

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 912**

51 Int. Cl.:

A61P 17/02 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
C07D 251/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2006 PCT/EP2006/012183**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2007 WO07079915**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2006 E 06829704 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 1971329**

54 Título: **Derivados de triazina para uso en un tratamiento de cicatrización**

30 Prioridad:

13.01.2006 FR 0600347

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.12.2017

73 Titular/es:

POXEL SAS (100.0%)
Immeuble le Sunway 259/261 avenue Jean Jaures
69007 Lyon, FR

72 Inventor/es:

MOINET, GÉRARD y
CRAVO, DANIEL

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 647 912 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

Derivados de triazina para uso en un tratamiento de cicatrización

Campo de la invención

La presente invención se refiere en particular a derivados de triazina o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en un tratamiento de cicatrización.

Antecedentes de la técnica

La cicatrización de heridas o daños relacionados sobre diferentes tipos de tejidos depende generalmente de la proliferación de nuevo tejido epitelial, endotelial y conectivo. Implica de este modo una serie de eventos celulares y moleculares coordinados. Puede retardarse o modificarse mediante alteraciones metabólicas que acompañan a ciertas enfermedades prolongadas, tales como insuficiencia venosa, arteritis, diabetes e incluso ciertas terapias.

La angiogénesis, la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la red vascular preexistente, es esencial para el crecimiento de cualquier tejido. Tiene lugar, entre otros, en tejido dañado durante su cicatrización. Es bien conocido que la alteración de la angiogénesis está asociada al desarrollo de muchas enfermedades que implican un descontrol de la vascularización. Muchos datos bibliográficos muestran, por ejemplo, una relación cercana entre la aparición de úlceras y la inhibición de la angiogénesis en el caso de diabéticos. Además, está bien documentado que las células endoteliales que constituyen los vasos sanguíneos de la circulación periférica son uno de los muchos objetivos del daño inducido por la hiperglucemia (microangiopatía diabética). El mercado farmacéutico ofrece actualmente muchas preparaciones tópicas recomendadas para la cicatrización de heridas. De hecho, su acción resulta de la naturaleza complementaria de los diversos productos de los que están compuestas, y que las da, hasta un cierto grado, su propiedad de cicatrización. Protegen las heridas del medio que las rodea, mediante un vendaje antiséptico. Estimulan el desarrollo de la vascularización y regulan la epidermización. Estas formas tópicas consisten principalmente en una mezcla lípida (lanolina, vaselina, glicerol, etc.) a la que se añaden ácidos (ácido salicílico, ácido benzoico o ácido málico), minerales (óxido de cinc u óxido de titanio) o haluros (yoduro de almidón).

Ciertas preparaciones contienen también colágeno, fibrinógeno, proteolizado enzimático de suero (suministro de aminoácidos) o alternativamente vitaminas (vitamina A) u hormonas (acetato de 4-clorotestosterona).

También existe una pomada (Madecazol® tulgras de Laboratoires Syntex), cuya acción cicatrizante se proporciona por la adición de una mezcla de tres triterpenos extraídos de raíces de la planta *Centella asiatica* (TCEA).

Estos compuestos ejercen su propiedad estimulando la biosíntesis de colágeno y glucosaminoglucanos. Sin embargo, estos extractos pueden dar lugar también a alergias de contacto en pacientes.

Algunas triazinas aromáticas también se han propuesto como inhibidores de angiogénesis (documento de patente WO 99/31088).

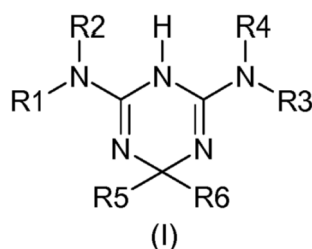
Es conocido que una de las complicaciones de la diabetes está en la aparición de afecciones de la piel, tales como úlceras (o incluso angiodermatitis necrótica ulcerosa) o dermatitis perforante, cuyos medicamentos convencionales usados para el tratamiento de diabetes no consiguen controlar o tratar.

Descripción de la invención

Las propiedades hipoglucemiantes de, y las propiedades derivadas de las triazinas de fórmula (I) se han descrito previamente en los documentos de patente FR 2804113 y WO 01/55122. Además, algunas de las triazinas de fórmula (I) se han descrito como útiles para tratar infecciones bacterianas (documento de patente EP 1574503).

Inesperadamente, el solicitante ha demostrado ahora que estos compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, tienen también un efecto cicatrizante.

Más particularmente, la invención se refiere a derivados de la fórmula (I) siguiente:



en la que:

R1, R2, R3 y R4 se eligen independientemente de los grupos siguientes:

-H,

-alquilo (C1-C20) sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5) o cicloalquilo (C3-C8),

-alquenilo (C2-C20) sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo (C1-C5) o alcoxi (C1-C5),

5 -alquinilo (C2-C20) sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo (C1-C5) o alcoxi (C1-C5),

-cicloalquilo (C3-C8) sustituido opcionalmente con alquilo (C1-C5) o alcoxi (C1-C5),

-heterocicloalquilo (C3-C8) con uno o más heteroátomos elegidos de N, O y S, y sustituido opcionalmente con alquilo (C1-C5) o alcoxi (C1-C5),

10 -aril (C6-C14)alquilo (C1-C20) sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

-arilo(C6-C14) sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

15 -heteroarilo (C1-C13) con uno o más heteroátomos elegidos de N, O y S, y sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

20 R1 y R2, por una parte, y R3 y R4, por otra parte, forman posiblemente con el átomo de nitrógeno un anillo de n miembros (n entre 3 y 8) que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de N, O y S, y estando sustituido posiblemente con uno o más de los grupos siguientes: amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

R5 y R6 se eligen independientemente de los grupos siguientes:

-H,

25 -alquilo (C1-C20) sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

30 -alquenilo (C2-C20) sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

-alquinilo (C2-C20) sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

35 -cicloalquilo (C3-C8) sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

-heterocicloalquilo (C3-C8) con uno o más heteroátomos elegidos de N, O y S, y sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

40 -arilo(C6-C14) sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

45 -heteroarilo (C1-C13) con uno o más heteroátomos elegidos de N, O y S, y sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

-aril (C6-C14)alquilo (C1-C5) sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

-R5 y R6 forman posiblemente con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de m miembros (m entre 3 y 8) que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de N, O y S, y estando sustituido posiblemente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

- 5 o forman posiblemente con el átomo de carbono un resto policíclico C10-C30 sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

- 10 R5 y R6 conjuntamente también representan posiblemente el grupo =O o =S, estando posiblemente el átomo de nitrógeno de un grupo de heterocicloalquilo o heteroarilo sustituido con un grupo de alquilo (C1-C5), cicloalquilo (C3-C8), arilo (C6-C14), aril (C6-C14)alquilo (C1-C5) o acilo (C1-C6),

y también sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, epímeros y sus mezclas, y sus sales farmacéuticamente aceptables,

para uso en un tratamiento de cicatrización.

- 15 La expresión "anillo de m miembros formado por R5 y R6" en particular, significa un anillo saturado, tal como un grupo de ciclohexilo, piperidilo o tetrahidropiranilo.

La expresión "grupo policíclico formado por R5 y R6" significa un grupo policíclico basado en carbono sustituido opcionalmente, y en particular un resto de esteroide.

Un grupo particular de compuestos de fórmula (I) es en el que R5 es hidrógeno.

- 20 Otro grupo particular de compuestos de fórmula (I) es en el que R5 y R6 forman con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de m miembros (m entre 3 y 8) que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de N, O y S, y estando posiblemente sustituido con uno o más de los grupos siguientes: alquilo (C1-C5), amino, hidroxilo, alquilamino (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), arilo (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5),

- 25 o forman con el átomo de carbono un resto policíclico C10-C30 sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo.

Otro grupo particular de compuestos de fórmula (I) es en el que R5 y R6 se eligen independientemente de los grupos siguientes:

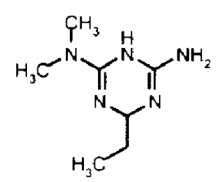
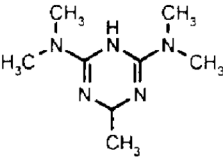
- 30 -grupos de alquilo (C1-C20) sustituidos opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo.

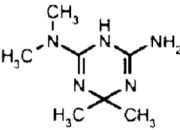
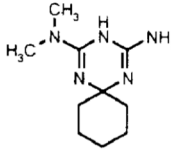
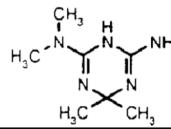
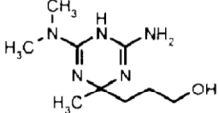
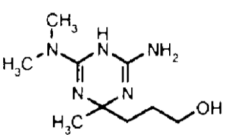
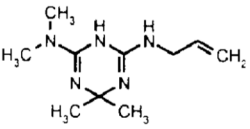
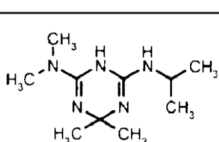
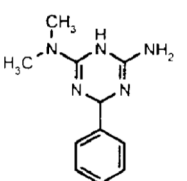
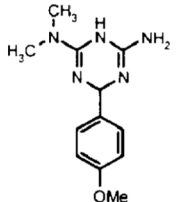
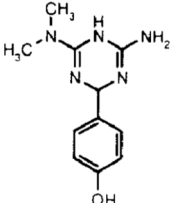
Preferiblemente, R1, R2, R3 y R4 se eligen independientemente de H y grupos de alquilo (C1-C20) sustituidos opcionalmente con halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5) o cicloalquilo (C3-C8), más preferiblemente R1 = R2 = H y R3 = R4 = alquilo (C1-C20) sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), cicloalquilo (C3-C8), o viceversa.

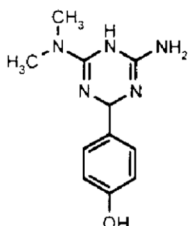
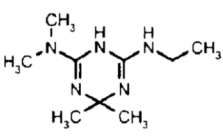
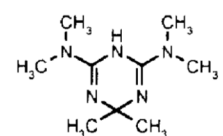
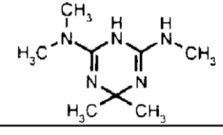
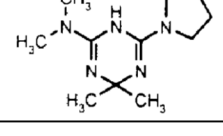
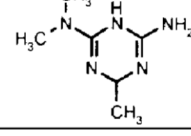
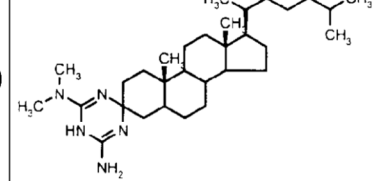
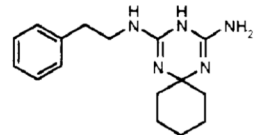
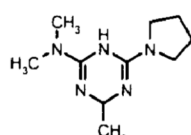
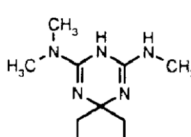
- 35 Preferiblemente, R5 y R6 se eligen independientemente de H y grupos de alquilo (C1-C20) sustituidos opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo, más preferiblemente R5 = H y R6 = alquilo (C1-C20) sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo, o viceversa.

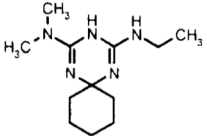
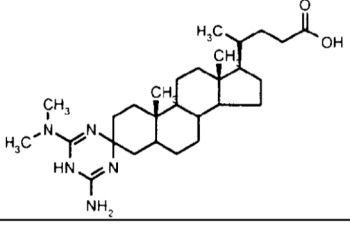
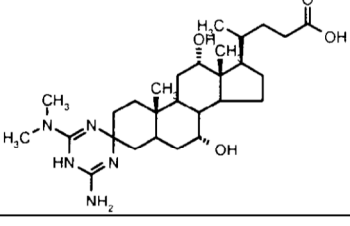
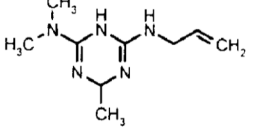
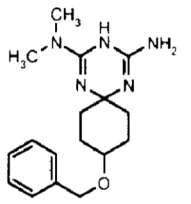
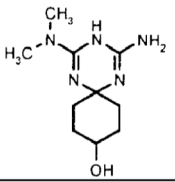
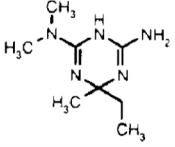
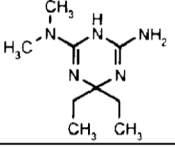
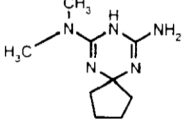
Un grupo más particular de compuestos de fórmula (I) es en el que R1 y R2 son un grupo de metilo y R3 y R4 representan hidrógeno.

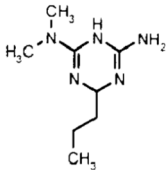
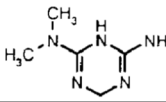
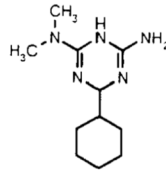
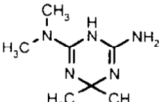
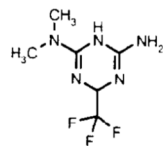
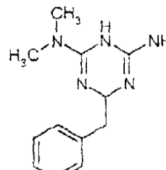
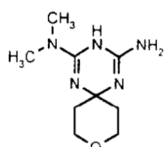
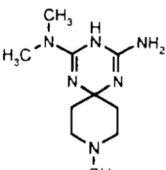
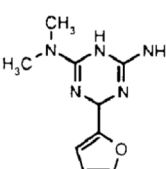
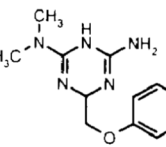
Los compuestos de fórmula (I) que pueden mencionarse especialmente incluyen:

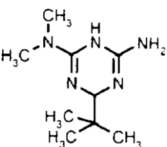
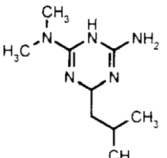
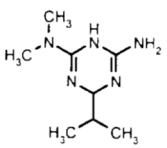
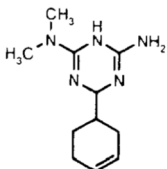
	Fórmula	Sal
1	 <chem>CCN1C=NC(C#N)C(C)N1C</chem>	HCl
2	 <chem>CN(C)C1=NC(C)N(C)C1=N</chem>	HCl

3		
4		HCl
5		Metano-sulfonato
6		
7		HCl
8		HCl
9		HCl
10		HCl
11		HCl
12		HCl

13		
14		Fumarato
15		HCl
16		HCl
17		HCl
18		HCl
19		HCl
20		Carbonato
21		Carbonato
22		HCl

23		HCl
24		HCl
25		HCl
26		HCl
27		HCl
28		HCl
29		Carbonato
30		Carbonato
31		HCl

32		Carbonato
33		HCl
34		para-toluen-sulfonato
35		HCl
36		para-toluen-sulfonato
37		para-toluen-sulfonato
38		HCl
39		HCl
40		HCl
41		para-toluen-sulfonato

42		HCl
43		HCl
44		HCl
45		para-toluen-sulfonato

y más preferiblemente el compuesto del ejemplo 18.

Conforme con aún otra realización preferida, la invención se refiere más particularmente al uso de compuestos elegidos de:

- 5
 - Hidrocloruro de 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina
 - Hidrocloruro de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina
 - Hidrocloruro de (-)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina

Los compuestos de la invención de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, que contienen una función suficientemente básica, o las dos, pueden incluir las sales farmacéuticamente aceptables de ácidos orgánicos o minerales.

Para los fines de la presente invención, la expresión “sales farmacéuticamente aceptables de ácidos orgánicos o minerales correspondientes” significa cualquier sal preparada a partir de cualquier ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable atóxico. Tales ácidos incluyen ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido carbónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido málico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido mónico, ácido pámico, ácido pantoténico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido p-toluensulfónico. El ácido clorhídrico se usa ventajosamente.

La invención se refiere también a las sales quirales de los compuestos de fórmula (I) usadas para la separación de los racematos.

A modo de ejemplo, se usan los siguientes ácidos quirales: ácido (+)-D-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O-benzoiltartárico, ácido (-)-L-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (+)-D-di-O,O'-p-toluil-L-tartárico, ácido (R)-(+)-málico, ácido (S)-(-)-málico, ácido (+)-canfánico, ácido (-)-canfánico, ácido R-(-)-1,1'-binaftalen-2,2'-diilhidrógenofosfónico, ácido (+)-canfórico, ácido (-)-canfórico, ácido (S)-(+)-2-fenilpropiónico, ácido (R)-(+)-2-fenilpropiónico, ácido D-(-)-mandélico, ácido L-(+)-mandélico, ácido D-tartárico, ácido L-tartárico, o una mezcla de dos o más de los mismos.

Se apreciará que los compuestos que son útiles conforme a la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden tener, independientemente, la configuración R o S. Será claro para un experto en la técnica que ciertos compuestos que son útiles conforme a la invención pueden mostrar también isomería geométrica. Debe entenderse que la presente invención incluye isómeros geométricos individuales y estereoisómeros y sus mezclas, que incluyen mezclas racémicas, de compuestos de la fórmula (I) anterior. Los isómeros de este tipo pueden separarse de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de procedimientos

conocidos, por ejemplo técnicas de cromatografía o técnicas de recristalización, o se preparan separadamente a partir de isómeros adecuados de sus compuestos intermedios.

Para los fines de este texto, se entiende que las formas tautómeras se incluyen en la mención de un grupo dado, por ejemplo tio/mercapto u oxo/hidroxilo.

- 5 Los enantiómeros de los compuestos conforme a la invención y los procedimientos para separarlos se escriben especialmente en la solicitud de patente WO 2004/089917.

La presente solicitud de patente se refiere también a las formas polimorfas de los compuestos, como se obtienen conforme a la solicitud de patente WO 2004/089917, por ejemplo, la forma polimorfa A1 de la sal hidrocloreto de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina.

- 10 La presente invención se refiere también a las otras formas polimorfas de los compuestos, tales como la forma polimorfa H1 de la sal hidrocloreto de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina, que puede prepararse como sigue:

Se disuelven aproximadamente 3 g de la forma A1 del ejemplo 18 en 50 ml de 1 mol/l de HCl a temperatura ambiente. La disolución transparente se deja evaporar a temperatura ambiente, en un vaso de precipitados abierto, hasta que cristaliza un residuo sólido.

15

La caracterización se lleva a cabo mediante:

- Espectroscopía de IR-TF:

- Brüker Vector 22

20

- Resolución espectral de 2 cm^{-1}

- 32 barridos

- Discos de KBr (análogos al método A AA21505)

- Para evaluar la intensidad de las bandas de IR, los espectros de IR se normalizaron mediante vectorización en el intervalo espectral de $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ como un espectro de absorción.

25

El preajuste se llevó a cabo:

- s: $A > 0,05$

- m: $0,01 < A < 0,05$

- w: $A < 0,01$

30

- Espectroscopia Raman-TF:

- Brüker RFS-100

- Excitación: 1064 nm

- Resolución espectral: 1 cm^{-1}

35

- 1000 mW

- 1000 barridos

- Focalizado

- Crisol de aluminio (análogo al método RA AA21505)

- Para evaluar la intensidad de las bandas Raman, los espectros Raman se normalizaron mediante vectorización en el intervalo espectral de $3600\text{--}200\text{ cm}^{-1}$. Se llevó a cabo un preajuste:

40

- s: $A > 0,05$
- m: $0,01 < A < 0,05$
- w: $A < 0,01$

5 • Difracción de rayos X de polvo (XRD)

- Difractómetro D5000 (Brüker AXS)
- Radiación de $\text{CuK}\alpha 1$ a $1,5406 \text{ \AA}$ ($U = 30 \text{ kV}$, $A = 40 \text{ mA}$)
- Modo de transmisión
- Detector en posición sensible
- Monocromador primario
- Intervalo de ángulos: $3\text{-}65^\circ 2\theta$
- Anchura de etapa: $0,05^\circ 2\theta$
- Tiempo de medición/etapa: $1,4 \text{ s}$
- La máquina de XRD se ajusta a $2\theta \pm 0,1^\circ$.

Resultados

Forma A1:

XRD:

No.	d[Å]	2θ	I/I ₀
1	5,98	14,8	85
2	5,26	16,8	83
3	4,35	20,4	30
4	3,57	24,9	100
5	3,50	25,4	53
6	3,36	26,5	96
7	3,31	26,9	52
8	3,04	29,3	57
9	2,90	30,8	30
10	2,74	32,7	35

20 Bandas de IR-TF (en cm^{-1}):

3384 +/- 1,5 (m), 3199 +/- 1,5 (m), 3163 +/- 1,5 (m), 3107 +/- 1,5 (m), 2993 +/- 1,5 (m), 2983 +/- 1,5 (m), 1652 +/- 1,5 (s), 1606 +/- 1,5 (s), 1576 +/- 1,5 (s), 1557 +/- 1,5 (s), 1505 +/- 1,5 (s), 1449 +/- 1,5 (m), 1427 +/- 1,5 (m), 1405 +/- 1,5 (m), 1383 +/- 1,5 (m), 1348 +/- 1,5 (m), 1306 +/- 1,5 (m), 1263 +/- 1,5 (w), 1235 +/- 1,5 (w), 1185 +/- 1,5 (w), 1096 +/- 1,5 (w), 1068 +/- 1,5 (w), 980 +/- 1,5 (w), 946 +/- 1,5 (w), 868 +/- 1,5 (w), 761 +/- 1,5 (w), 687 +/- 1,5 (m), 655 +/- 1,5 (m), 558 +/- 1,5 (w), 521 +/- 1,5 (w), 478 +/- 1,5 (w).

25

Bandas de Raman-TF (en cm^{-1}):

3217 +/- 1,5 (w), 2994 +/- 1,5 (m), 2983 +/- 1,5 (m), 2936 +/- 1,5 (s), 2883 +/- 1,5 (m), 1645 +/- 1,5 (w), 1602 +/- 1,5 (m), 1554 +/- 1,5 (m), 1453 +/- 1,5 (m), 1428 +/- 1,5 (m), 1349 +/- 1,5 (w), 1308 +/- 1,5 (w), 979 +/- 1,5 (m), 866 +/- 1,5 (w), 761 +/- 1,5 (w), 686 +/- 1,5 (s), 583 +/- 1,5 (m), 555 +/- 1,5 (s), 525 +/- 1,5 (m), 479 +/- 1,5 (m), 410 +/- 1,5 (m), 401 +/- 1,5 (m), 307 +/- 1,5 (m).

5 Forma H1

XRD:

No.	d[Å]	2θ	I/I ₀
1	8,03	11,0	69
2	7,27	12,2	25
3	6,11	14,5	24
4	4,01	22,1	86
5	3,64	24,5	100
6	3,26	27,3	51
7	3,08	29,0	29
8	3,04	29,4	34
9	2,82	31,7	61
10	2,66	33,6	26

Bandas de IR-TF (en cm⁻¹):

- 10 3386 +/- 1,5 (m), 3080 +/- 3 (m), 1706 +/- 1,5 (s), 1691 +/- 1,5 (s), 1634 +/- 1,5 (m), 1513 +/- 1,5 (m), 1445 +/- 1,5 (w), 1241 +/- 1,5 (w), 1079 +/- 1,5 (w), 989 +/- 1,5 (w), 940 +/- 1,5 (w), 861 +/- 1,5 (w), 823 +/- 1,5 (w), 675 +/- 1,5 (w), 603 +/- 1,5 (w), 573 +/- 1,5 (w), 549 +/- 1,5 (w), 527 +/- 1,5 (w).

Los compuestos de la fórmula (I) anterior incluyen también los profármacos de estos compuestos.

- 15 La expresión “profármacos” significa compuestos que, cuando se administran al paciente, se convierten química y/o biológicamente en el cuerpo en compuestos de fórmula (I).

En la presente descripción, las expresiones usadas tienen, a menos que se indique de otra manera, los siguientes significados:

- 20 - la expresión “alquilo (C1-C20)” denota un radical alquílico lineal o ramificado que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. Entre los radicales alquílicos C1-C20 que pueden mencionarse especialmente, de una manera no limitante, están los radicales de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, octilo, decil, dodecilo, hexadecilo y octadecilo;

- 25 - la expresión “alqueno (C1-C20)” denota un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que contiene una o más insaturaciones en forma de doble enlace. Como radicales de alqueno que contienen de 1 a 20 átomos de carbono, pueden mencionarse, de una manera no limitante, los radicales de etenilo, prop-2-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, pent-2-enilo, pent-3-enilo y pent-4-enilo;

- la expresión “alquino (C1-C20)” denota un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que contiene una o más insaturaciones en forma de triple enlace. Como radicales de alquino que contienen de 1 a 20 átomos de carbono, pueden mencionarse, de una manera no limitante, los radicales de etinilo, prop-2-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo y pent-4-inilo;

- 30 - la expresión “alcoxi” hace referencia a la expresión “alquiloxi”;

- la expresión “halógeno” hace referencia, de una manera no limitante, a flúor, cloro o bromo;

- la expresión “arilo (C6-C14)” hace referencia a un grupo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono con al menos uno de los anillos con un sistema de electrones pi conjugados, y que incluyen biarilos, que pueden estar

sustituídos opcionalmente. Se hace mención en particular a los radicales de bifenilo, fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo;

- la expresión "heteroarilo (C6-C14)" hace referencia a un heterociclo aromático de 6-14 miembros que contiene 1-4 heteroátomos, siendo los otros átomos átomos de carbono. Entre los heteroátomos, se hace mención en particular a oxígeno, azufre y nitrógeno. Entre los radicales de heteroarilo, se hace mención más particularmente a radicales de furilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, quinolilo y tiazolilo;

- la expresión "cicloalquilo (C3-C8)" hace referencia a un anillo hidrocarbonado saturado y que contiene radicales monocíclicos, bicíclicos y policíclicos, que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Se hace mención, de una manera no limitante, a radicales de ciclopropilo y ciclobutilo;

- la expresión "aril (C6-C14)alquilo (C1-C20)" hace referencia a los grupos alquilarilo correspondientes. Se hace mención en particular a grupos de bencilo y fenetilo.

Los medicamentos conforme a la invención pueden estar en forma para un uso local, ventajosamente de tipo de aceite, crema, espuma, linimento, loción, pomada, líquido, gel, leche, polvo o aerosol.

Las formas pueden comprender un vehículo de una fase, que consiste en un gel neutro de hidroxipropilcelulosa o en un gel cargado formado a partir de carboximetilcelulosa sódica. También pueden prepararse cremas, formas con un vehículo de dos fases, que comprenden una fase hidrófila dispersada en una fase lipófila.

Ventajosamente, el medicamento contiene de 0,02% a 2% en peso del derivado de triazina de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente adecuado. Estos excipientes pueden elegirse de compuestos que muestren una buena compatibilidad con estos principios activos. Son, por ejemplo, polímeros hidrosolubles de tipo de polímeros naturales, tales como polisacáridos (goma xantana, goma garrofin, pectina, etc.) o polipéptidos, derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa, o alternativamente polímeros sintéticos, poloxámeros, carbómeros, PVA o PVP.

Finalmente, está dentro de la capacidad de cualquier experto en la técnica añadir a estos medicamentos diversos excipientes de tipo codisolvente, por ejemplo etanol, glicerol, alcohol bencílico, humectantes (glicerol), auxiliares para difusión (Transcutol, urea), o agentes conservantes antibacterianos (p-hidroxibenzoato de metilo, butilo o propilo al 0,15%, tomados solos o en combinación).

En una realización particular de la invención, los derivados de triazina o sus sales farmacéuticamente aceptables se combinan con al menos otro principio activo. Este principio activo puede ser, por ejemplo, del tipo tal como un agente antibacteriano, antifúngico o antiviral, haciendo posible acelerar la cicatrización del tejido dañado e infectado, simultáneamente o en combinación con el tratamiento de la infección subyacente.

Este principio activo puede consistir también en otro agente para mejorar la cicatrización, tal como factor de crecimiento epitelial, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas, etc.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para uso tópico en un tratamiento de cicatrización, que comprende, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de derivados de triazina de fórmula general (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables, ventajosamente hidrocloreto de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina, en un vehículo adecuado. El vehículo puede ser un excipiente como se ha descrito anteriormente. Ventajosamente, la composición contiene de 0,02% a 2% en peso del derivado de triazina o de su sal farmacéuticamente aceptable.

La composición conforme a la presente invención está en una forma farmacéutica para uso local, tal como pomada, líquido, gel, leche, polvo, aerosol, aceite, crema, espuma, linimento o loción.

En una realización preferida, la composición conforme a la invención contiene al menos otro principio activo, como se ha discutido previamente.

Los derivados de triazina de fórmula general (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular el hidrocloreto de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina, mejoran de este modo la cicatrización de heridas o lesiones de cualquier tipo, que incluyen incisiones quirúrgicas, quemaduras térmicas o químicas o quemaduras causadas por irradiación, abrasiones, laceraciones, amputaciones, úlceras isquémicas o de decúbito, lesiones o úlceras en la boca, estómago o intestino o lesiones corneales, y en particular las causadas por una operación quirúrgica realizada sobre personas debilitadas o ancianas, tratadas con radioterapia o quimioterapia, o diabéticos. Este es asimismo el caso para todas las dermatosis observadas en el caso de pacientes cuya circulación cutánea es deficiente (lesiones eritematosas o vasculitis) y todas las heridas observadas en el caso de diabéticos. Las composiciones farmacéuticas y medicamentos conforme a la invención parecen beneficiosos incluso para el tratamiento de necrosis tisular posttrombótica, por ejemplo.

La frecuencia de aplicación de la formulación farmacéutica puede variar dentro de amplios intervalos (de una a varias veces diarias), en función de la naturaleza y gravedad de la herida, y también de la edad y peso de la persona.

Los siguientes ejemplos de las composiciones conforme a la invención se dan como ilustraciones no limitantes.

5 Ejemplos

Las cantidades se expresan en base de peso.

Ejemplo de formulación 1: fórmula unitaria para 100 gramos de gel:

Hidrocloreto de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina: 2 gramos

NaOH en perlas: 0,01 gramos

10 Hidroxietilcelulosa (Natrosol 250 HX): 2 gramos

Fosfato monopotásico: 0,65 g

Agua purificada: cs hasta 100 gramos

Ejemplo de formulación 2: fórmula unitaria por 150 gramos de emulsión:

Hidrocloreto de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina: 1 gramo

15 Pomada de Hydrocerin al 33% (H/L) (fase hidrófila dispersada en una fase lipófila). (Excipiente graso de Roc®, que contiene vaselina, vaselina líquida, triglicéridos, éteres de polioxietileno y ceresina): 98,80 gramos

p-Hidroxibenzoato de metilo: 0,2 gramos

Agua purificada: cs hasta 150 gramos

Resultados biológicos

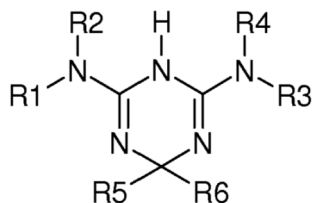
20 Se determinó la inducción, sobre ratas diabéticas (STZ), de heridas y su cuantificación sobre lomos de grupos de ratas predeterminados.

Los animales son anestesiados, usando una matriz pintada con un colorante para tatuajes. Se hace una incisión de 1,5 x 1,5 cm de profundidad en la mitad del lomo, que incluye el músculo panículo carnoso. Se analizan las heridas, con marcadores de tamaño, con una cámara digital, en el tiempo de la herida y cada tres días hasta el punto de cierre de la incisión. Se estudia la sal hidrocloreto de (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina después de aplicación tópica en diversas concentraciones y después de varios días de tratamiento.

25

REIVINDICACIONES

1. Derivados de triazina de la fórmula (I) siguiente:



en la que:

5 R1, R2, R3 y R4 se eligen independientemente de los grupos siguientes:

-H,

-alquilo (C1-C20) sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5) o cicloalquilo (C3-C8),

-alqueno (C2-C20) sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo (C1-C5) o alcoxi (C1-C5),

-alquino (C2-C20) sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo (C1-C5) o alcoxi (C1-C5),

10 -cicloalquilo (C3-C8) sustituido opcionalmente con alquilo (C1-C5) o alcoxi (C1-C5),

-heterocicloalquilo (C3-C8) con uno o más heteroátomos elegidos de N, O y S, y sustituido opcionalmente con alquilo (C1-C5) o alcoxi (C1-C5),

15 -aril (C6-C14)alquilo (C1-C20) sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

-arilo(C6-C14) sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

20 -heteroarilo (C1-C13) con uno o más heteroátomos elegidos de N, O y S, y sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

25 R1 y R2, por una parte, y R3 y R4, por otra parte, forman posiblemente con el átomo de nitrógeno un anillo de n miembros (n entre 3 y 8) que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de N, O y S, y estando sustituido posiblemente con uno o más de los grupos siguientes: amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

R5 y R6 se eligen independientemente de los grupos siguientes:

-H,

30 -alquilo (C1-C20) sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

-alqueno (C2-C20) sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

35 -alquino (C2-C20) sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

40 -cicloalquilo (C3-C8) sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,

- heterocicloalquilo (C3-C8) con uno o más heteroátomos elegidos de N, O y S, y sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,
- 5 -arilo(C6-C14) sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,
- heteroarilo (C1-C13) con uno o más heteroátomos elegidos de N, O y S, y sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,
- 10 -aril (C6-C14)alquilo (C1-C5) sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,
- 15 -R5 y R6 forman posiblemente con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de m miembros (m entre 3 y 8) que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de N, O y S, y estando sustituido posiblemente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,
- o forman posiblemente con el átomo de carbono un resto policíclico C10-C30 sustituido opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo,
- 20 R5 y R6 conjuntamente también representan posiblemente el grupo =O o =S, estando posiblemente el átomo de nitrógeno de un grupo de heterocicloalquilo o heteroarilo sustituido con un grupo de alquilo (C1-C5), cicloalquilo (C3-C8), arilo (C6-C14), aril (C6-C14)alquilo (C1-C5) o acilo (C1-C6),
- y también sus formas racémicas, tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, epímeros y mezclas, y sus sales farmacéuticamente aceptables,
- 25 para uso en un tratamiento de cicatrización.
2. Derivados de triazina para uso conforme a la reivindicación 1, en los que R5 es hidrógeno.
3. Derivados de triazina para uso conforme a las reivindicaciones 1 y 2, en los que R5 y R6 se eligen independientemente H y grupos de alquilo (C1-C20) sustituidos opcionalmente con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), ariloxi (C6-C14), aril (C6-C14)alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxilo, carboximetilo o carboxietilo.
- 30 4. Derivados de triazina para uso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que R1, R2, R3 y R4 se eligen independientemente de H y grupos de alquilo (C1-C20) sustituidos opcionalmente con halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5) o cicloalquilo (C3-C8).
5. Derivados de triazina para uso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que R1 y R2 son un grupo metílico y R3 y R4 representan un hidrógeno.
- 35 6. Derivados de triazina para uso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en un tratamiento de cicatrización de las heridas de los diabéticos.
7. Derivados de triazina para uso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque el compuesto de fórmula (I) es 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina.
- 40 8. Derivados de triazina para uso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque el compuesto de fórmula (I) es (-)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina.
9. Derivados de triazina para uso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados porque el compuesto de fórmula (I) usado es (+)-2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina.
10. Derivados de triazina para uso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que el compuesto de fórmula (I) está en forma de hidrocloreto.
- 45 11. Derivados de triazina para uso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque el medicamento está en una forma farmacéutica para uso local.
12. Derivados de triazina para uso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque el medicamento contiene de 0,02% a 2% en peso del compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente adecuado.
- 50

13. Derivados de triazina para uso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable se combina con uno o más antibióticos, antifúngicos o principios activos antivirales.
- 5 14. Una composición farmacéutica para uso tópico en un tratamiento de cicatrización, que comprende, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en un vehículo adecuado.
15. Una composición para uso conforme a la reivindicación 14, caracterizada porque contiene uno o más de otro(s) principio(s) activo(s).
- 10 16. Una composición para uso conforme a la reivindicación 14 o 15, caracterizada porque contiene de 0,02% a 2% en peso del compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.