está desarrollando como factor estresante farmacológico para la gammagrafía de perfusión miocárdica. Anteriormente se ha demostrado que CVT-3146 provoca vasodilatación coronaria sin afectar significativamente ya sea la resistencia periférica total o la circulación sanguínea renal en perros despiertos. El objetivo de este estudio era determinar los efectos diferenciales

de CVT-3146 en la velocidad de circulación sanguínea en diversos lechos vasculares.

Se estudió el efecto de CVT-3146 en la velocidad de circulación sanguínea en la arteria coronaria circunfleja izquierda (LCX), el sistema vascular arterial del cerebro (A.C.), la arteria de la extremidad anterior (A.A.) y la arteria pulmonar (A.P.) de diámetro comparable en el perro anestesiado. Se administró CVT3146 (1,0 µg/kg) en bolo intravenoso, temporalmente aumentó la circulación sanguínea que era específica de la zona. Los efectos de CVT-3146 se cuantificaron como la velocidad media de la circulación sanguínea máxima (APV) utilizando el catéter con punta de transductor Doppler intravascular. También se controlaron la frecuencia cardíaca (F.C.) y la tensión arterial general (T.A.).

APV aumentó $3,1 \pm 0,2$, $1,4 \pm 0,1$, $1,2 \pm 0,1$ y $1,1 \pm 0,01$ veces en la LCX, A.C., A.A. y T.A., respectivamente, manifestando un orden de potencia en la zona de LCX >> A.C.> A.A.> T.A. (figura 16). El efecto de CVT-3146 en la velocidad de circulación sanguínea fue de corta duración; alcanzando un máximo en menos de 30 segundos y disipándose en menos de diez minutos. El aumento de velocidad de circulación sanguínea se asoció a un pequeño aumento transitorio de la F.C. (16 lpm) y a la disminución de la T.A. (12 mm Hg). En conclusión, este estudio demostró que CVT-3146 es un potente vasodilatador de corta duración que es muy selectivo para el sistema vascular coronario.

Ejemplo 5

El presente estudio se realizó para determinar si CVT-3146, agonista selectivo del receptor A_{2A} de adenosina, produce excitación del simpático.

Se administró CVT-3146 (0,31 µg/kg-50 µg/kg) en forma de bolo IV a ratas despiertas y se controlaron la frecuencia cardíaca (F.C.) y la tensión arterial (T.A.). CVT-3146 provocó un aumento de la T.A. y de la tensión sistólica (T.S.) a dosis más bajas, mientras que a dosis más altas hubo una disminución de la tensión arterial y la T.S. CVT-3146 provocó un aumento en función de la dosis de la F.C. (Figura 17). El aumento de la F.C. se hizo evidente con la dosis menor de CVT-3146 en la que no hubo un descenso apreciable de la tensión arterial. ZM241385 (30 µg/kg, N=5), antagonista del receptor A_{2A} , atenuó la disminución de la T.A. (CVT-3146: $14 \pm 3\%$, ZM: $1 \pm 1\%$) y el aumento de la F.C. (CVT: $27 \pm 3\%$, ZM: $18 \pm 3\%$) provocado por CVT-3146. El pretratamiento con metoprolol (MET, 1 mg/kg, n = 5), beta-bloqueante, atenuó el aumento de la F.C. (CVT: $27 \pm 3\%$, MET: $15 \pm 2\%$), pero no tuvo efecto sobre la hipotensión provocada por CVT-3146. En presencia de hexametonio (HEX, 10 mg/kg, n = 5), un bloqueante ganglionar, se impidió la taquicardia (CVT: $27 \pm 3\%$, HEX: $-1 \pm 2\%$), pero la T.A. se redujo aún más (CVT: $-11 \pm 2\%$, HEX: $-49 \pm 5\%$). CVT-3146 (10 µg/kg, n = 6) también aumentó significativamente ($p < 0,05$) las concentraciones en el plasma de norepinefrina (referencia: 146 ± 11 , CVT-3146 269 ± 22 ng/ml) y epinefrina (referencia: 25:f:5, CVT:100:f:20 ng/ml). La separación de los efectos de la F.C. y la T.A. por dosis, tiempo e intervenciones farmacológicas proporciona pruebas de que la taquicardia provocada por CVT-3146 es independiente de la disminución de la T.A., lo que sugiere que CVT-3146, por la activación de receptores A_{2A} puede provocar una estimulación directa del sistema nervioso simpático.

Ejemplo 6

El diagnóstico por la imagen de perfusión miocárdica (MPI) del estrés farmacológico SPECT con adenosina (A) es una técnica ampliamente aceptada, con excelente valor para diagnóstico y pronóstico y seguridad comprobada. Sin embargo, los efectos secundarios son comunes y el bloqueo ganglionar AV y el eritema grave son poco tolerados. Agentes tal como CVT-3146 actúan selectivamente sobre el receptor A_{2A} de adenosina y evitan la estimulación de otros subtipos de receptores que pueden evitar dichos efectos secundarios.

Para determinar la capacidad de CVT-3146 para producir hiperemia coronaria y detectar con precisión CAD, 35 pacientes (26 hombres, 9 mujeres; 67 ± 10 años) se sometieron a MPI con estrés/descanso tanto con A como con CVT-3146, con $10,0 \pm 9,1$ días entre los estudios. Antes de MI se observó en 12 pacientes y muchos tenían antes de la revascularización [CABG (n = 19), PCI (n = 22)]. CVT-3146 [400 mcg (n = 18), 500 mcg (n = 17)] se administró en forma de bolo IV seguido inmediatamente de un enjuague con solución salina y a continuación un radiofármaco de Tc-99m [sestamibi (n = 34), tetrofosmina (n = 1)]. Las imágenes de SPECT se procesaron de manera uniforme, entremezcladas con los estudios de referencia (normales y defectos fijados solamente), y fueron interpretados por tres observadores en modo a ciegas utilizando un modelo de 17 segmentos. Se realizó también análisis cuantitativo utilizando 4D MSPECT. Además de las tres lecturas por separado, se realizó una interpretación de consenso y a continuación una comparación directa, en la misma pantalla de imágenes de A y CVT-3146 tomadas para determinar diferencias relativas, utilizando 5 regiones por estudio.

Las puntuaciones sumadas tras el estrés fueron similares, tanto visual (A = $13,9 \pm 1,5$, CVT-3146 = $13,2 \pm 1,3$; p = ns) y los métodos cuantitativos de análisis (A = $13,7 \pm 1,5$, CVT-3146 = $13,6 \pm 1,6$; p = n.s.). Asimismo, las comparaciones entre las puntuaciones del resto sumadas y de la diferencia sumadas eran idénticas. La comparación directa tampoco reveló diferencias en la detección de la isquemia, con una concordancia regional para la extensión y gravedad de la isquemia del 86,3% y 83,4%, respectivamente. No se observó ningún efecto en función de la dosis de CVT-3146 en la detección de la isquemia. Una conclusión del estudio es que CVT-3146, administrado mediante

un solo bolo intravenoso logísticamente, proporciona una capacidad similar para detectar y cuantificar la isquemia de miocardio con MPI del SPECT como se ha observado con una infusión de A.

Ejemplo 7

5 CVT-3146 es un agonista selectivo del receptor A_{2A} de adenosina que produce hiperemia coronaria y potencialmente menos efectos secundarios debido a su limitada estimulación de los subtipos de receptores no implicados en la vasodilatación coronaria. Este estudio evaluó la eficacia de CVT-3146 como agente de estrés farmacológico.

10 Se estudiaron 36 pacientes (27 hombres y 9 mujeres, 67 ± 10 años) con dos dosis de CVT-3146 [400 mcg ($n = 18$), 500 mcg ($n = 18$)], administradas en forma de bolo IV, como parte de un protocolo de diagnóstico por la imagen de perfusión miocárdica (MPI) del estrés farmacológico.

15 Se produjeron efectos secundarios (E.S.) en 26 puntos (72%), incluyendo molestias en el pecho (33%), cefalea (25%) y dolor abdominal (11%), con una incidencia similar para ambas dosis. Eritema, disnea y mareos fueron los más frecuentes en el grupo de 500 mcg (44%, 44% y 28%, respectivamente) que en el grupo de 400 mcg (17%, 17% y 11%, respectivamente). La mayoría de los E.S. fueron de intensidad leve a moderada (96%) y se resolvieron en 15 min sin tratamiento (91%). Se produjo un E.S. grave, con empeoramiento de una cefalea jaqueca, que requiere hospitalización. Se desarrollaron anomalías de las ondas ST y T con CVT-3146 en 7 y 5 puntos, respectivamente. Se observó bloqueo AV de 2^o o 3^{er} grado y no hubo arritmias graves. Los efectos hemodinámicos máximos se muestran en la Tabla 3 y se observaron a los 4 min para la tensión arterial sistólica (T.A.), a los 8 min para la T.A. diastólica y a los 2 min para la frecuencia cardíaca (F.C.). El efecto sobre la T.A. fue mínimo y la T.A. sistólica no cayó por debajo de 90 mm Hg con cualquiera de las dosis. El cambio medio en respuesta a la F.C. fue mayor para la dosis de 500 mcg (44,2%) que para la de 400 mcg (34,8%, $p = ns$). Treinta minutos después de CVT-3146, los cambios de la T.A. se desviaron <2% del valor inicial, pero la F.C. se mantuvo por encima del valor inicial en un 8,6%.

25 Los resultados de este estudio indican que CVT-3146 es bien tolerado y presenta efectos hemodinámicos aceptables. No se observaron diferencias mínimas en las respuestas a la T.A. y a la F.C. entre las dosis de 400 mcg y 500 mcg, pero los E.S. fueron más frecuentes a la dosis más alta. CVT-3146 parece ser segura y bien tolerada para el diagnóstico por la imagen de perfusión del estrés farmacológico en la que interviene como mediadora el bolo. Cambios hemodinámicos (media \pm D.E.)

Tabla 3

Variación Absoluta	Cambio relativo	
Frecuencia cardíaca	$+21,9 \pm 10,4$ latidos por minuto	$+36,7\% \pm 21,0\%$
T.A. sistólica	$-5,9 \pm 10,7$ mm Hg	$-4,1\% \pm 7,6\%$
T.A. diastólica	$-5,4 \pm 7,2$ mm Hg	$-7,9\% \pm 10,5\%$

Ejemplo 8

40 En este estudio se compararon los efectos vasodilatadores de CVT-3146 con los de ADO en diferentes lechos vasculares en perros despiertos. Los perros se instrumentalizaron permanentemente para las mediciones de la circulación sanguínea en lechos vasculares coronarios (CBF), mesentéricos (MBF), de la extremidad posterior (LBF) y renales (RBF) y de hemodinámica. Bolos (iv) para CVT-3146 (0,1 a 2,5 μ g/kg) y ADO (10 a 250 μ g/kg) produjeron un aumento significativo en CBF (35 ± 6 a $205 \pm 23\%$ y 58 ± 13 a $163 \pm 16\%$) y el MBF (18 ± 4 a $88 \pm 14\%$ y 36 ± 8 a $84 \pm 5\%$).

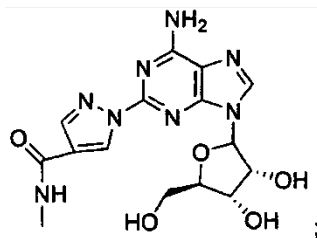
45 Los resultados del estudio demuestran que CVT-3146 es un vasodilatador coronario más potente y de mayor duración en comparación con ADO (la duración de CBF por encima del doble del valor inicial; CVT-3146 (2,5 μ g/kg): 130 ± 19 s; ADO (250 μ g/kg): 16 ± 3 s, $P < 0,5$). Como se muestra en la Figura 18 (media \pm SE, $n = 6$), CVT-3146 provocó un aumento menor en LBF que ADO. ADO provocó una vasoconstricción renal en función de la dosis (RBF -46 ± 7 a $-85 \pm 4\%$), mientras que CVT-3146 no tiene o tiene poco efecto sobre RBF (-5 ± 2 a $-11 \pm 4\%$, $P < 0,05$, en comparación con ADO). En conclusión, CVT-3146 es un vasodilatador coronario más selectivo y potente que ADO. CVT-3146 no tiene el efecto significativo sobre la circulación sanguínea renal en perros despiertos. Estas propiedades de CVT-3146 lo convierten en un candidato ideal para el diagnóstico por la imagen de perfusión miocárdica con radionúclidos.

55

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende:

- 5 a) el agonista del receptor A_{2a} , denominado (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-6-aminopurin-2-il}pirazol-4-il)-N-metilcarboxamida que presenta la fórmula



- 10 b) por lo menos un vehículo líquido seleccionado de entre el grupo constituido por agua, agua destilada, agua desionizada, solución salina, un tampón y combinaciones de los mismos;
- c) propilenglicol en una cantidad comprendida entre el 5% y el 25% (p:v); y
- 15 d) EDTA;

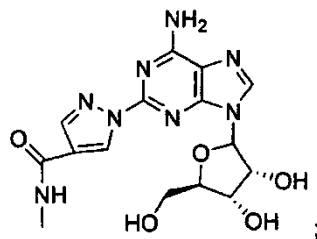
en el que el vehículo líquido incluye un tampón para llevar dicha composición a un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 8.

- 20 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el propilenglicol está presente en una cantidad comprendida entre el 8% y el 20% (p:v).

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en la que dicho agonista del receptor A_{2a} está presente en una cantidad comprendida entre 50 y 150 microgramos/ml.

- 25 4. Utilización de

- 30 a) el agonista del receptor A_{2A} denominado (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-6-aminopurin-2-il}pirazol-4-il)-N-metilcarboxamida, que presenta la fórmula



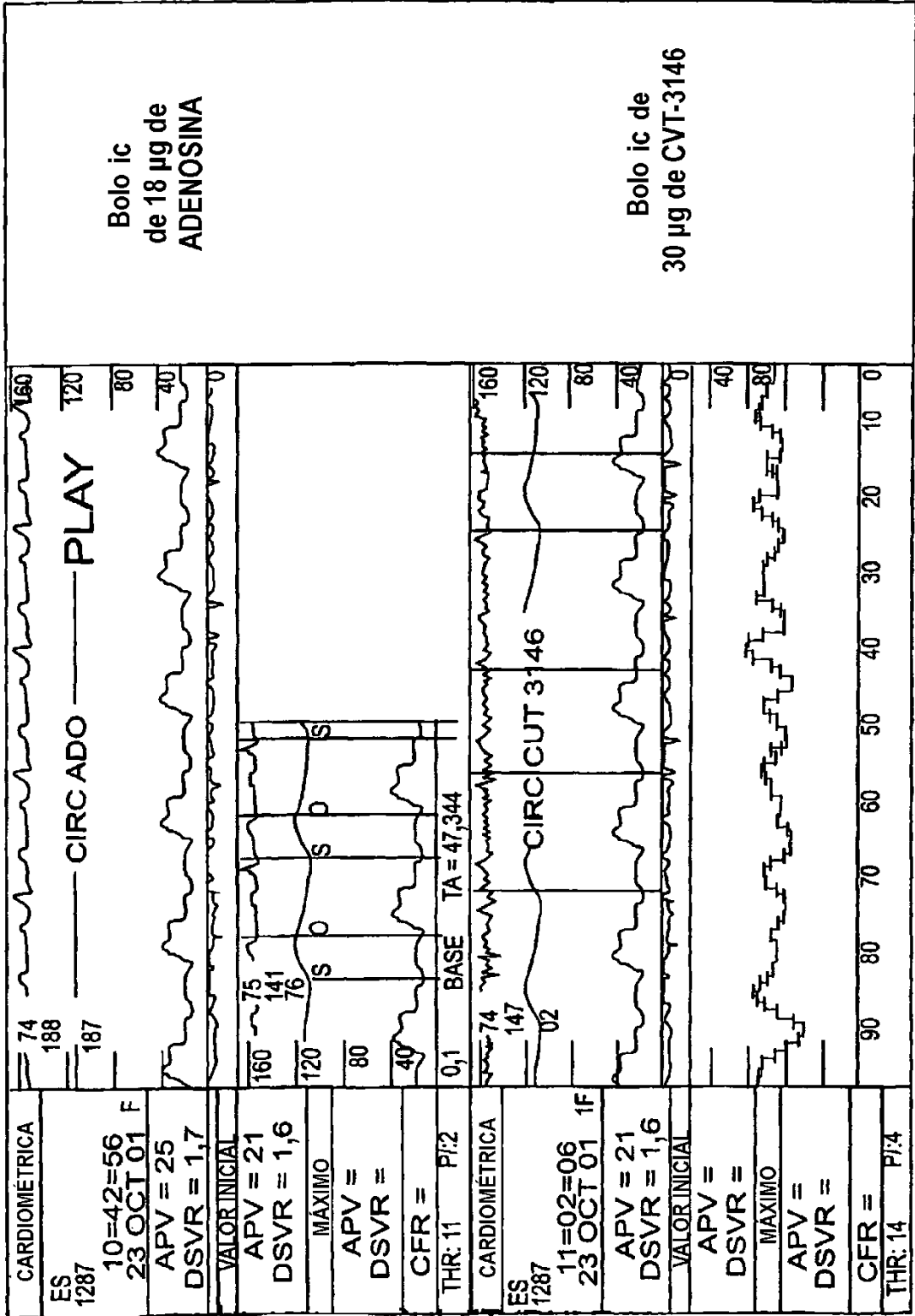
- 35 b) por lo menos un vehículo líquido seleccionado de entre el grupo constituido por agua, agua destilada, agua desionizada, solución salina, un tampón y combinaciones de los mismos;
- c) propilenglicol en una cantidad comprendida entre el 5% y el 25% (p:v); y
- d) EDTA;

40 para la preparación de una composición farmacéutica destinada a producir una vasodilatación coronaria sin vasodilatación periférica en un ser humano, en la que dicha composición contiene entre aproximadamente 10 y aproximadamente 600 microgramos de agonista del receptor A_{2a} y en la que el vehículo líquido incluye un tampón para llevar dicha composición a un pH de 6 a 8.

- 45 5. Utilización según la reivindicación 4, en la que dicha composición farmacéutica debe administrarse por bolo iv.

6. Utilización según la reivindicación 5, en la que dicha composición farmacéutica debe administrarse en aproximadamente 10 a aproximadamente 20 segundos.

FIG. 1



Aumento en función de la dosis de la velocidad máxima de circulación producida por CVT-3146

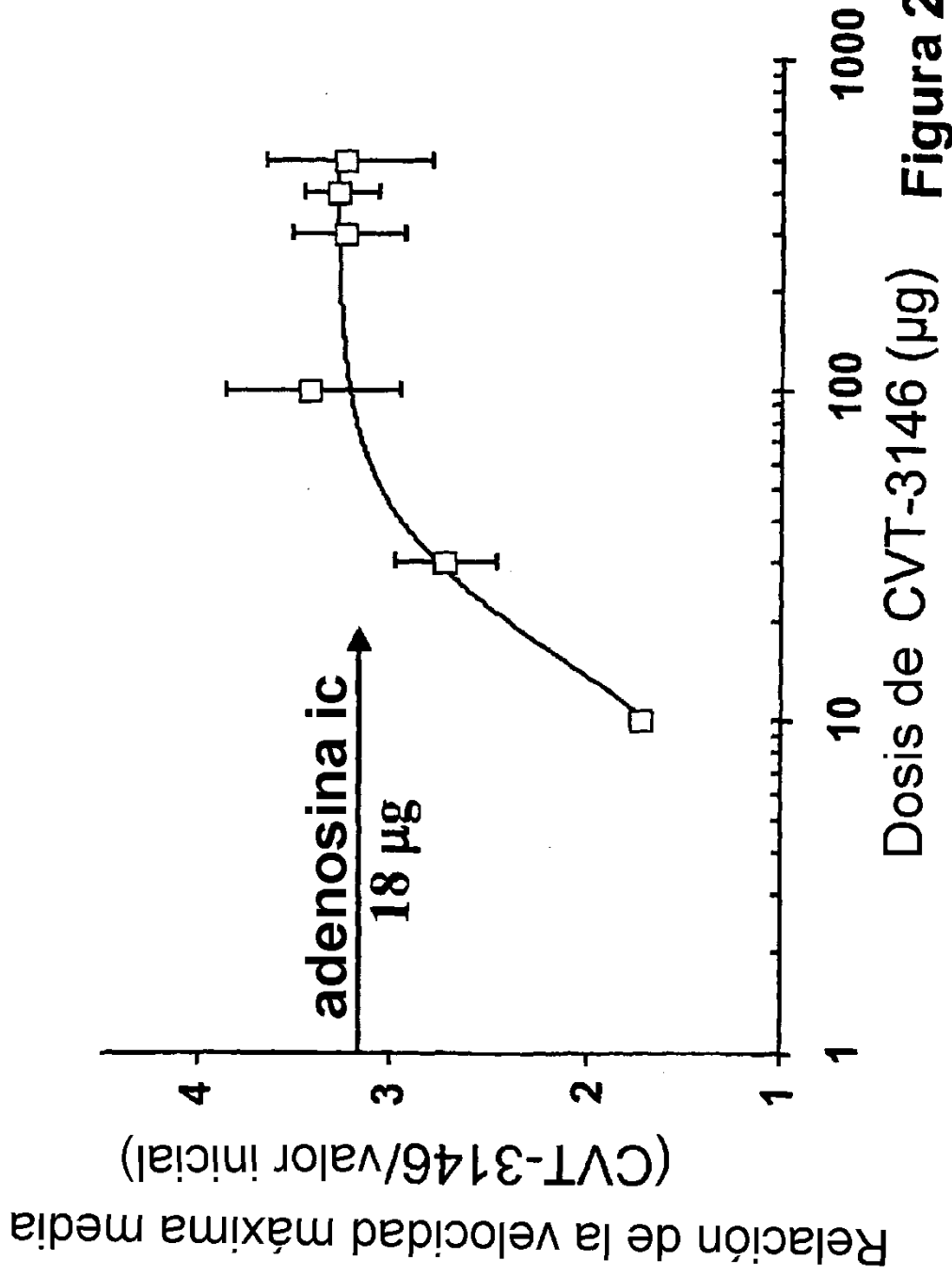


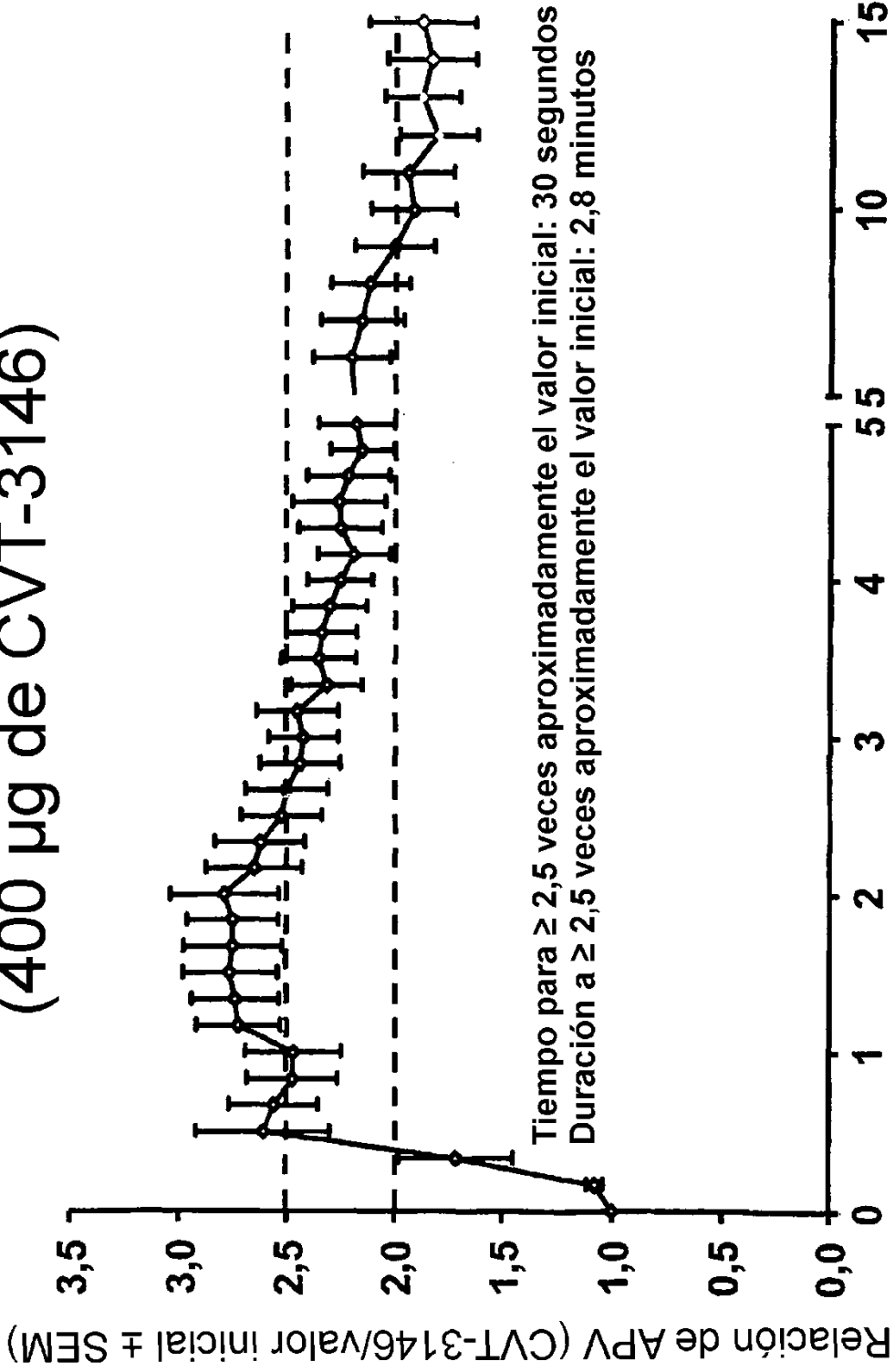
Figura 2

CVT-3146 y velocidad de circulación coronaria
Duración del efecto:

Dosis (n)	Duración $\geq 2,5$ valor inicial Media \pm SEM
10 μg (4)	0
30 μg (4)	0
100 μg (3)	0,2 \pm 0,2 minutos
300 μg (4)	2,2 \pm 1,3 minutos
400 μg (8)	2,8 \pm 0,8 minutos
500 μg (4)	2,9 \pm 1,3 minutos

Figura 3

Relación de APV a lo largo del tiempo (400 µg de CVT-3146)



Tiempo (minutos) **Figura 4**

Frecuencia cardíaca a lo largo del tiempo (400 µg de CVT-3146)

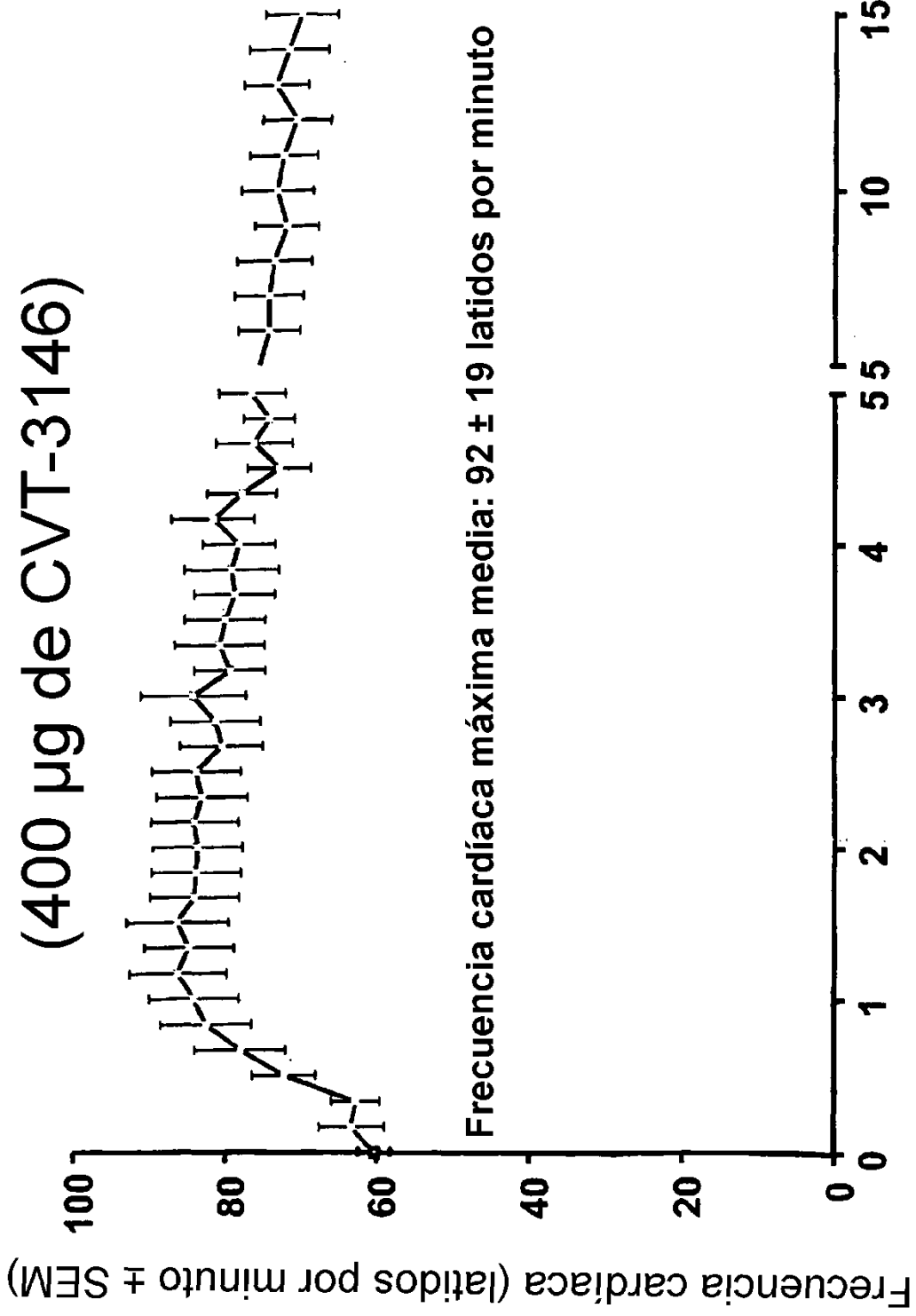


Figura 5

Tensión arterial a lo largo del tiempo (CVT-3146 400 µg)

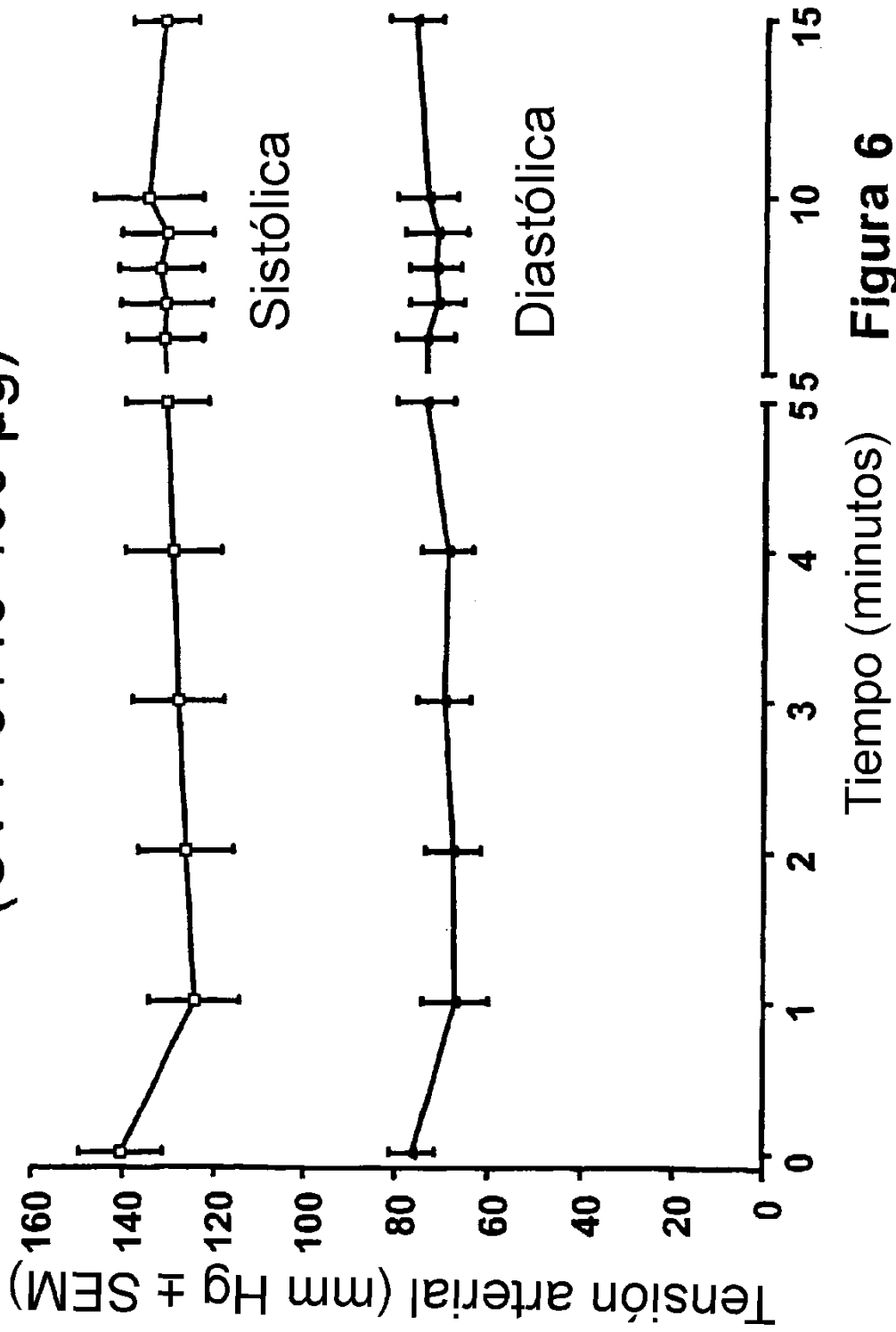


Figura 6

Todos los efectos secundarios relacionados con fármacos fueron leves y transitorios

Efecto secundario	Todas las dosis 400 µg	
	(n = 36)	(n = 9)
molestias en el pecho	3	3
aumento de frecuencia cardíaca	3	1
hipotensión	2	2
eritema	2	1
disnea	2	0
sabor raro en la boca	1	0
sensación en la boca, cavidad nasal y pecho	1	0
cefalea	1	0
hormigueo en las manos	1	1
palpitaciones	1	1
bradicardia	1	1
mareo	1	1
tos	1	0
náuseas y vómito	1	0

Figura 7

Figura 8

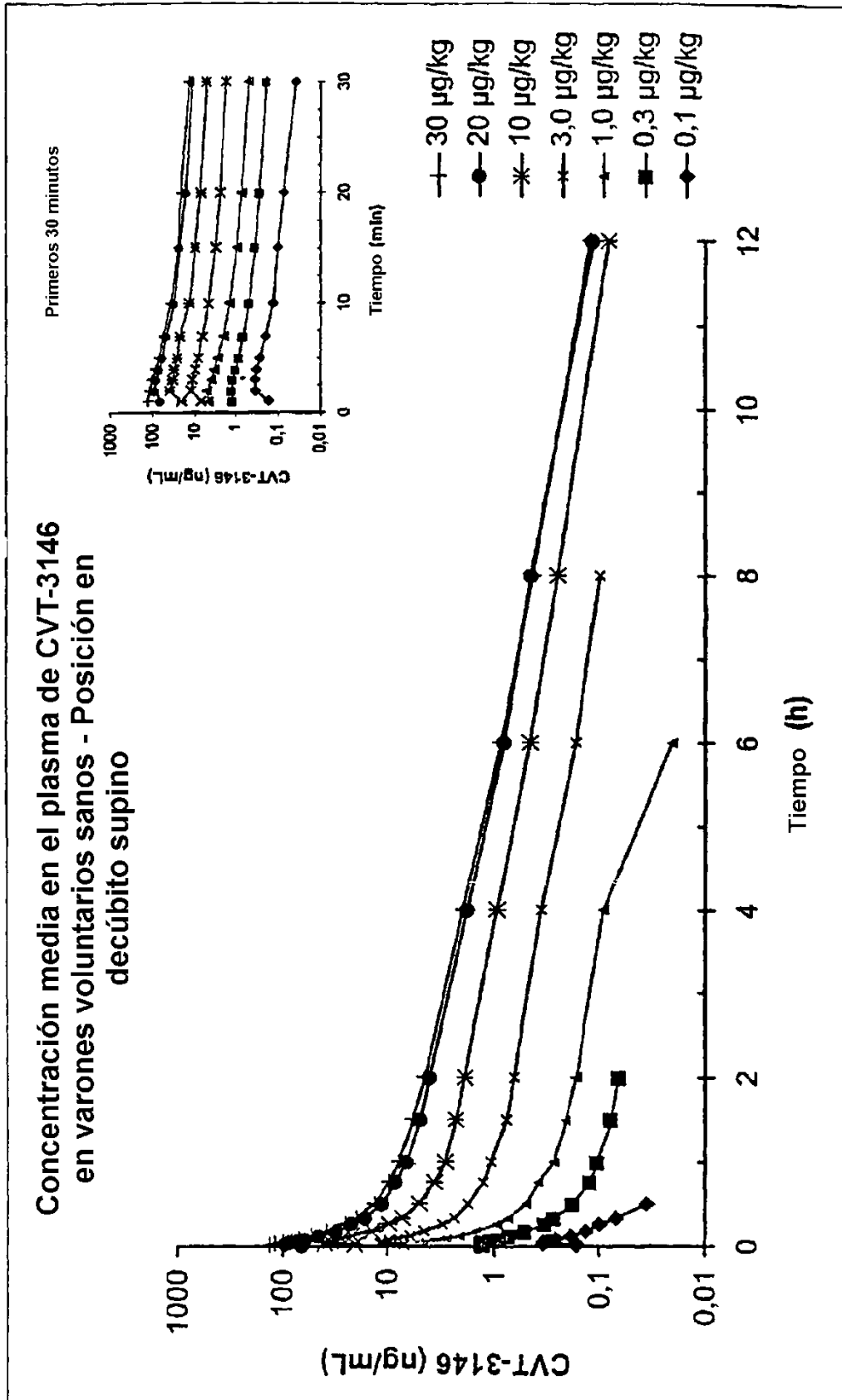


Figura 9

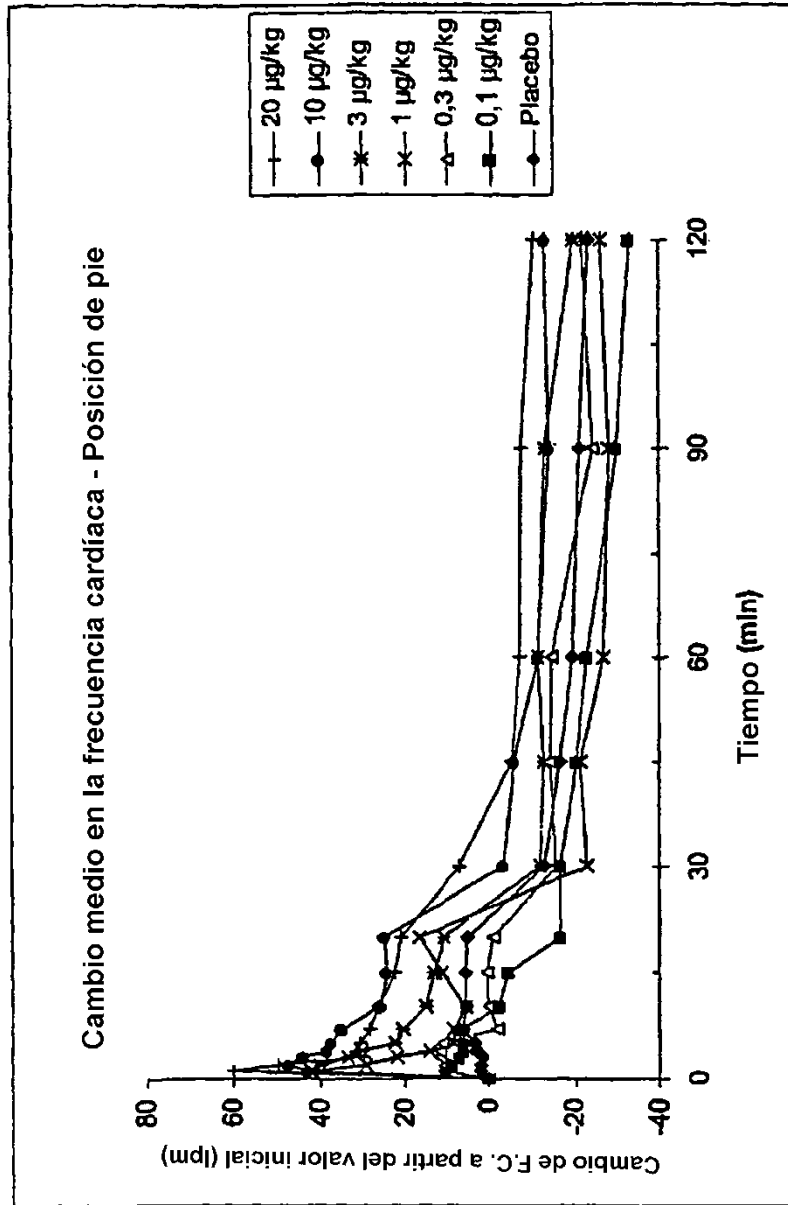


Figura 10

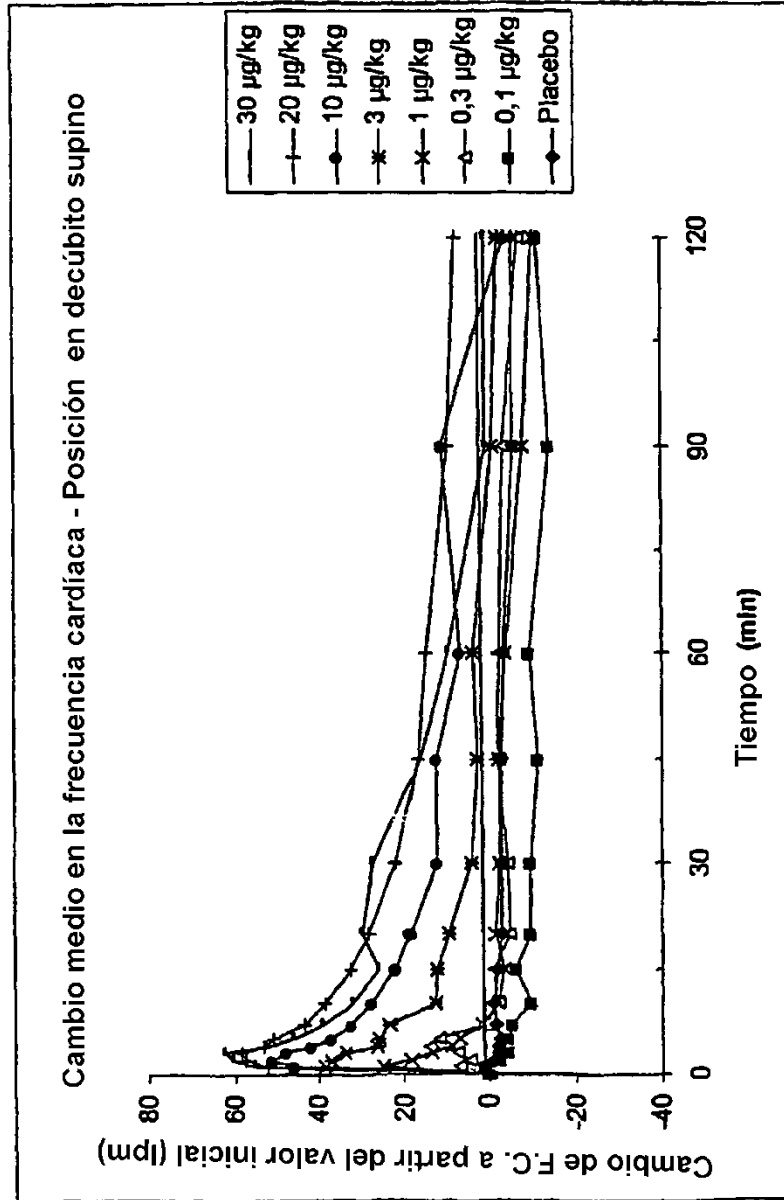


Figura 11

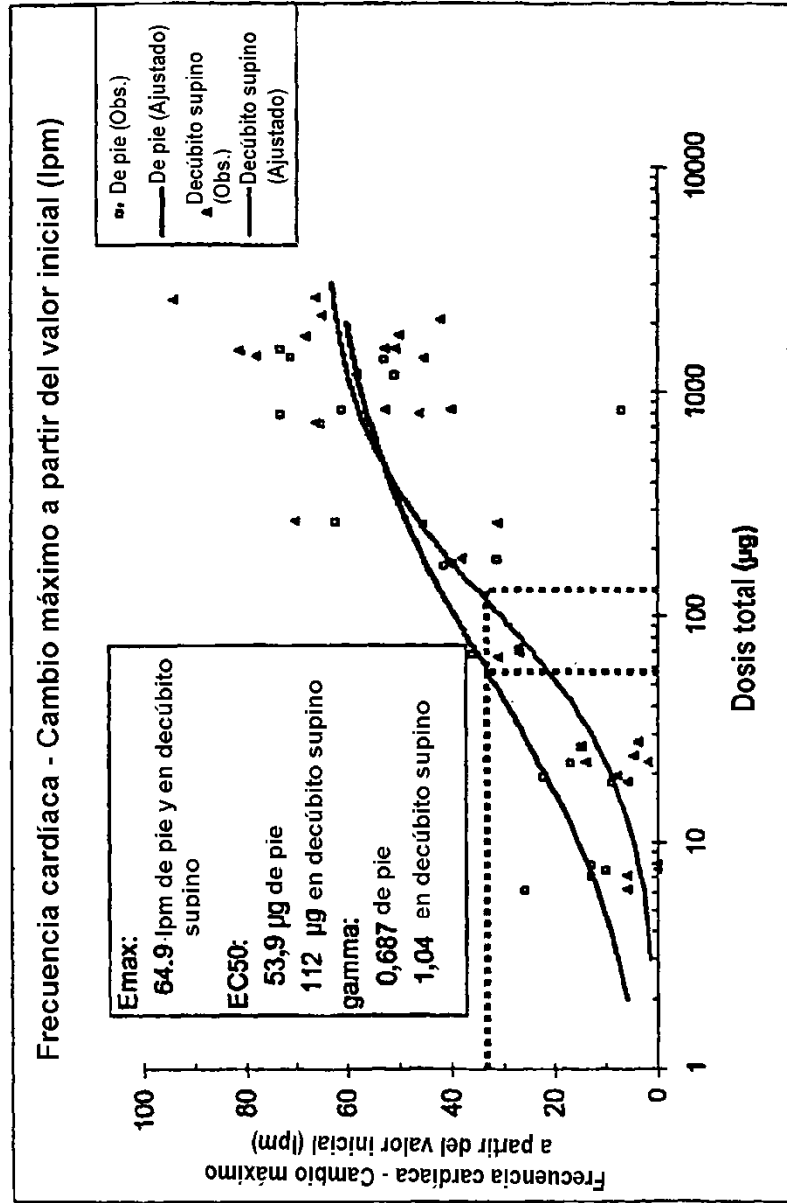


Figura 12

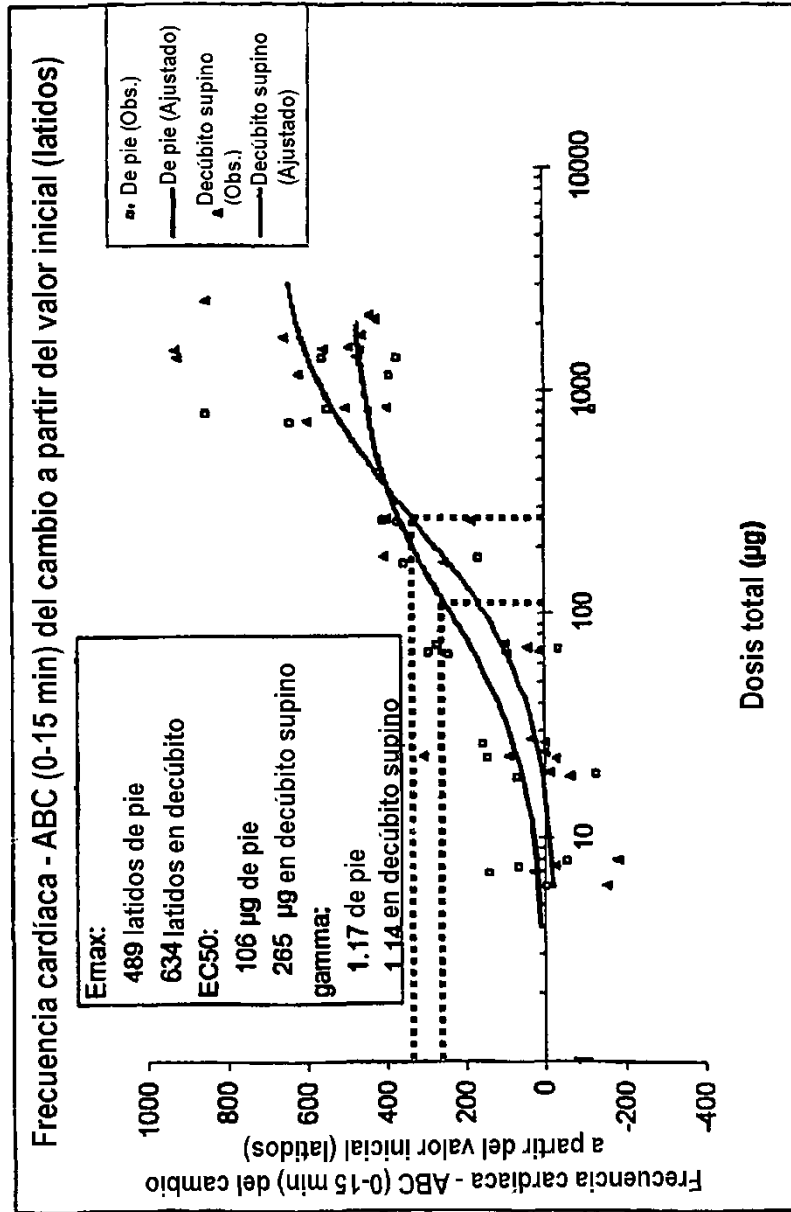


Figura 13

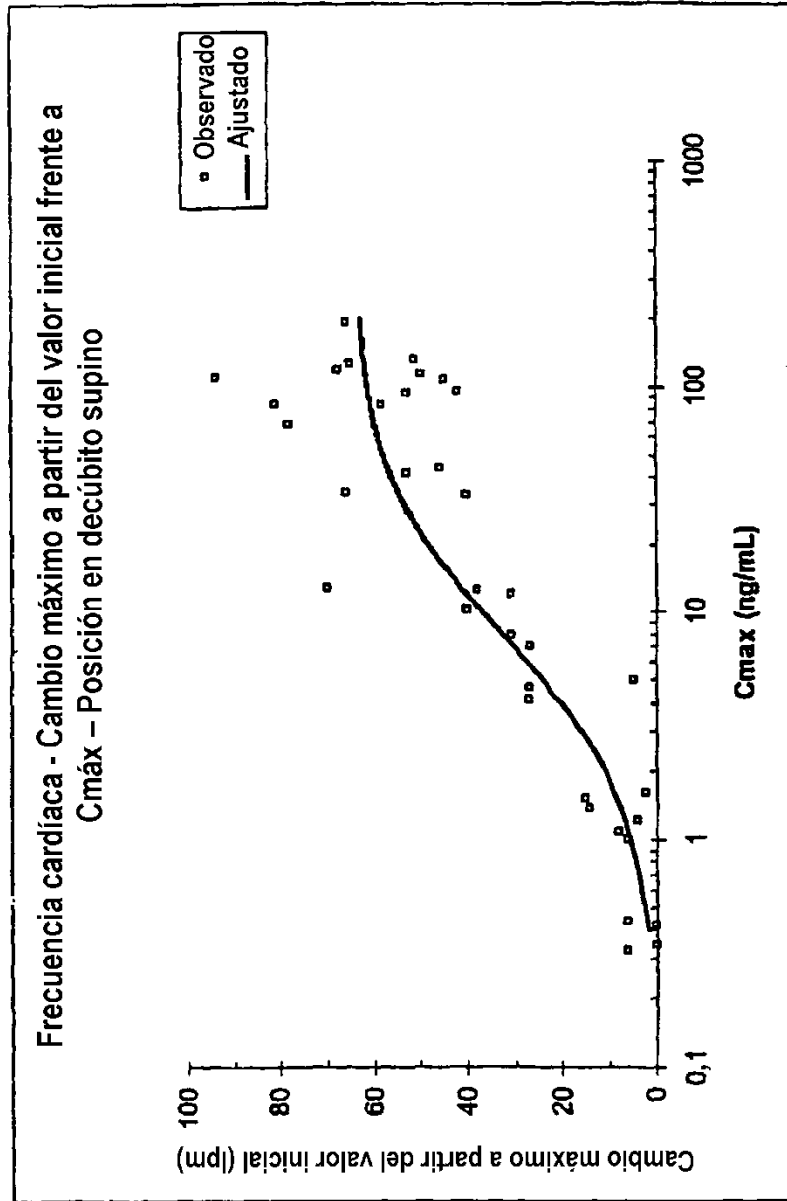


Figura 14

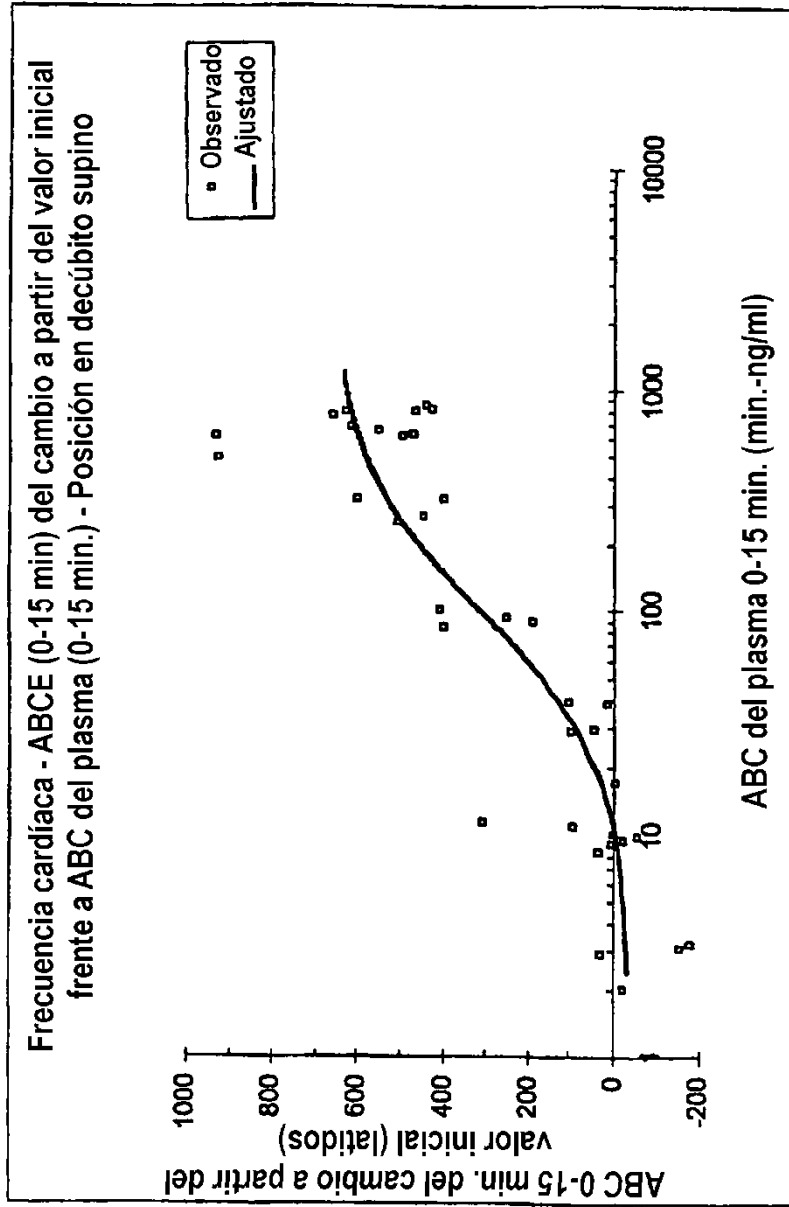
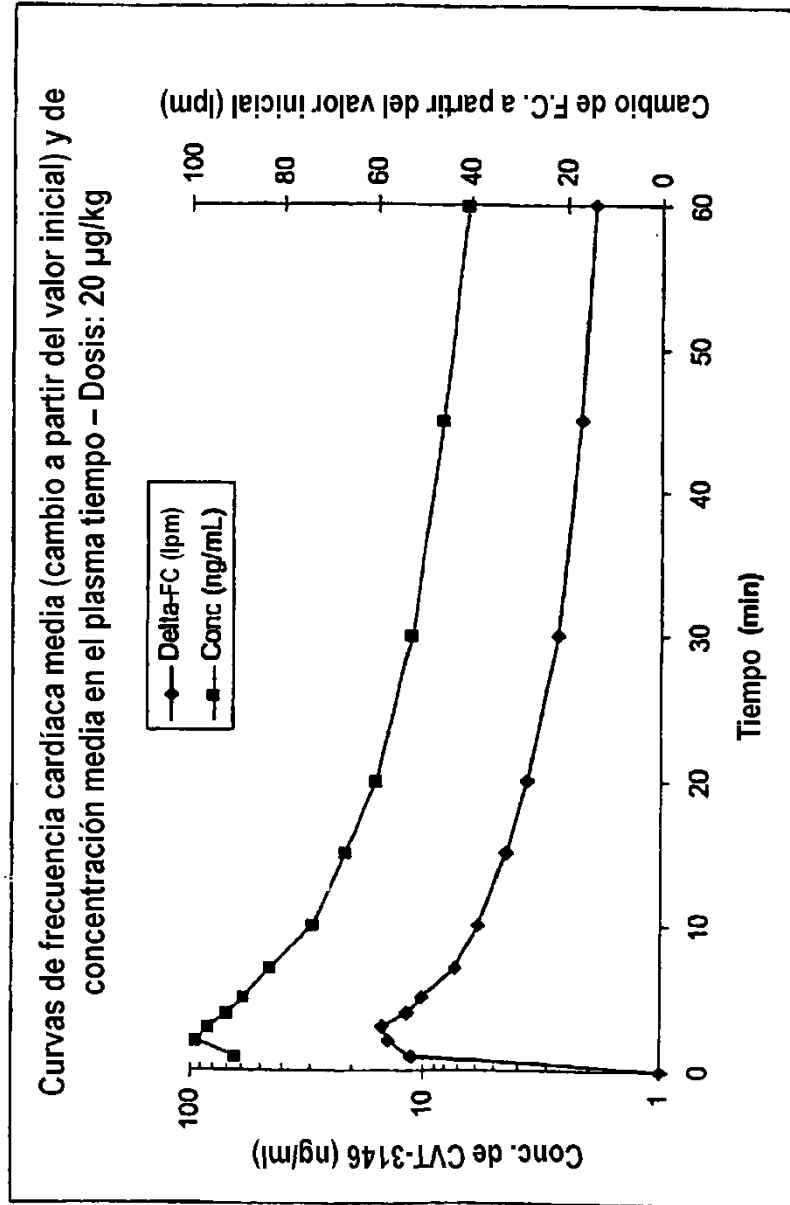
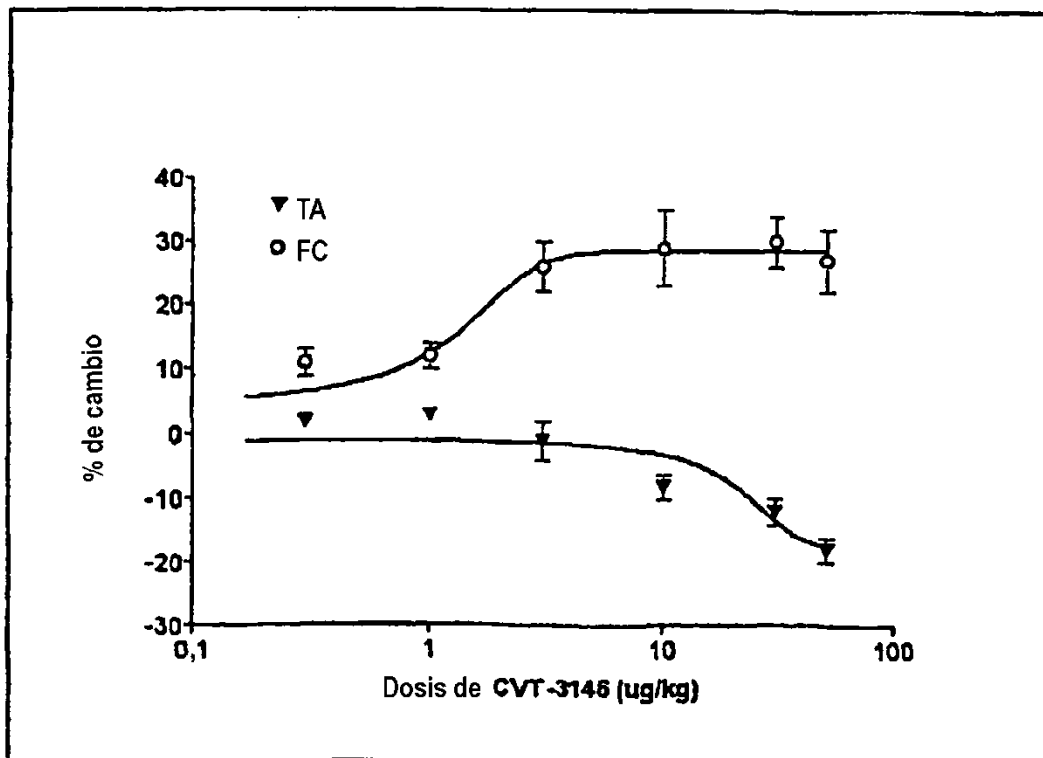
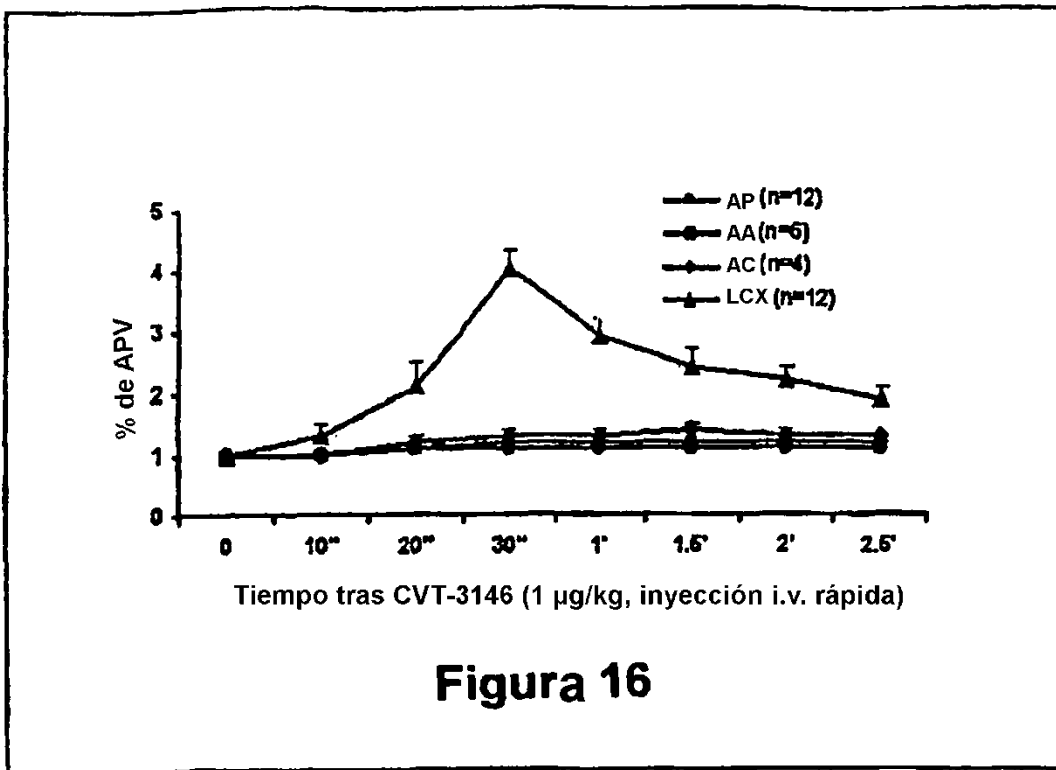


Figura 15





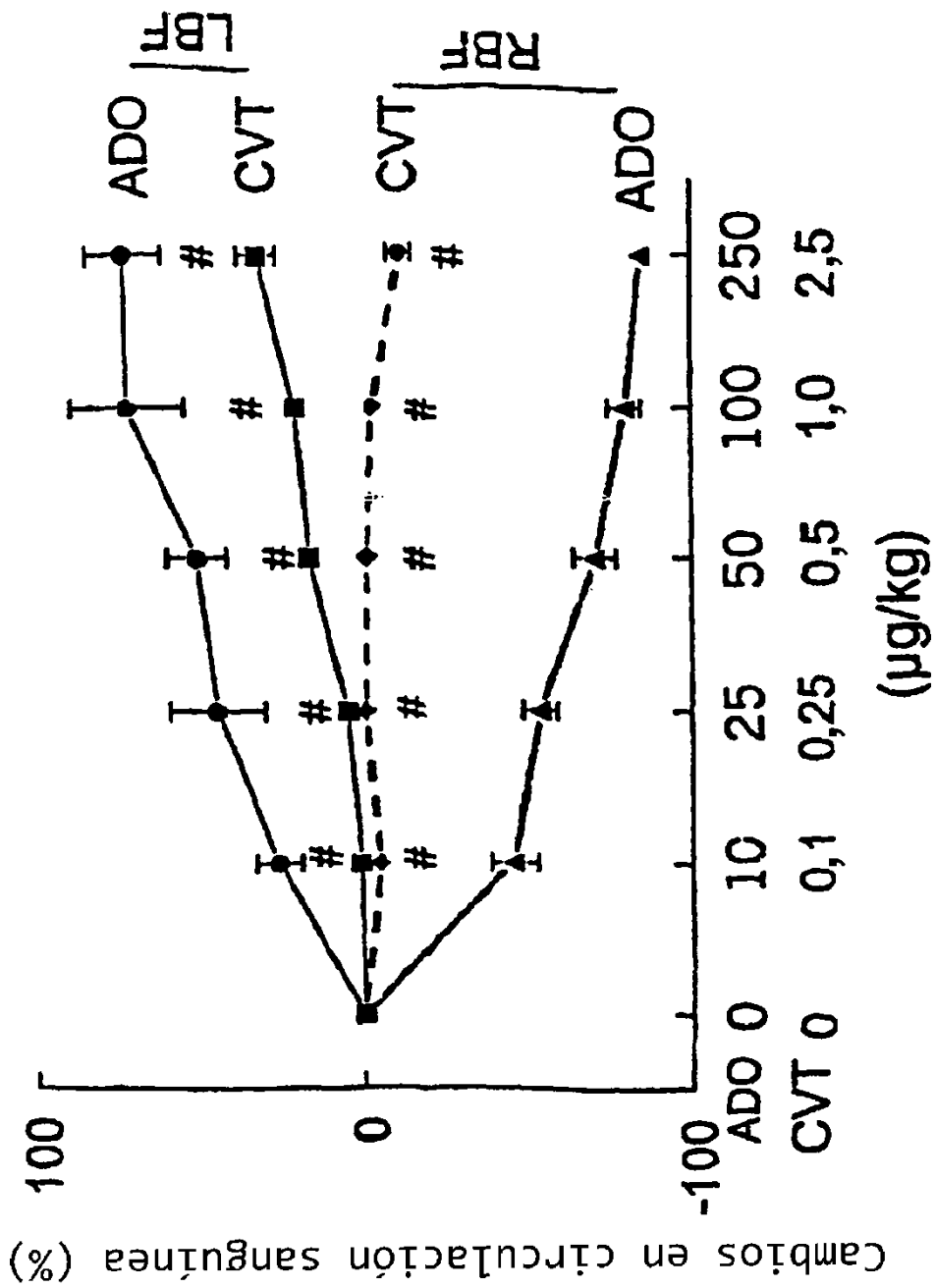


Figura 18