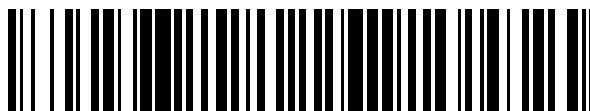


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 018**

51 Int. Cl.:

C07D 487/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.10.2014 PCT/HU2014/000097**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2016 WO16042349**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2014 E 14815420 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3194399**

54 Título: **Nuevos agentes para el tratamiento de la inflamación neurogénica y trastornos relacionados con la hiperalgesia neuropática**

30 Prioridad:

17.09.2014 HU P1400432

02.10.2014 US 201462058752 P

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

20.11.2019

73 Titular/es:

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM (100.0%)

Vasvári Pál u. 4

7622 Pécs, HU

72 Inventor/es:

SZOLCSÁNYI, JÁNOS;

PINTÉR, ERIKA;

HELYES, ZSUZSANNA;

SZÖKE, ÉVA;

WÁCZEK, FRIGYES;

ÖRFI, LÁSZLÓ;

KÉRI, GYÖRGY y

SZÜTS, TAMÁS

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 732 018 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

Nuevos agentes para el tratamiento de la inflamación neurogénica y trastornos relacionados con la hiperalgesia neuropática

5

Campo de la invención

10

15

La presente invención se refiere a derivados de 4-fenetilamino-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina de fórmula general (I) y solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, procedimientos para la fabricación de los mismos, el uso de ellos, así como composiciones farmacéuticas que contienen al menos uno de ellos como agente (s) farmacéuticamente activo (s) junto con portador, excipiente y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables, especialmente para la prevención y/o el tratamiento de la inflamación neurogénica aguda y/o la hiperalgesia neuropática. Dichos compuestos de 4-fenetilamino-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina se han identificado como nuevos fármacos candidatos para la prevención y/o el tratamiento de la inflamación neurogénica aguda y/o la hiperalgesia neuropática.

Antecedentes de la invención

20

25

La inflamación neurogénica y el dolor neuropático están mediados por el daño mecánico de los nervios sensoriales peptidérgicos (en caso de neuropatía traumática) o la activación química de los nervios sensoriales peptidérgicos (en caso de inflamación neurogénica), lo que da como resultado una activación patológica y disfunciones de los nervios sensoriales peptidérgicos. La activación y disfunción no deseadas están implicadas en la hiperalgesia grave (el umbral de un estímulo doloroso que causa un comportamiento nocifensivo disminuye notablemente) y la alodinia (un estímulo no doloroso se vuelve doloroso e induce un comportamiento nocifensivo).

30

35

40

45

50

55

60

65

La neuropatía traumática inducida por daño nervioso mecánico (por ejemplo, sufrido en accidentes, fracturas u operaciones óseas) está mediada por mecanismos complejos en los niveles de las terminaciones nerviosas periféricas y centrales en la región inervada respectiva, la asta dorsal espinal y otras regiones de cerebro relacionadas con el dolor. Las neuropatías causadas por eventos traumáticos (axonopatías inducidas por daño mecánico) afectan solo una o unas pocas estructuras anatómicas (mononeuropatía) y dan como resultado la activación patológica y disfunciones de los nervios sensoriales peptidérgicos. En estos casos, el dolor neuropático es causado por diferentes mecanismos en comparación con polineuropatías metabólicas o tóxicas, tal como la interferencia anormal entre los nervios sensoriales y simpáticos, los cambios en la expresión de diferentes canales iónicos, la marcada activación de las células gliales, etc. y la mediación de diferentes moléculas de señalización que en la neuropatía diabética (Banoliel R et al., *Oral Dis.*, 2012, 18(4):317-32; Aley KO. and Levine JD, *Neuroscience.*, 2002, 111(2):389-97). También hay diferencias en la terapia de las neuropatías diabéticas y traumáticas. Los agentes farmacoterapéuticos causales (ácido alfa lipoico, benfotiamina) que ejercen una acción basada en el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad solo están disponibles en diabéticos, pero no en neuropatías traumáticas (Miranda- Massari JR et al., *Curr Clin Pharmacol.*, 2011, 6(4):260-73). Los fármacos usados como terapia sintomática para el dolor neuropático diabético incluyen antidepresivos, anticonvulsivos, opioides y algunos otros grupos (por ejemplo, lidocaína tópica, capsaicina). Su efectividad está bien documentada por los datos basados en la evidencia clínica en las polineuropatías dolorosas (tal como la diabética) y la neuralgia postherpética, pero no en la neuropatía traumática. Adicionalmente, estos fármacos no tratan la causa del dolor neuropático y no son eficaces en una gran proporción de pacientes (Finnerup et al., *Pain.*, 2010, 150(3):573-81).

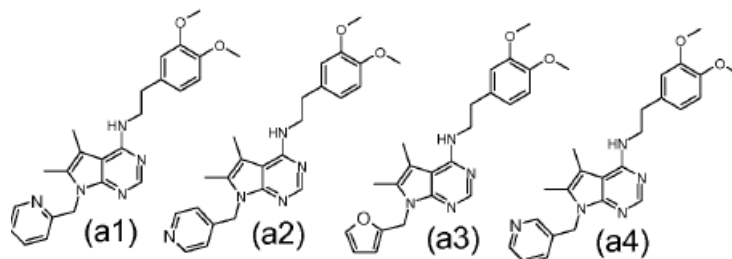
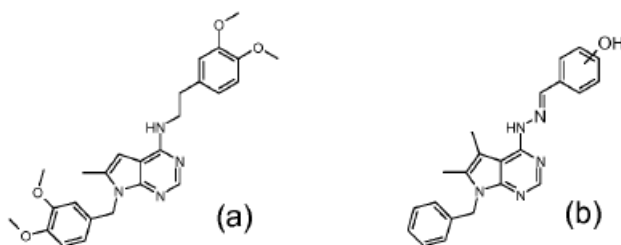
Los mecanismos de sensibilización periféricos y centrales desempeñan papeles importantes en el desarrollo del dolor crónico persistente severo inducido por daño nervioso mecánico, que no es tratado de manera efectiva por los analgésicos convencionales. Por lo tanto, el dolor neuropático traumático intensivo es un problema clínicamente desafiante, ya que los agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) inhibidores de ciclooxigenasa (COX) y opioides no son potentes en estas condiciones. Los analgésicos adyuvantes, tales como ciertos antiepilépticos y antidepresivos que actúan en el sistema nervioso central (CNS) mediante la inhibición de la vía del dolor ascendente y/o la activación de la vía inhibitoria descendente se pueden usar en algunos pacientes, pero no se pueden considerar como soluciones terapéuticas óptimas para problemas debidos a efectos secundarios agudos graves (cardiovascular, CNS) y/o toxicidad crónica.

Adicionalmente, la inflamación neurogénica (vasodilatación, extravasación de proteínas plasmáticas, activación de células inflamatorias) inducida por la estimulación de los nervios sensoriales peptidérgicos y los neuropéptidos sensoriales proinflamatorios liberados (sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina) desempeñan un papel muy importante en una variedad de diferentes enfermedades inflamatorias dolorosas agudas y crónicas (Chiu et al., *Nat. Neurosci.*, 2013, 15(8):1063-7.), aunque no es el mecanismo exclusivo. Este es un mecanismo inflamatorio básicamente diferente en comparación con los procedimientos mediados por células inmunitarias; a menudo es la etapa de inicio muy temprano, incluso en enfermedades crónicas, lo que desencadena y luego aumenta notablemente otras vías celulares. El componente inflamatorio neurogénico no es inhibido por los fármacos antiinflamatorios convencionales (inhibidores de la COX), y los glucocorticoides son moderadamente eficaces en dosis extremadamente altas en las que ejercen muchos efectos secundarios graves que limitan sus aplicaciones clínicas. Por lo tanto, es particularmente importante identificar nuevos mecanismos terapéuticos y objetivos para inhibir el dolor inflamatorio

neurogénico. Esto podría ayudar sustancialmente al tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos que proporcionan beneficios terapéuticos a largo plazo para una gran población de pacientes.

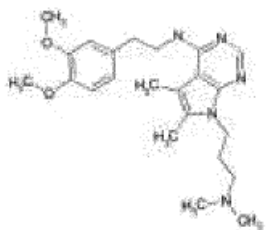
5 Las moléculas objeto de la presente invención son nuevas y se han identificado como agentes activos en los modelos de inflamación neurogénica y de hiperalgesia neuropática. Aunque el compuesto (a) tiene una estructura muy similar, se publicó como sustancia antimicótica (Chimica Therapeutica vol 6. (1971) 427-437) y se encontró totalmente inactivo en los modelos analgésicos y antiinflamatorios, que se muestran en los ejemplos de La presente invención. Este hallazgo apoya nuestra "teoría de los grupos metoxi". El dimetoxi no está permitido en la fórmula general (I) de la presente invención en fenilo R1 y el monometoxi es más tolerable en fenilo R4 en comparación con la sustitución
10 dimetoxi en el punto de vista de la actividad analgésica y antiinflamatoria.

Los derivados de N-benciliden-N'-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-hidrazina relacionados en la patente WO2005105804 tienen un efecto analgésico y antiinflamatorio. Estos agentes antiinflamatorios de fórmula (b) contienen una unidad estructural de hidrazona, controvertido para las sustancias de la presente invención, que tienen un grupo metileno-amino en la misma posición. Sorprendentemente, esta sustitución de la unidad estructural de hidrazona con metileno-amino no ha arruinado la actividad analgésica y antiinflamatoria de las sustancias de la invención.
15



20 Otros derivados de dimetoxi-4-fenetilamino-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina (a1) a (a4) se describen bajo el número de registro CAS 951981-71-8, 929850-23-7, 906261-62-9 y 903852-84-6, respectivamente. Si bien no hay información relacionada con su efecto, si los hay, estos compuestos se superponen con la fórmula general (I) (véase más abajo), por lo tanto, están excluidos del alcance reivindicado.

25 El otro derivado de dimetoxi-4-fenetilamino-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina se describe en el número de registro CAS 879578-78-6:



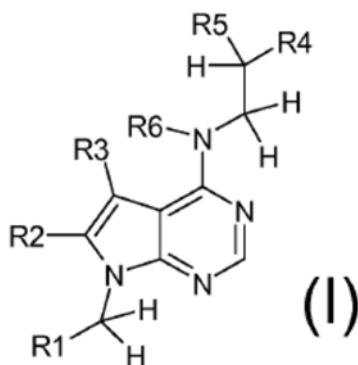
30 El documento WO 94/13676 A1 describe una fórmula general que abarca compuestos que tienen una estructura similar a la de los reivindicados, pero no hay una unidad estructural de metileno entre el N de la 7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina y el arilo (R1 en la presente fórmula general I). Los compuestos reivindicados son antagonistas del factor liberador de corticotropina y se usan para tratar enfermedades inducidas por CRF o enfermedades inflamatorias tal como la artritis,
35 el asma y las alergias. Los compuestos más cercanos posibles abarcados por el alcance no se describen mediante ejemplos, además, en los ejemplos, la unidad estructural correspondiente a nuestro R4 en la mayoría de los casos es distinto de arilo. Cuando R4 es arilo, la unidad estructural que une dicho arilo a la pirrolo-pirimidina comprende N u O. Adicionalmente; el documento no contiene ningún dato biológico que confirme el efecto farmacéutico reivindicado.

Los compuestos estructuralmente similares se describen en el documento WO 03/031447 pero están sustituidos en la posición 2 del anillo de pirrolo-pirimidina. Dichos compuestos muestran una actividad inhibitoria de la fosfodiesterasa V y se pueden usar para el tratamiento de enfermedades del sistema circulatorio coronario y para el tratamiento y/o la terapia de trastornos de potencia.

Los compuestos que tienen esqueleto de 7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina y sustituyentes diferentes de los de la presente invención como se definen a continuación se describen en el documento US 6,686,366. La invención se refiere a un compuesto eficaz en el tratamiento de enfermedades asociadas con los receptores de adenosina A3. Dichas enfermedades son trastornos respiratorios o trastornos gastrointestinales, por ejemplo, diarrea, asma, rinitis alérgica y similares. El documento describe detalladamente el papel de varios sustituyentes diferentes que están vinculados a la posición diferente del esqueleto pirrolo-pirimidina en la inhibición de dichos receptores A3 de adenosina.

Resumen de la invención

1. La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) y sus solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables:



en la que

R1 es arilo sustituido o no sustituido (preferiblemente fenilo), heteroarilo sustituido o no sustituido, RaRbN-(alquilo C1-4), donde Ra y Rb son independientemente uno de otro alquilo C1-4;

R2, R3 son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C1-4;

R4 es arilo (preferiblemente fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, -NRcRd, donde Rc y Rd son independientemente uno de otro alquilo C1-4; isoindol-1,3-diona-2-ilo, -NHCOR7, -NHSO₂R7 y -NHCONHR7; o con 1 sustituyente seleccionado del grupo de alcoxi;

R5 es hidrógeno o hidroxilo;

R6 es hidrógeno o alquilo C1-4;

R7 es alquilo C1-4, alquilo C1-4-CO-alcoxi C1-4, -NReRf, donde Re y Rf son independientemente uno de otro alquilo C1-4; o arilo (preferiblemente fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3

sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 y trifluorometilo.

2. En una realización adicional la invención se refiere a compuestos según el punto 1 anterior, en los que

R1 es fenilo, furanilo, piridinilo, tienilo o pirimidinilo sustituido o no sustituido, RaRbN-(alquilo C1-3), donde Ra y Rb son independientemente uno de otro alquilo C1-3;

R2, R3 son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C1-3;

R4 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, -NRcRd, donde Rc y Rd son independientemente uno de otro alquilo C1-3; isoindol-1,3-diona-2-ilo, -NHCOR7, -NHSO₂R7 y -NHCONHR7; o con 1 sustituyente seleccionado del grupo de alcoxi;

- R5 es hidrógeno o hidroxilo;
- 5 R6 es hidrógeno o alquilo C1-3;
- R7 es alquilo C1-3, alquilo C1-3-CO-alcoxi C1-3, -NReRf, donde Re y Rf son independientemente uno de otro alquilo C1-3; o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, alquilo C1-3, alcoxi C1-3 y trifluorometilo.
- 10 3. En una realización adicional la invención se refiere a compuestos según el punto 1 o 2 anterior, en los que
- R1 es fenilo, furanilo, piridinilo, tienilo o pirimidinilo sustituido o no sustituido, RaRbN-(alquilo C1-2), donde Ra y Rb son independientemente uno de otro alquilo C1-2;
- 15 R2, R3 son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C1-2;
- R4 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, -NRcRd, donde Rc y Rd son independientemente uno de otro alquilo C1-2; isoindol-1,3-diona-2-ilo, -NHCOR7, -NHSO₂R7 y -NHCONHR7; o con 1 sustituyente seleccionado del grupo de alcoxi;
- 20 R5 es hidrógeno o hidroxilo;
- R6 es hidrógeno o alquilo C1-2;
- 25 R7 es alquilo C1-2, alquilo C1-2-CO-alcoxi C1-2, -NReRf, donde Re y Rf son independientemente uno de otro alquilo C1-2; o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, alquilo C1-2, alcoxi C1-2 y trifluorometilo.
- 30 4. En una realización adicional la invención se refiere a compuestos según cualquiera de los puntos 1 a 3 anteriores, en los que
- R1 es fenilo, furanilo o piridinilo sustituido o no sustituido, o Me₂N-etilo;
- 35 R2, R3 son independientemente uno de otro hidrógeno o metilo;
- R4 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, -NMe₂, isoindol-1,3-diona-2-ilo, -NHCOR7, -NHSO₂R7 y -NHCONHR7; o con 1 sustituyente seleccionado del grupo de metoxi;
- 40 R5 es hidrógeno o hidroxilo;
- R6 es hidrógeno o metilo;
- 45 R7 es metilo, etilo-CO-metoxi, -NEt₂, o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, metilo, metoxi y trifluorometilo.
- 50 5. En una realización adicional la invención se refiere a compuestos según cualquiera de los puntos 1 a 4 anteriores, en los que
- R1 es fenilo o furan-2-ilo no sustituido, 3-cloro-fenilo, 5-bromo-piridina-3-ilo o Me₂N-etilo;
- 55 R2, R3 son independientemente uno de otro hidrógeno o metilo;
- R4 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, -NMe₂, isoindol-1,3-diona-2-ilo, -NHCOR7, -NHSO₂R7 y -NHCONHR7; o con 1 sustituyente seleccionado del grupo de metoxi;
- R5 es hidrógeno o hidroxilo;
- 60 R6 es hidrógeno o metilo;
- R7 es metilo, etilo-CO-metoxi, -NEt₂, o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, metilo, metoxi y trifluorometilo.
- 65 6. En una realización adicional la invención se refiere a compuestos según cualquiera de los puntos 1 a 5 anteriores, en los que R1 a R3, R5 y R6 son como se definen anteriormente y

- 5 R4 es fenilo, hidroxifenilo, aminofenilo, dimetilaminofenilo, metoxifenilo, clorofenilo, fluorofenilo, (isoindol-1,3-diona-2-ilo)-fenilo, fenilacetamida, fenil-3-(2,4-difluorofenil)-urea, fenilbenzamida, fenil-3-trifluorometilobenzamida, fenil-4-clorobenzamida, (N',N'-dietilureido)-fenilo, fenilmetanosulfonamida, (2,4-difluorobencenosulfonamidil)-fenilo, (metilsuccinamidil)-fenilo o fenil-3-(3-trifluorometilofenil)-urea.
7. En una realización adicional la invención se refiere a compuestos seleccionados del grupo de (7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-[2-(4-metoxifenil)etil]-amina (ej. 2);
- 10 [7-(3-Dimetilamino-propil)-5,6-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilo]-[2-(4-metoxifenil)etil]-amina (ej. 41);
- N-{4-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil]-fenil}-acetamida (ej. 3);
- 15 N-(4-{2-[7-(3-Dimetilamino-propil)-5,6-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]etilo}-fenil)-acetamida (ej. 51);
- (7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-[2-(3-metoxifenil)etil]-amina (ej. 40);
- 3-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil]-fenol (ej. 58);
- 20 4-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil]-fenol (ej. 4);
- (7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-[2-(3-clorofenil)etil]-amina (ej. 39);
- (7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-[2-(3-fluorofenil)etil]-amina (ej. 43);
- 25 [2-(4-Aminofenil)etil]-[7-bencil-5,6-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilo]-amina (ej. 1);
- (7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-[2-(4-dimetilaminofenil)etil]-amina (ej. 62); y
- 30 [2-(4-Aminofenil)etil]-[7-(3-dimetilamino-propil)-5,6-dimetil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilo]-amina (ej. 12).
8. La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende uno o más compuesto(s) de fórmula general (I)
- 35 en la que
- R1 es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, RaRbN-(alquilo C1-4), donde Ra y Rb son independientemente uno de otro alquilo C1-4;
- 40 R2, R3 son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C1-4;
- R4 es arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, hidroxilo, alcoxi, -NH₂, -NRcRd, donde Rc y Rd son independientemente uno de otro alquilo C1-4; isoindol-1,3-diona-2-ilo, -NHCOR7, -NHSO₂R7 y -NHCONHR7;
- 45 R5 es hidrógeno o hidroxilo;
- R6 es hidrógeno o alquilo C1-4;
- 50 R7 es alquilo C1-4, alquilo C1-4-CO-alcoxi C1-4, -NReRf, donde Re y Rf son independientemente uno de otro alquilo C1-4; o arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 y trifluorometilo;
- 55 con la condición de que R1 sea distinto de piridinilo no sustituido, furanilo o dimetoxifenilo no sustituido cuando R4 es dimetoxifenilo, R2 es metilo, R3 es hidrógeno o metilo, y R5 y R6 son hidrógeno; o uno o más compuesto(s) de fórmula general (I) según cualquiera de los puntos 1 a 7 anteriores o sus solvatos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos como ingrediente activo junto con uno o más material(es) auxiliar(es) farmacéutico(s).
- 60 9. La invención se refiere además a los compuestos de fórmula general (I)
- en la que
- 65 R1 es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, RaRbN-(alquilo C1-4), donde Ra y Rb son independientemente uno de otro alquilo C1-4;

R2, R3 son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C1-4;

R4 es arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, hidroxilo, alcoxi, -NH₂, -NRcRd, donde Rc y Rd son independientemente uno de otro alquilo C1-4; isoindol-1,3-diona-2-ilo, -NHCOR7, -NHSO₂R7 y -NHCONHR7;

R5 es hidrógeno o hidroxilo;

R6 es hidrógeno o alquilo C1-4;

R7 es alquilo C1-4, alquilo C1-4-CO-alcoxi C1-4, -NReRf, donde Re y Rf son independientemente uno de otro alquilo C1-4; o arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 y trifluorometilo;

con la condición de que R1 sea distinto de piridinilo no sustituido, furanilo o dimetoxifenilo no sustituido cuando R4 es dimetoxifenilo, R2 es metilo, R3 es hidrógeno o metilo, y R5 y R6 son hidrógeno;

o compuestos según cualquiera de los puntos 1 a 7 anteriores o la composición farmacéutica según cualquiera del punto 8 anterior para uso en el tratamiento y/o prevención de inflamación neurogénica aguda y/o hiperalgesia neuropática.

10. La invención se refiere además a los compuestos o la composición farmacéutica para uso según el punto 9 anterior, en los que la inflamación neurogénica comprende artritis reumatoide, dermatitis alérgica de contacto, psoriasis, asma y enfermedades inflamatorias del intestino.

La presente invención describe además un método para prevenir y/o tratar la inflamación, método que comprende administrar al mamífero una cantidad de al menos un compuesto de la presente invención, eficaz para prevenir y/o tratar dicha enfermedad inflamatoria.

Descripción detallada de la invención

En el contexto de esta descripción, la frase "enfermedad relacionada con inflamación neurogénica" abarca artritis reumatoide, dermatitis alérgica de contacto, psoriasis, asma y enfermedades inflamatorias del intestino. La expresión "dolor neuropático" se usa en los siguientes casos: el dolor es causado por un daño o una enfermedad que afecta el sistema somatosensorial: dolor postoperatorio, mononeuropatía traumática, hiperalgesia mecánica y térmica. El dolor neuropático se puede dividir en dolor neuropático periférico (en la infección por herpes zoster, neuropatías relacionadas con el VIH, deficiencias nutricionales y toxinas, manifestaciones remotas de tumores malignos, trastornos mediados inmunitarios y traumas físicos en el tronco nervioso) y dolor neuropático central (en lesión de la columna vertebral, esclerosis múltiple y algunos accidentes cerebrovasculares).

Como se usa en este documento, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en este documento, el término "alquilo" solo o en combinación significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene desde 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 átomo (s) de carbono o de 1 a 2 átomo (s) de carbono (esto es, grupos alquilo "C₁₋₄" o "C₁₋₃" o "C₁₋₂"), tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y t-butilo. En casos preferidos, esta frase se puede relacionar con grupos alquilo que contienen de 1 a 3 o de 1 a 2 átomo (s) de carbono (esto es, grupos alquilo "C₁₋₃" o "C₁₋₂"). En otra realización preferida, alquilo es metilo.

Como se usa en este documento, el término "alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi apropiados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi, preferiblemente metoxi. El enlace a la unidad estructural original es a través del oxígeno del éter. Si el grupo alcoxi está sustituido con halógeno, entonces se denomina grupo haloalcoxi.

Como se usa en este documento, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático mono o bicíclico, por ejemplo, fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo.

Como se usa en este documento, el término heteroarilo se refiere a un sistema de anillo aromático mono o bicíclico con 4 a 9 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomo (s) seleccionados del grupo de N, O y S, preferiblemente furan-2-ilo, piridina-2-ilo, piridina-3-ilo, piridina-4-ilo, tien-2-ilo, pirimidin-2-ilo o pirimidin-4-ilo. En una realización altamente preferida, el heteroarilo es furan-2-ilo o bromopiridina-3-ilo.

Los grupos arilo y heteroarilo sustituidos también están dentro del alcance, que contiene un sustituyente aplicado habitualmente en la química orgánica para la sustitución de grupos aromáticos y heteroaromáticos (por ejemplo, halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, opcionalmente mono o disustituido con alquilo o -SO₂-alquilo, amida, urea, acilamino, alquiltio, alquilsulfino, alquilsulfonilo y ciano). Dichos sustituyentes de grupos arilo y heteroarilo pueden estar además sustituidos con alquilo, amino opcionalmente sustituido con alquilo o arilo. Sin embargo, en el significado

de R1, el sustituyente no puede ser alcoxi. Además, en el significado de R1, se prefiere especialmente la monosustitución con halógeno.

5 En el sentido de R1, el término "RaRbN- (alquilo C1-4), en el que Ra y Rb son independientemente uno de otro alquilo C1-4" se refiere preferiblemente a un grupo $[\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n]_2\text{N}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n$, en la que n es 0, 1 o 2.

En el sentido de R2 y R3, el término "alquilo C1-4" se refiere preferiblemente a las siguientes posibilidades: metilo, etilo, propilo, isopropilo, más preferiblemente metilo. También se prefiere cuando uno de R2 y R3 significa hidrógeno o ambos son hidrógeno.

10 R4 representa preferiblemente un grupo fenilo o fenilo sustituido en el que al menos uno de los sustituyentes está en la posición para, que se selecciona entre estas posibilidades: halógeno, hidroxil alcoxi, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, isoindol-1,3-diona-2-ilo, $-\text{NHCOR}_7$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_7$, $-\text{NHCONHR}_7$.

15 R5 es hidrógeno o hidroxilo, preferiblemente hidrógeno.

R6 es hidrógeno o alquilo, preferiblemente hidrógeno o metilo, más preferiblemente hidrógeno.

20 El significado preferido de R7 se puede seleccionar entre las siguientes posibilidades: alquilo C1-3, fenilo, fenilo sustituido, alquilo C1-2-CO-alcoxi C1-2, di(alquilo C1-3)amino. Más preferiblemente, R7 es un grupo metilo o un grupo fenilo sustituido que contiene uno o dos sustituyentes del siguiente grupo: alquilo C1-3, halógeno, alcoxi C1-3 y trifluorometilo. Más preferiblemente, R7 es dimetilamino o dietilamino.

25 El término "sal" significa cualquier compuesto iónico formado entre una de las realizaciones de la presente invención y una molécula ácida o básica que puede donar o aceptar partículas iónicas a/de su socio. Las sales de aminas cuaternarias también están incluidas.

30 Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (esto es, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, para el trabajo preparatorio. Las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

35 Entre las sales de adición de ácido de ejemplo se incluyen acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforados, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecil sulfatos, etanosulfonato, fumaratos, glucoheptonatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, 2-naftalensulfonatos, nicotinas, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tales como los mencionados en este documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos), undecanoatos, y similares. Adicionalmente, se conocen ácidos que generalmente se consideran apropiados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos.

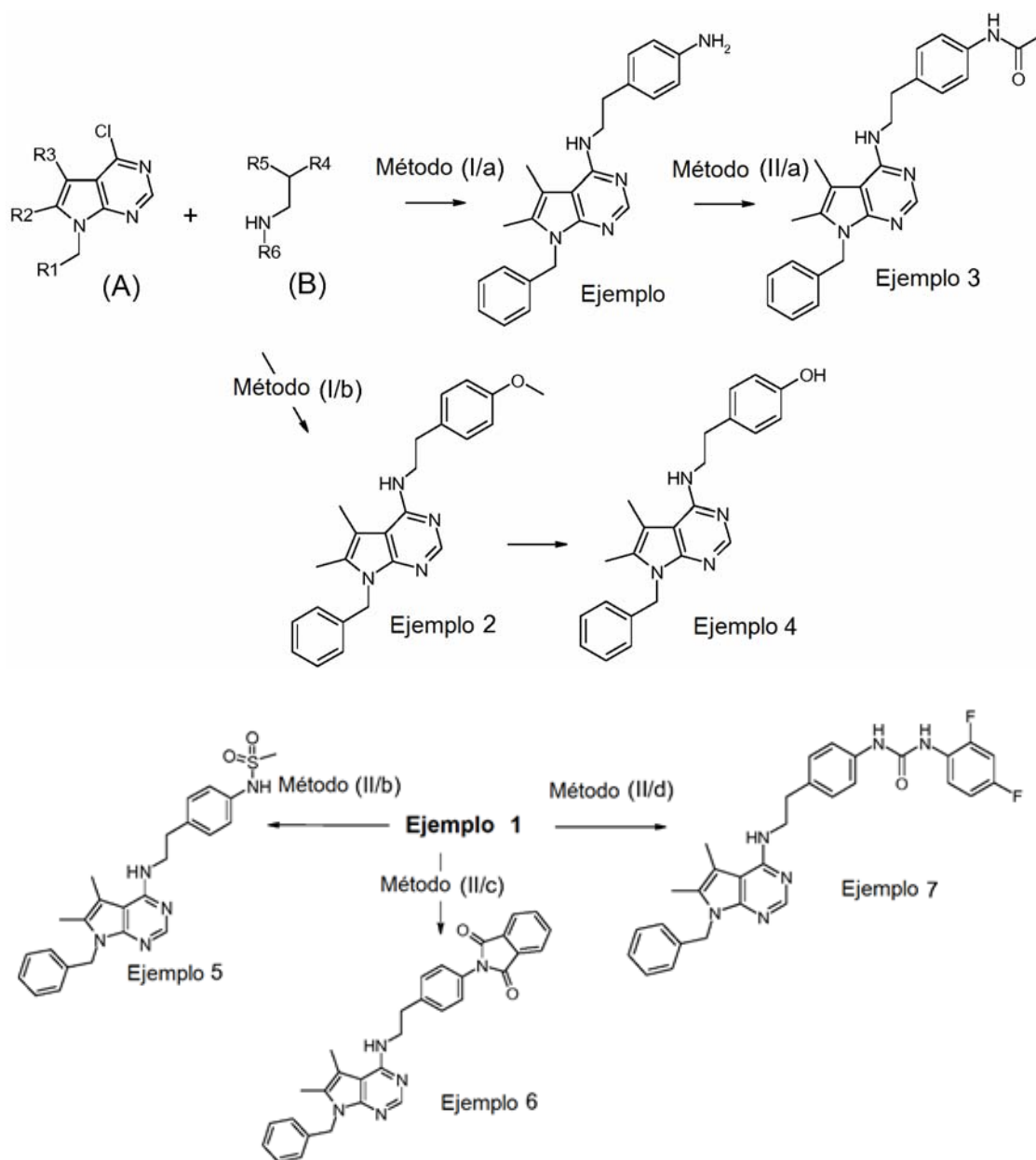
45 El término "solvato" significa un compuesto formado por la combinación de moléculas de solvente con moléculas o iones del soluto (solvatación). El soluto puede ser cualquiera de las realizaciones de la presente invención y el solvente puede ser agua (formando hidratos) o cualquier solvente orgánico.

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene como ingrediente activo uno o más compuestos de fórmula general (I) junto con uno o más material (es) auxiliar (es) farmacéutico (s) habituales. Formalmente, otro tema es el uso de los compuestos de fórmula general (I) en la preparación de tales composiciones. Los materiales auxiliares aplicables son aquellos que se aplican generalmente en la preparación de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, portadores, excipientes, diluyentes, vehículos, colorantes, agentes aromatizantes, estabilizantes, surfactantes; portadores, etc., para la preparación de composiciones de liberación sostenida, etc. Se pueden encontrar más detalles en el siguiente libro: Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, Volume 5., Chapter 25.2).

55 Materiales y métodos

Métodos generales

60 Métodos de síntesis:



Las moléculas objeto de la presente invención se sintetizaron a partir de compuestos de partida de fórmula general (A) por el método general (I) y usando materiales de partida de amina variable comercialmente disponibles (B). Con el fin de mejorar la actividad biológica, se realizó una derivación adicional con cloruros de acilo, cloruros de sulfonilo o anhídridos de ácido carbónico, usando el método general (II), en aquellos casos en que una amina [4- (2-amino-etil) - fenilamina] bifuncional había sido usada como amina de partida (B). En el punto de vista biológico, también se prefiere la desmetilación del grupo metoxi en la unidad estructural de fenetilamino por el método general (III).

La síntesis de compuestos del tipo de fórmula general (A), es decir, 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinas, es bien conocida en la literatura y la mayoría de ellos también están disponibles comercialmente:

- Pichler, Herbert; Folkers, Gerd; Roth, Hermann J.; Eger, Kurt, Liebigs Annalen der Chemie, 1986, #9 p. 1485 - 1505
- Traxler, Peter M.; Furet, Pascal; Mett, Helmut; Buchdunger, Elisabeth; Meyer, Thomas; Lydon, Nicholas, Journal of Medicinal Chemistry, 1996, vol. 39, # 12 p. 2285 - 2292
- SZOLCSANYI, Janos; ORFI, Laszlo; KERI, Gyoergy; WACZEK, Frigyes; PINTER, Erika; HELYES, Zsuzsanna; SZUeTS, Tamas; NEMETH, Jozsef, Patent: WO2005/105804 A1, 2005 ; Location in patent: Page/Page column 17; 19; 22

Método general (I/a)

El cloruro de iminoilo (A) se calienta en la mezcla (2:1) de dimetilsulfóxido y reactivo de amina (B). La mezcla de reacción se trata con agua y el producto se extrae con acetato de etilo, seguido de purificación con cromatografía en columna. Los compuestos de los ejemplos 1, 8, 9, 10, 11 y 12 se sintetizaron usando este método.

5 Método general (I/b)

Se calienta 1 equivalente de cloruro de iminoilo (A) en presencia de 2 equivalentes de reactivo de amina (B). Se añade acetato de etilo después de completar la reacción y la sal clorhidrato del exceso de reactivo de amina se elimina por filtración. Los compuestos de los ejemplos 2 y 13-43 se sintetizaron usando este método.

10

Método general (I/c)

La mezcla de 1 equivalente de cloruro de iminoilo (A) y 2 equivalentes de reactivo de amina (B) se calienta en DMSO. Una vez completada la reacción, se añade una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y este producto en bruto se recoge por filtración y se lava con agua. El producto puro se obtiene por cromatografía, aplicando la solución del producto en bruto directamente sobre la TLC preparativa.

15

Ejemplo 1

20 [2-(4-Amino-fenil)-etil]-(7-bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-amina

Se calentaron 1.5 g (5.5 mmol) de 7-bencil-4-cloro-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en la mezcla de 2.75 ml 4-(2-amino-etilo)-fenilamina y 5.5 ml de dimetilsulfóxido a 100 °C, durante 4 horas, luego se añadieron 200 ml y el producto se extrajo con 2*100 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos fusionados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60/ cloroformo:metanol=95:5). El producto cristalino se obtuvo a partir de éter dietílico (rendimiento:1.4 g (68%)).

25

Ejemplo 2

30

(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-ilo)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina

Se trataron 1.36 g (5 mmol) de 7-bencil-4-cloro-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina con 1.51 g (10 mmol) de 2-(4-metoxi-fenil)-etilamina a 100 °C, durante 2 horas, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente, luego se añadieron 100 ml de solución acuosa de ácido clorhídrico 1N y el producto precipitado se recogió por filtración. Este producto en bruto se repartió entre 200 ml de acetato de etilo y 100 ml de solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto analíticamente puro se obtuvo a partir de éter dietílico (rendimiento: 1.196 g (61%)).

35

40 Ejemplo 23

[7-(3-Cloro-bencil)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina

Se trataron 0.153 g (0.5 mmol) de 7-(3-cloro-bencil)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina con 0.25 ml de 2-(4-metoxi-fenil)-etilamina en 0.5 ml de DMSO a 100 °C, durante 2 horas, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente, luego se añadieron 100 ml de solución acuosa de ácido clorhídrico 1N y el producto precipitado se recogió por filtración. Este producto en bruto se disolvió en la mezcla de cloroformo: metanol = 1: 1 y esta solución se aplicó para la purificación en dos placas de TLC preparativas. (Merck PLC gel de sílice 60 F254, 1 mm/cloroformo: metanol = 95: 5) El producto se cristalizó en éter diisopropílico. i (rendimiento: 0.12 g (57%)).

45

50

Método general (II/a)

Se trata 1 equivalente de derivado (4-aminofenil)etilamina con 1.1 equivalentes de cloruro de acilo en piridina a temperatura ambiente. El solvente se elimina una vez completada la reacción, luego se añaden acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio al 5%. El producto puro se obtiene de la fase orgánica. Los compuestos de los ejemplos 3 y 44-53 se sintetizaron usando este método.

55

Ejemplo 3

60 4-N-{4-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenil}-acetamida

Se trataron 0.8 g (2.15 mmol) de [2-(4-amino-fenil)-etil]-(7-bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-amina con 0.186 g (2.36 mmol) de cloruro de acetilo en 4.5 ml de piridina a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche y el solvente se eliminó una vez completada la reacción, luego se añadieron 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de una solución al 5% de bicarbonato de sodio. La fase de acetato de etilo se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, luego se añadió éter diisopropílico y el producto se filtró (rendimiento: 0.505 g (56%)).

65

Método general (II/b)

5 Se trata 1 equivalente de un derivado adecuado de (4-aminofenil)etilamina con 1.1 equivalentes de cloruro de sulfonilo en piridina a temperatura ambiente. El solvente se elimina una vez completada la reacción, luego se añaden acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio al 5%. El producto puro se obtiene de la fase orgánica. Los compuestos de los ejemplos 5 y 54 y -55 se sintetizaron usando este método.

Ejemplo 5

10 N-{4-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenil}-metanosulfonamida

15 Se trataron 0.186 g (0.5 mmol) de [2-(4-amino-fenil)-etil]-(7-bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-amina con 0.04 ml (0.55 mmol) de cloruro de acetilo en 1.5 ml de piridina a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche y el solvente se eliminó una vez completada la reacción, luego se añadieron 20 ml de acetato de etilo y 10 ml de solución al 5% de bicarbonato de sodio. La fase de acetato de etilo se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, luego se añadió éter diisopropílico y el producto se filtró (rendimiento: 0.14 g (62%)).

Método general (II/c)

20 Se trata 1 equivalente de un derivado adecuado de (4-aminofenil)etilamina con 1 equivalente de anhídrido de ácido en dimetilformamida a 120 °C. Una vez completada la reacción, se añaden acetato de etilo y agua. El producto se obtiene de la fase orgánica. Los compuestos de los ejemplos 6 y 56 se sintetizaron usando este método.

Ejemplo 6

25 2-{4-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenil}-isoindol-1,3-diona

30 Se trataron 0.185 g (0.5 mmol) de [2-(4-amino-fenil)-etil]-(7-bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-amina con 0.075 g (0.5 mmol) de anhídrido ftálico en 0.5 dimetilformamida a temperatura ambiente, durante 1 hora, seguido de calentamiento a 120 °C, durante 2 horas. Después de eso, se añadieron acetato de etilo y agua y el producto en bruto se filtró y se purificó en TLC preparativa (cloroformo: metanol = 95:5). El producto puro se obtuvo cristalizado a partir de éter dietílico (rendimiento: 0.095 g (38%)).

Método general (II/d)

35 Se trata 1 equivalente de un derivado adecuado de (4-aminofenil)etilamina con 1.1 equivalentes del correspondiente reactivo de isocianato en dimetilformamida a temperatura ambiente. El producto se aísla del acetato de etilo, que se añade después de eliminar la dimetilformamida. Los ejemplos 7 y 57 se sintetizaron usando este método.

Ejemplo 7

40 1-{4-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenil}-3-(2,4-difluoro-fenil)- urea

45 Se trataron 0.185 g (0.5 mmol) de [2-(4-amino-fenil)-etil]-(7-bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-amina con 0.064 ml (0.5 mmol) de isocianato de 2,4-difluorofenilo en 1.5 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente. El solvente se eliminó después de 1 semana de agitación y se añadió acetato de etilo, y luego el producto precipitado se aisló por filtración (rendimiento: 0.05 g (20%)).

Método general (III)

50 Se trata 1 equivalente de un derivado adecuado de metoxifeniletilamina con al menos 2.5 equivalentes de tribromuro de boro en diclorometano a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añaden hielo, acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio al 5%. El producto puro se obtiene de la fase orgánica. Los ejemplos 4 y 58-61 se sintetizaron usando este método.

Ejemplo 4

60 (4-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenol

65 Se disolvieron 0.56 g (1.4 mmol) de (7-bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina en 3 ml de diclorometano y se trató con 3.6 ml de solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, luego se añadieron 50 ml de hielo, 100 ml de acetato de etilo y 10 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de 15 minutos de agitación, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto puro se obtuvo a partir de éter diisopropílico (rendimiento: 0.316 g (58%)).

Método IV

5 El derivado amino primario se disuelve en la mezcla de metanol y ácido acético glacial y se trata con paraformaldehído en presencia de cianoborohidruro. Una vez completada la reacción, se añade agua y el producto se extrae con acetato de etilo y se purifica por TLC prep.

Ejemplo 62

10 (7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirroló[2,3-d] pirimidin-4-ilo)- [2-(4-dimetilamino-fenil)-etil]-amina

15 Se disolvieron 0.371 g (1 mmol) de [2-(4-amino-fenil)-etil]-(7-bencil-5,6-dimetil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-amina en la mezcla de 4 ml de metanol, 0.1 ml de ácido acético glacial y 0.1 g de paraformaldehído, después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadieron 0.12 g de cianoborohidruro de sodio. La reacción se controló por TLC y se añadió agua después de que desapareciera el material de partida. El producto se extrajo con acetato de etilo y se purificó por TLC prep. (cloroformo: metanol = 95: 5). El producto puro se obtuvo a partir de éter dietílico (rendimiento: 0.07 g (17 %)).

Método V: preparación de sal clorhídrica de los compuestos preparados.

20 La base se disuelve en acetato de etilo puro o en la mezcla de acetato de etilo y etanol, seguido de la adición de una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano. El ácido clorhídrico se utiliza en exceso (2-5 equivalentes). El producto cristalino se recoge por filtración y se lava con acetato de etilo.

Caracterización analítica

25 Todos los compuestos preparados se caracterizaron por tres métodos analíticos independientes.

RMN

30 El análisis de ¹H-RMN 300 MHz se realizó con un aparato del tipo Bruker AVANCE-300 a 25 °C, la frecuencia exacta fue de 300.14 MHz. Generalmente se usó DMSO-d₆ como solvente, con excepciones. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (δ) con referencia a TMS (δ = 0.00 ppm).

LCMS

35 El análisis de LCMS se realizó con un cromatógrafo Waters de cromatografía líquida con un espectrómetro de masas, con los siguientes parámetros:

HPLC/MS Waters:

Detector MS: Waters SQD
Detector UV: Waters 996 DAD
Módulo de separación: Waters Alliance 2795

HPLC:

Columna: Waters XBridge C18, 50 mm x 4.6 mm, 35 μm
Solvente I: Agua/HCOOH al 0.1%
Solvente II: AcCN
Acetonitrilo: Riedel-deHaën; G Chromasolv (34998)
Agua: Mili.Q Academic
Ácido fórmico: Riedel-deHaën; extra puro (27001)
Velocidad de flujo: 2 ml/min
Inyección: 5 μg

40

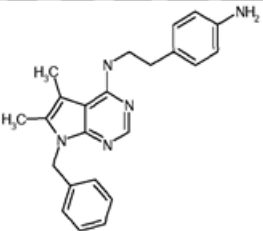
Gradiente:	Método		
	Tiempo	Solv. I	Solv. II
	0.00 min	95%	5%
	0.50 min	95%	5%
	5.50 min	5%	95%
	6.00 min	5%	95%
	6.50 min	95%	5%
	7.00 min	95%	5%

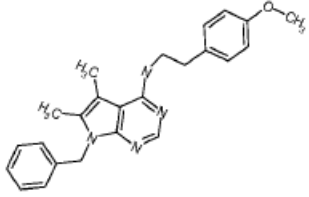
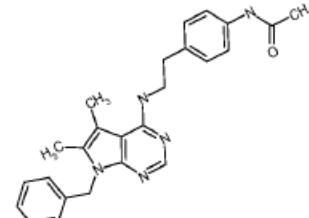
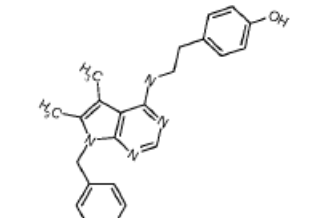
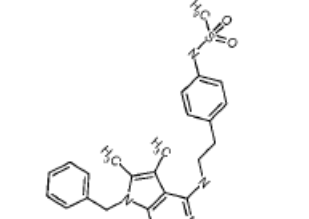
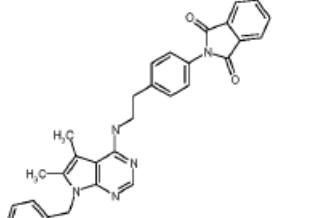
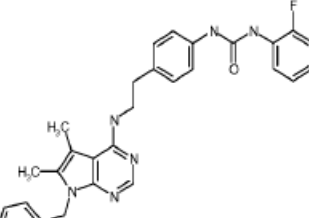
MS:

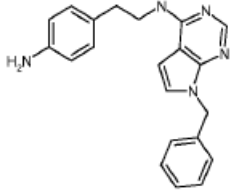
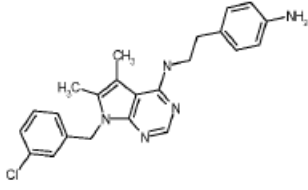
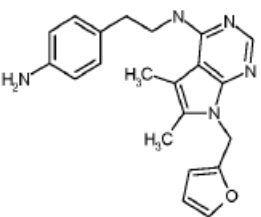
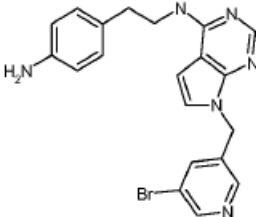
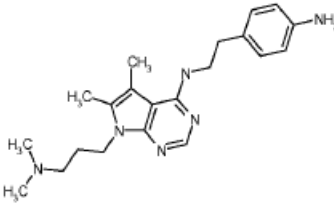
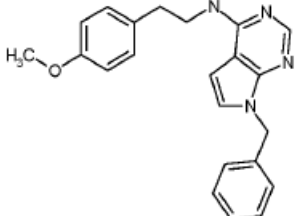
Ionización: ES⁺/ES⁻
Temperatura del bloque fuente: 110 °C

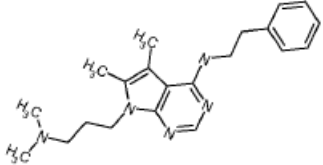
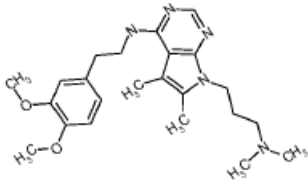
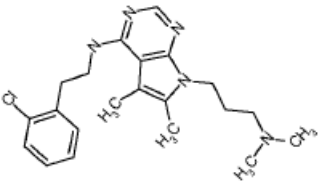
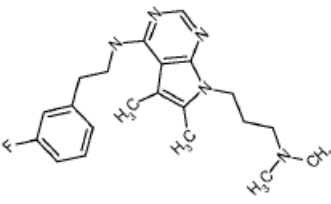
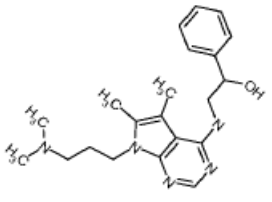
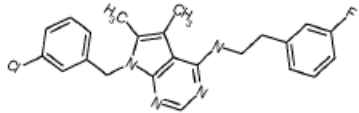
Temperatura de desolvatación: 250 °C
 Gas de desolvatación: 500 L/h
 Gas del cono: 80 L/h
 Voltaje capilar: 3000 V
 Voltaje extractor: 6 V
 Voltaje de lentes Rf: 0.1 V
 Barrido: 80 a 1000 m/z en 1 s.
 Retardo inter-barrido: 0.1 s

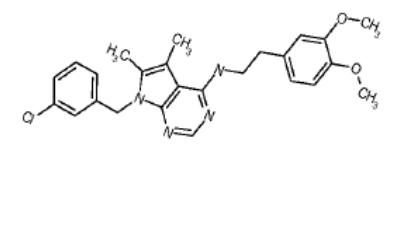
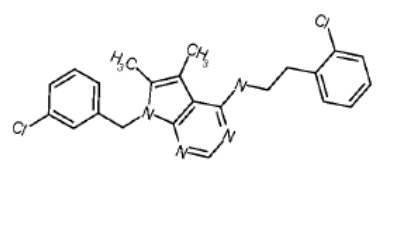
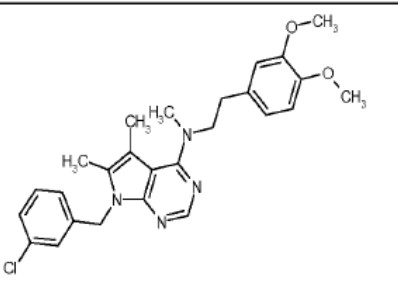
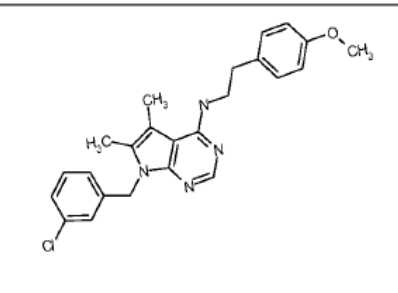
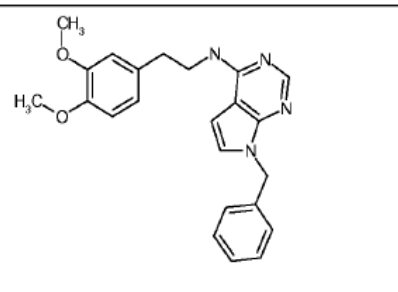
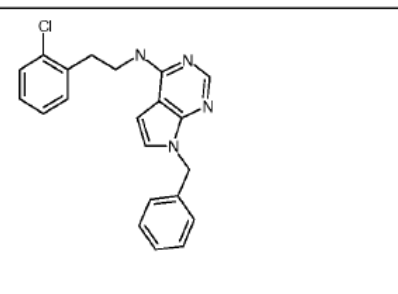
Los ejemplos 15, 20, 22, 24 y 37 se consideran ejemplos de referencia.

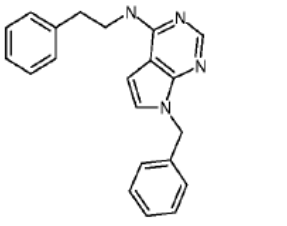
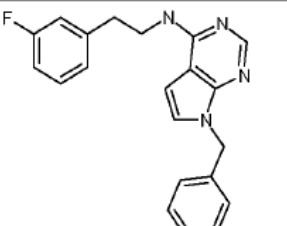
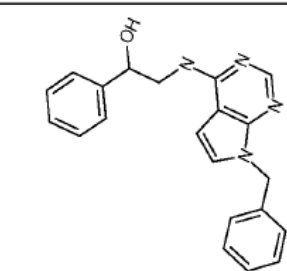
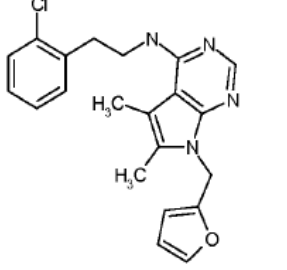
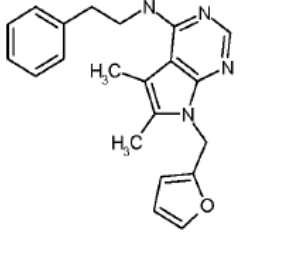
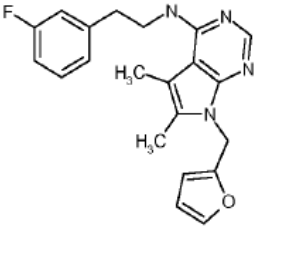
Ejem. No	Estructura	Nombre AutoNorm	Asign RMIN	Punto de fusión (°C)	Método
1		[2-(4-Amino-fenil)-etil]-(7-bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-amina	8.09(s,1H), 7.26(m,3H), 7.03(d,2H), 6.92(d,2H), 6.52(d,2H), 6.28(t,1H), 5.33(s,2H), 4.86(s,2H), 3.60(q,2H), 2.73(t,2H), 2.26(s,H), 2.13(s,3H)	150.7-151.8	Ia

2		(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina	8.27(s,1H), 8.00(bs,1H), 7.26(m,4H), 7.07(d,2H), 6.96(t,1H), 6.90(d,1H), 6.79(m,1H), 5.45(s,2H), 3.86(q,2H), 3.73(s,3H), 2.98(t,2H), 2.33(s,3H), 2.20(s,3H)	100-101.9	Ib
3		N-[4-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloamino)-etil]-fenil]-acetamida	9.83(s,1H), 8.10(s,1H), 7.51(d,2H), 7.30-7.21(m,3H), 7.18(d,2H), 7.03(d,2H), 6.35(t,1H), 5.34(s,2H), 3.68(q,2H), 2.87(t,2H), 2.27(s,3H), 2.13(s,3H), 2.02(s,3H)	186.9-187.7	IIa
4		4-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenol	9.15(bs,1H), 8.10(s,1H), 7.26(m,3H), 7.04(m,4H), 6.70(d,2H), 6.31(t,1H), 5.34(s,2H), 3.64(q,2H), 2.80(t,2H), 2.26(s,3H), 2.13(s,3H)	198-199	III
5		N-[4-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenil]-metanosulfonamida	9.59(bs,1H), 8.10(s,1H), 7.31-7.24(m,5H), 7.21(d,2H), 7.03(d,2H), 6.40(t,1H), 5.34(s,2H), 3.68(q,2H), 2.93(s,3H), 2.88(t,2H), 2.67(s,3H), 2.13(s,3H)	175.7-176.4	IIb
6		2-[4-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenil]-isoindol-1,3-diona	8.13(s,1H), 7.94(d,4H), 7.40(bs,4H), 7.27(m,3H), 7.04(m,2H), 6.50(m,1H), 5.35(s,2H), 3.75(bs,2H), 3.01(bs,2H), 2.30(s,3H), 2.14(s,3H)	219-221	IIc
7		1-[4-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea	9.2(bs,1H), 8.5(bs,1H), 8.11(s,1H), 8.09(m,1H), 7.39(d,2H), 7.31-7.17(m,6H), 7.04(bd,3H), 6.36(t,1H), 5.34(s,2H), 3.67(q,2H), 2.87(t,2H), 2.28(s,3H), 2.13(s,3H)	208-209.2	IIId

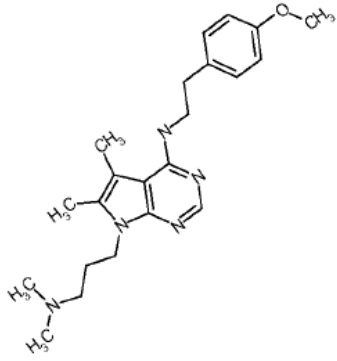
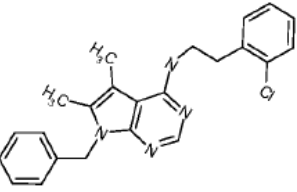
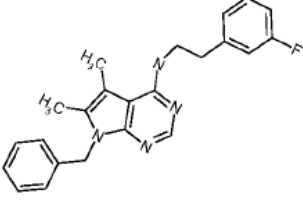
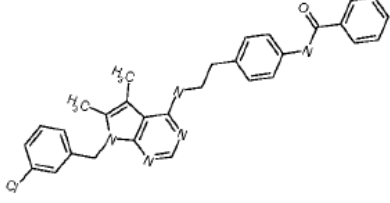
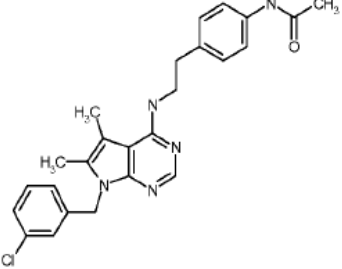
8		[2-(4-Amino-fenil)-etil]-(7-bencil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina	9.89(bs,1H), 8.34(s,1H), 7.56(bs,1H), 7.46(d,2H), 7.36-7.24(m,7H), 7.06(d,1H), 3.84(q,2H), 3.6(bs,2H), 3.02(s,2H),	>260	Ia
9		[2-(4-Amino-fenil)-etil]-(7-(3-cloro-bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-amina	8.10(s,1H), 7.31(d,1H), 7.30(s,1H), 7.10(s,1H), 6.95(d,1H), 6.92(d,2H), 6.52(d,2H), 6.29(t,1H), 5.34(s,2H), 4.84(bs,2H), 3.61(q,2H), 2.74(t,2H), 2.27(s,3H), 2.14(s,3H)		Ia
10		[2-(4-Amino-fenil)-etil]-(7-furan-2-ilmetil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-amina	8.09(s,1H), 7.53(t,1H), 6.91(d,2H), 6.51(d,2H), 6.36(dd,1H), 6.23(m,2H), 5.30(s,2H), 4.84(bs,2H), 3.82(q,2H), 2.71(t,2H), 2.26(s,3H), 2.24(s,3H)	150-151.5	Ia
11		[2-(4-Amino-fenil)-etil]-(7-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-amina	8.60(d,1H), 8.48(d,1H), 8.17(s,1H), 7.88(s,1H), 7.57(t,1H), 7.27(d,1H), 6.90(d,2H), 6.61(d,1H), 6.50(d,2H), 5.38(s,2H), 4.82(s, 2H), 3.58(q,2H), 2.72(t,2H)	158.8-160.9	Ia
12		[2-(4-Amino-fenil)-etil]-(7-(3-dimetilamino-propil)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-amina	8.06(s,1H), 6.90(d,2H), 6.51(d,2H), 6.15(t,1H), 4.80(bs,2H), 4.06(t,2H), 3.58(q,2H), 2.71(t,2H), 2.25(s,6H), 2.18(t,2H), 2.16(s,6H),	237.2-239.9	Ia, V
13		(7-Bencil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-amina	8.17(s,1H), 7.55(t,1H), 7.32-7.16(m,8H), 6.86(d,2H), 6.58(d,1H), 5.33(s,2H), 3.71(s,3H), 3.64(q,2H), 2.85(t,2H),	140-141	Ic

14		[7-(3-Dimetilamino-propil)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo]-feniletil-amina	10.84(bs,1H), 8.25(s,1H), 7.30(m,5H), 4.26(t,2H), 3.87(q,2H), 3.02(m,4H), 2.70(s,3H), 2.69(s,3H), 2.35(s,3H), 2.33(s,3H), 2.09(m,2H),	236-238	Ib, V
15		[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-[7-(3-dimetilamino-propil)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo]-amina	10.77(bs, 1H), 8.24(s, 1H), 8.02(bs, 1H), 7.05(s, 1H), 6.86(m, 3H), 4.26(m, 2H), 3.87(q, 2H), 3.72(s, 6H), 3.02(bs, 2H), 2.90(t, 2H), 2.69(s, 6H), 2.35(s, 6H), 2.10(m, 2H)	156-158.2	Ib, V
16		[2-(2-Cloro-fenil)etil]-[7-(3-dimetilamino-propil)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo]-amina	10.78(bs, 1H), 8.27(s, 1H), 7.94(bs, 1H), 7.48(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.28(m, 2H), 4.26(t, 2H), 3.91(q, 2H), 3.11(t, 2H), 3.04(bs, 2H), 2.70(s, 6H), 2.36(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.09(m, 2H)	245-248	Ic, V
17		[7-(3-Dimetilamino-propil)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo]-[2-(3-fluoro-fenil)etil]-amina	14.2 (bs, 1H), 10.74(bs, 1H), 8.26(bs, 1H), 7.34(dd, 2H), 7.26(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.05(td, 1H), 4.26(t, 2H), 3.88(q, 2H), 3.00(m, 4H), 2.70(s, 6H), 2.35(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.08(m, 2H)	239-240.2	Ib, V
18		2-[7-(3-Dimetilamino-propil)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-fenil-etanol	10.78(bs, 1H), 8.27(s, 1H), 7.85(bs, 1H), 7.50(d, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.28(t, 1H), 4.92(t, 1H), 4.27(t, 2H), 3.81(m, 2H), 3.04(bs, 2H), 2.70(s, 6H), 2.37(s, 6H), 2.10(m, 2H),	209-212.9	Ib, V
19		[7-(3-Cloro-bencil)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo]-[2-(3-fluoro-fenil)etil]-amina	8.28(s,1H), 8.03(bs,1H), 7.35(m,3H), 7.24(d,1H), 7.19-6.99(m,5H), 5.47(s,2H), 3.87(q,2H), 3.02(t,2H), 2.33(s,3H), 2.21(s,3H)	232-235	Ic

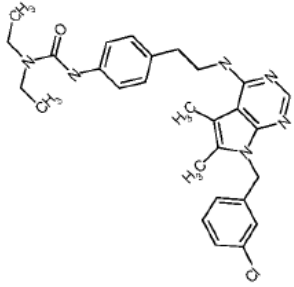
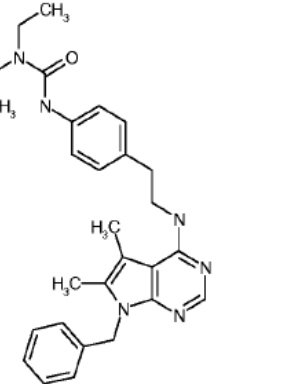
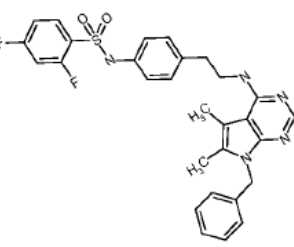
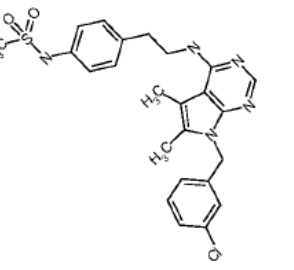
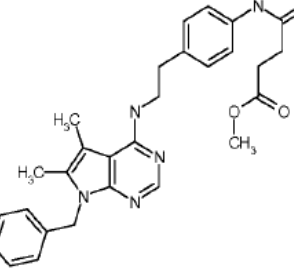
20		[7-(3- Cloro- bencil)-5,6- dimetil-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ilo]-[2- (3-4-dimetoxi-fenil)- etil]-amina	8.27(s,1H), 7.96(bs,1H), 7.35(m,2H),7.17(s,1H), 6.98(bs,2H), 6.84(m,2H), 5.46(s,2H), 3.83(q,2H), 3.72(s,3H), 3.70(s,3H), 2.91(t,2H), 2.34(s,3H), 2.20(s,3H)	118- 120	Ic
21		[7-(3- Cloro- bencil)-5,6- dimetil-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ilo]- [2-(2-cloro-fenil)- etil]-amina	8.29(s,1H), 7.98(bs,1H), 7.49(m,1H), 7.43(m,1H), 7.34(m,2H), 7.28(m,2H), 7.14(s,1H), 7.01(t,1H), 5.47(s,2H), 3.90(q,2H), 3.13(t,2H), 2.29(s,3H), 2.20(s,3H)	190- 192	Ic
22		[7-(3- Cloro- bencil)-5,6- dimetil-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ilo]-[2- (3-4-dimetoxi- fenil)-etil]-metil- amina	8.26(s,1H), 7.35(m,2H), 7.19(s,1H), 6.96(t,1H), 6.82(s,1H), 6.73(m,2H), 5.49(s,2H), 4.00(t,2H), 3.66(s,3H), 3.60(s,3H), 3.27(s,3H), 2.93(t,2H), 2.25(s,3H), 3.24(s,3H)	178- 180	Ic
23		[7-(3- Cloro- bencil)-5,6- dimetil-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ilo]- [2-(4-metoxi- fenil)-etil]-amina	8.28(s,1H), 8.02(bs,1H), 7.35(d,1H), 7.34(s,1H), 7.27(d,2H), 7.17(s,1H), 6.99(t,1H), 6.87(d,2H), 5.47(s,2H), 3.80(q,2H), 3.17(s,3H),2.91(t,2H), 2.34(s,3H), 2.21(s,3H)	214- 216	Ic
24		(7-Bencil-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ilo)- [2-(3,4-dimetoxi- fenil)-etil]-amina	9.71(bs,1H), 8.32(s,1H), 7.55(d,1H), 7.37- 7.28(m,3H), 7.23(d,2H), 7.04(d,1H), 6.98(s,1H), 6.82(m,2H), 5.45(s,2H), 3.81(q,2H), 3.70(s,6H), 2.92(t,2H),	177.3- 178.3	Ic
25		(7-Bencil-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ilo)- [2-(2-cloro- fenil)-etil]- amina	9.70(bs,1H), 8.36(s,1H), 7.53(m,2H), 7.44(m,1H), 7.36-7.23(m,7H), 7.01(d,1H), 5.46(s,2H), 3.83(q,2H), 5.46(s,2H), 3.13(t,2H)	180- 182.3	Ic

26		(7-Bencil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-fenetil-amina	9.78(bs,1H), 8.33(s,1H), 7.56(d,1H), 7.37-7.22(m,10H), 7.04(d,1H), 5.45(s,2H), 3.81(q,2H), 3.00(t,2H)	210-211.8	Ic
27		(7-Bencil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amina	8.17(s,1H), 7.59(t,1H), 7.36-7.19(m,7H), 7.10(d,2H), 7.01(m,1H), 6.58(d,1H), 5.33(s,2H), 3.70(q,2H), 2.94(t,2H)	116-117.5	Ic
29		2-(7-Bencil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-1-fenil-etanol	9.84(bs,1H), 8.34(s,1H), 7.56(d,1H), 7.50(d,2H), 7.39-7.23(m,9H), 7.12(bs,1H), 5.46(s,2H), 4.91(t,1H), 3.74(bs,2H)	195-197	Ic
31		[2-(2-Cloro-fenil)-etil]-(7-furano-2-ilmetil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-amina	8.10(s,1H), 7.53(d,1H), 7.42(m,1H), 7.34(m,1H), 7.25(m,2H), 6.43(t,1H), 6.36(dd,1H), 6.23(d,1H), 5.30(s,2H), 3.73(q,2H), 3.05(t,2H), 2.26(s,6H)	128.9-129.2	Ic
32		(7-Furano-2-ilmetil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-fenetil-amina	8.29(s,1H), 8.00(bs,1H), 7.57(s,1H), 7.36-7.21(m,5H), 6.40(m,2H), 5.45(s,2H), 3.84(q,2H), 2.97(t,2H), 2.33(s,3H), 2,31(s,3H)	221-223	Ic
33		[2-(3-Fluoro-fenil)-etil]-(7-furano-2-ilmetil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-amina	8.11(s,1H), 7.53(s,1H), 7.33(dd,1H), 7.10-6.99(m,3H), 6.37(m,2H), 6.23(d,1H), 5.30(s,2H), 3.70(q,2H), 2.94(t,2H), 2.26(s,3H), 2.25(s,3H)	89-90	Ic

35		2-(7-Furano-2-imetil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-1-fenil-etanol	8.10(s,1H), 7.53d,1H), 7.42-7.31(m,4H), 7.25(m,1H), 6.36(m,1H), 6.22(m,2H), 5.77(bs,1H), 5.31(s,2H), 4.86(t,1H), 3.77(m,1H), 3.52(m,1H), 2.27(s,3H), 2.26(s,3H)	167.5-168	Ic
36		[7-(5-Bromo-piridin-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo]-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-amina	8.60(d,1H), 8.48(s,1H), 8.18(s,1H), 7.88(s,1H), 7.68(t,1H), 7.24-7.44(m, 5H), 6.60(d,1H), 5.39(s,2H), 3.71(q,2H), 3.05(t,2H)	114-115	Ic
37		[7-(5-Bromo-piridin-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo]-[2-(3,4-dimetoksi-fenil)-etil]-amina	13.7-13.91(bs,1H), 9.69(s,1H), 8.64(d,1H), 8.51(s,1H), 8.33(s,1H), 7.95(s,1H), 7.61(s,1H), 7.04(d,1H), 6.96(s,1H), 6.83(q,1H), 5.51(s,2H), 3.78(m,2H), 3.69(s,6H), 2.91(t,2H)	119-120.4	Ic, V
38		[7-(5-Bromo-piridin-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo]-[2-(4-metoksi-fenil)-etil]-amina	8.60(d,1H), 8.48(d,1H), 8.18(s,1H), 7.88(s,1H), 7.6(t,1H), 7.28(d,1H), 7.17(d,2H), 6.85(d,2H), 6.6(d,1H), 5.39(s,2H), 3.71(s,3H), 3.64(q,2H), 2.84(t,2H)	100.4-100.7	Ic
39		(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-amina	8.29(s,1H), 8.02(bs,1H), 7.06(s,1H), 7.31(m,6H), 7.07(d,2H), 3.86(q,2H), 3.00(bs,2H), 2.50(s,3H), 2.33(s,3H)	205-207	Ic
40		(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-[2-(3-metoksi-fenil)-etil]-amina	8.28(d,1H), 7.98(bs,1H), 7.27(m,5H), 7.07(m,2H), 6.87(m,2H), 3.79(m,2H), 3.72(s,3H), 2.92(m,2H), 2.34(s,3H), 2.07(s,3H)	185-187.2	Ic

41		[7-(3-Dimetilamino-propil)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina	10.70 (br. s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (br. s, 1H), 7.26 (dm, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (dm, J = 8.5 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (q, J ~ 7.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 2.90 (t, J ~ 7.0 Hz, 2H), 2.70 (d, J ~ 3.5 Hz, 6H), 2.35 (s, 3H)	>250	Ib, V
42		(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-amina	8.29(s,1H), 7.95(bs,1H), 7.49(m,1H), 7.43(m,1H), 7.34(m,5H), 7.27(bs,2H), 5.46(s,2H), 3.90(q,2H), 3.13(t,2H), 2.29(s,3H), 2.20(s,3H)	223-227	Ic
43		(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amina	8.30(s,1H), 8.05(bs,1H), 7.38-7.18(m,6H), 7.17(d,1H), 7.14(d,2H), 5.46(s,2H), 3.86(q,2H), 3.01(t,2H), 2.32(s,3H), 2.20(s,3H)	237.6-240	Ic
44		N-(4-{2-[7-(3-Cloro-bencil)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-etil}-fenil)-benzamida	10.18(s,1H), 8.12(s,1H), 7.95(d,2H), 7.72(d,2H), 7.56(m,3H), 7.33(m,2H), 7.26(d,2H), 7.11(s,1H), 6.96(d,1H), 6.43(t,1H), 5.35(s,2H), 3.70(q,2H), 2.92(t,2H), 2.29(s,3H), 2.15(s,3H)	151-152.3	IIa
45		N-(4-{2-[7-(3-Cloro-bencil)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-etil}-fenil)-acetamida	9.85(bs,1H), 8.11(s,1H), 7.51(d,2H), 7.31(m,2H), 7.18(d,2H), 7.11(d,1H), 6.97(t,1H), 6.40(t,1H), 5.35(s,2H), 3.68(q,2H), 2.87(t,2H), 2.27(s,3H), 2.14(s,3H), 2.02(s,3H)	186.1-187.2	IIa

46		N-(4-[2-(7-Furano-2-ilmetil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenil)-acetamida	9.88(bs, 1H), 8.10(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.00(d, 2H), 7.16(d, 2H), 6.36(d, 1H), 6.33(t, 1H), 6.23(d, 1H) 5.30(s, 2H), 3.66(q, 2H), 2.85(t, 2H), 2.26(s, 3H), 2.02(s, 3H)	206.8-208.1	IIa
47		N-(4-[2-(7-Bencil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenil)-acetamida	9.84(bs,1H), 8.16(s,1H), 7.57(t,1H), 7.48(d,2H), 7.33-7.16(m 8H), 6.58(d,1H), 5.33(s,2H), 3.65(q,2H), 2.85(t,2H), 2.01(s,3H)	228-229.5	IIa
48		N-(4-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenil)-3-triflurometil-benzamida	10.42(bs, 1H), 8.29(s, 1H), 8.27(d, 1H), 8.11(s, 1H), 7.96(d, 1H), 7.78(t, 1H), 7.71(d, 2H), 7.25(m, 5H), 7.04(d, 2H), 6.40(t, 1H), 5.34(s, 2H), 3.72(q, 2H), 2.91(t, 2H), 2.29(s, 3H), 2.14(s, 3H)	110-113	IIa
49		N-(4-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenil)-4-cloro-benzamida	10.28(bs, 1H), 8.11(s, 1H), 7.98(d, 2H), 7.70(d, 2H), 7.60(d, 2H), 7.27(m, 5H), 7.03(d, 2H), 6.40(t, 1H), 5.34(s, 2H), 3.70(q, 2H), 2.91(t, 2H), 2.28(s, 3H), 2.14(s, 3H)	>270	IIa
50		N-(4-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenil)-benzamida	10.189(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.95(d, 2H), 7.71(d, 2H), 7.55(m, 3H), 7.27(m, 5H), 7.03(d, 2H), 6.3(t, 1H), 5.34(s, 2H), 3.70(q, 2H), 2.91(t, 2H), 2.29(s, 3H), 2.14(s, 3H)	180-182	IIa
51		N-(4-[2-(7-(3-Dimetilamino-propil)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenil)-acetamida	10.70(bs, 1H), 9.96(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.51(d, 2H), 7.25(d, 2H), 4.25(t, 2H), 3.82(q, 2H), 3.01(bs, 2H), 2.91(t, 2H), 2.70(s, 6H), 2.34(s, 6H), 2.07(m, 2H), 2.02(s, 3H)	132.7-133.7	IIa

52		3-(4-{2-[7-(3-Chlorobencil)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-etil}-fenil)-1,1-dietil-urea	8.11(s,1H), 8.05(s,1H), 7.40(d,2H), 7.31(m,2H), 7.31(m,3H), 7.12(d,1H), 6.38(t,1H), 5.35(s,2H), 3.67(bs,2H), 3.32(m,4H), 2.85(t,2H), 2.28(s,3H), 2.14(s,3H), 1.08(t,6H)	112.9-113.3	IIa
53		3-[4-{2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil}-fenil]-1,1-dietil-urea	8.10 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41 (dm, J = 7.5 Hz, 2H), 7.16-7.36 (ovl. m, 3H), 7.12 (dm, J = 7.5 Hz, 2H), 7.03 (dm, J = 7.0 Hz, 2H), 6.35 (t, J ~ 6 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.67 (q, J ~ 7.0 Hz, 2H), 3.31 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 2.85 (t, J ~ 7.0 Hz, 2H)	138.5-139	IIa
54		N-{4-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenil}-2,4-difluorobencensulfonamida	10.73(bs,1H), 8.07(s,1H), 7.64(bs,1H), 7.25(m,5H), 7.15(d,2H), 7.05(m,4H), 6.31(bs,1H), 5.33(s,2H), 3.61(q,2H), 2.82(t,2H), 2.20(s,3H), 2.13(s,3H)	183-185	IIb
55		N-(4-{2-[7-(3-Cloro-bencil)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenil)-metanosulfonamida	9.60(bs,1H), 8.10(s,1H), 7.31(m,2H), 7.23(d,2H), 7.16(d,2H), 7.10(s,1H), 6.96(d,1H), 6.42(t,1H), 5.35(s,2H), 3.69(q,2H), 2.93(s,2H), 2.89(t,2H), 2.27(s,3H), 2.14(s,3H)	125-129	IIb
56		Éster metílico del ácido N-{4-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenil}-succinámico	9.98(s,1H), 8.28(s,1H), 7.82(bs,1H), 7.51(d,2H), 7.26(m,5H), 7.07(d,2H), 5.46(s,2H), 3.79(m,2H), 3.59(s,3H), 2.93(m,2H), 2.33(s,3H), 2.20(s,3H)	30-131.9	Ic

57		1-{4-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea	9.00(s,1H), 8.71(s,1H), 8.11(s,1H), 8.01(s,1H), 7.53(m,2H), 7.41(d,2H), 7.31-7.18(m,6H), 7.04(d,2H), 6.37(t,1H), 5.34(s,2H), 3.69(q,2H), 2.88(t,2H), 2.28(s,3H), 2.14(s,3H)	161.9-162.9	II d
58		3-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenol	9.29(bs,1H), 8.11(s,1H), 7.28(m,3H), 7.06(m,3H), 6.68(bs,2H), 6.60(m,1H), 6.35(s,1H), 5.34(s,2H), 3.66(m,2H), 2.83(bs,2H), 2.27(s,H), 2.13(s,3H)	208.7-209.2	III
59		4-[2-(7-Furano-2-ilmetil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenol	9.15(s,1H), 8.11(s,1H), 7.53(d,1H), 7.05(d,2H), 6.69(d,2H), 6.50(bs,1H), 6.36(dd,1H), 6.24(d,1H), 5.31(s,2H), 3.62(q,2H), 2.78(t,2H), 2.26(s,3H), 2.25(s,3H)	165-167	III
60		4-[2-(7-Bencil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenol	9.59(bs,1H), 9.21(bs,1H), 7.58(d,1H), 7.36-7.23(m,5H), 7.10(d,2H), 6.98(d,1H), 6.70(d,2H), 5.46(s,2H), 3.69(q,2H), 2.87(t,2H)	199.2-200.6	III
61		4-[2-[7-(3-Clorobencil)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenol	8.10(s,1H), 7.32(m,2H), 7.10(s,1H), 7.05(d,2H), 6.95(d,1H), 6.70(d,2H), 6.36(t,1H), 5.34(s,2H), 3.64(q,2H), 2.80(t,2H), 2.27(s,3H), 2.14(s,3H)	167.7-170	III
62		(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-[2-(4-dimetilamino-fenil)-etil]-amina	8.10(s,1H), 7.25(m,3H), 7.09(d,2H), 7.03(d,2H), 6.68(d,2H), 6.29(t,1H), 5.34(s,2H), 3.64(q,2H), 2.85(s,6H), 2.80(t,2H), 2.27(s,3H), 2.13(s,3H)	95-96.6	IV

ES 2 732 018 T3

Datos de LCMS de los compuestos preparados:

Ejem. No	Fórmula	MW	LCMS%	Tiempo R	M+	M-
1	C ₂₃ H ₂₅ N ₅	371.211	97.83	2.60	372.29	
2	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O	386.211	98.41	3.44	387.36	
3	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O	413.222	100	2.97	414.33	
4	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O	372.195	99.2	3.07	373.31	
5	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₂ S	449.189	96.63	3.12,3.51	450.37	
6	C ₃₁ H ₂₇ N ₅ O ₂	501.216	94.28	3.45,3.57	502.36	
7	C ₃₀ H ₂₈ F ₂ N ₆ O	526.229	100	3.75	527.41	
8	C ₂₁ H ₂₁ N ₅	343.18	90.16	2.25,2.75	344.27	
9	C ₂₃ H ₂₄ ClN ₅	405.172	98.23	2.82	406.25	
10	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O	361.19	99.19	2.30	362.26	
11	C ₂₀ H ₁₉ BrN ₆	422.085	98.38	1.98	423.11	
12	C ₂₁ H ₃₀ N ₆	366.253	98.07	1.30, 1.42	367.39	
13	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O	358.179	98.95	3.16	359.35	
14	C ₂₁ H ₂₉ N ₅	351.242	96.38	2.19,2.44	352.35	
15	C ₂₃ H ₃₃ N ₅ O ₂	411.263	92.34	2.00	412.38	
16	C ₂₁ H ₂₈ ClN ₅	385.203	98.53	2.36	386.28	
17	C ₂₁ H ₂₈ FN ₅	369.233	96.57	2.17,2.26	370.3	
18	C ₂₁ H ₂₉ N ₅ O	367.237	98.88	1.73, 1.94	368.34	
19	C ₂₃ H ₂₂ ClFN ₄	408.152	98.41	3.80	409.28	
20	C ₂₅ H ₂₇ ClN ₄ O ₂	450.182	97.51	3.51	451.34	
21	C ₂₃ H ₂₂ Cl ₂ N ₄	424.122	97.54	3.95	425.27	
22	C ₂₆ H ₂₉ ClN ₄ O ₂	464.198	96.01	3.59	465.33	
23	C ₂₄ H ₂₅ ClN ₄ O	420.172	95.28	3.73	421.29	
24	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂	388.19	97.04	2.99	389.32	
25	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₄	362.13	95.73	3.36	363.23	
26	C ₂₁ H ₂₀ N ₄	328.169	97.77	3.20	329.27	
27	C ₂₁ H ₁₉ FN ₄	346.159	97.79	3.24	347.27	
29	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O	344.164	98.36	2.91		343.28
31	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O	380.14	98.84	3.45	381.26	
32	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O	346.179	99.03	3.29	347.29	
33	C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O	364.17	99.06	3.32	365.32	
35	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂	362.174	99.09	2.99	363.29	
36	C ₂₀ H ₁₇ BrClN ₅	441.036	97.26	3.09	442.07	
37	C ₂₂ H ₂₂ BrN ₅ O ₂	467.096	96.49	2.70	468.12	
38	C ₂₁ H ₂₀ BrN ₅ O	437.085	98.18	2.86	438.14	
39	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄	390.161	98.33	3.65		389.02
40	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O	386.211	98.54	3.41	387.36	
41	C ₂₂ H ₃₁ N ₅ O	381.253	100	2.17	382.29	
42	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄	390.161	99.03	3.60		388.96
43	C ₂₃ H ₂₃ FN ₄	374.191	97.75	3.40	374.85	
44	C ₃₀ H ₂₅ ClN ₅ O	509.198	99.23	3.73	510.39	
45	C ₂₅ H ₂₆ ClN ₅ O	447.183	100	3.24	448.32	
46	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₂	403.201	100	2.76		402.32
47	C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O	385.19	97.51	2.73, 3.06	386.32	
48	C ₃₁ H ₂₈ F ₃ N ₅ O	543.225	97.11	3.90	544.37	
49	C ₃₀ H ₂₈ ClN ₅ O	509.198	98.08	3.80		508.31
50	C ₃₀ H ₂₉ N ₅ O	475.237	94.89	3.53	476.42	
51	C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O	408.264	100	1.82		407.35

(continuación)

Ejem. No	Fórmula	MW	LCMS%	Tiempo R	M+	M-
52	C ₂₈ H ₃₃ ClN ₆ O	504.24	99.25	3.56	505.43	
53	C ₂₈ H ₃₄ N ₆ O	470.279	98.95	3.36, 3.68		469.41
54	C ₂₉ H ₂₇ F ₂ N ₅ O ₂ S	547.185	95.88	3.53	548.4	
55	C ₂₄ H ₂₆ ClN ₅ O ₂ S	483.15	98.92	3.33	484.34	
56	C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₃	485.243	99.08	3.10	486.39	
57	C ₃₁ H ₂₉ F ₃ N ₆ O	558.235	98.57	3.93		557.34
58	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O	372.195	95.82	3.07, 3.37		371.02
59	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂	362.174	93.77	2.87, 3.17		361.29
60	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O	344.164	90.75	2.83, 3.11		343.27
61	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ O	406.156	98.89	3.30		405.26
62	C ₂₅ H ₂₉ N ₅	399.242	97.44	2.79	400.35	

Breve descripción de los dibujos:

- 5 La figura 1 muestra el dibujo esquemático del sistema aislado de perfusión de tráquea.
- La figura 2 representa el dibujo esquemático que describe el protocolo experimental para el examen de la fuga de proteínas plasmáticas neurogénicas agudas en la piel de la pata de la rata.
- 10 La figura 3 representa el dibujo esquemático que describe el protocolo experimental para el examen de la hiperalgesia/alodinia inducida por incisión plantar.
- La figura 4A y B representan el efecto de los compuestos de BST en la liberación provocada eléctricamente de CGRP de tráqueas de ratas aisladas. Cada columna representa la media + s.e.m. de la concentración de CGRP (A) medida en el medio de incubación de las fracciones de 8 min preestimuladas, estimuladas y postestimuladas y los valores de liberación de péptidos absolutos (B) calculados al restar la liberación basal medida en la primera fracción preestimulada a partir de las fracciones tanto estimuladas como postestimuladas y sumando estos datos. En cada grupo para la prueba de compuestos n = 5 experimentos (5x2 tráqueas), y en el grupo de control n = 15 experimentos (15x2 tráqueas). *P <0.05, **P <0.01 (frente a los valores respectivos del experimento de control; prueba de la t de Student para comparación no pareada).
- 15 La figura 5 ilustra el efecto de los compuestos BST en la extravasación de proteínas plasmáticas inducida por aceite de mostaza al 1% en la piel de la pata trasera denervada de forma aguda de la rata. En el grupo control se aplicó el vehículo (MC) p.o. en el mismo volumen. Cada columna muestra la media ± s.e.m. de n = 8 ratas; ** <0.01, *** <0.001 frente al grupo de control tratado con vehículo (prueba t de Student para comparación no pareada).
- 25 En la figura 6, el efecto de los compuestos BST se muestra en la alodinia mecánica provocada por incisión plantar de la pata trasera de rata. La alodinia se expresa como % de cambio del umbral de sensibilidad al tacto en comparación con los valores preoperatorios. Las columnas muestran las medias + s.e.m. de n = 8 ratas en los grupos tratados con el compuesto BST, y n = 31 en el grupo tratado con solvente de metilcelulosa; * p <0.05, frente a los valores respectivos de dosis previas (prueba t de Student para comparación pareada).
- 30 La figura 7 muestra el efecto de los compuestos BST en la alodinia térmica provocada por incisión plantar de la pata trasera de rata. La alodinia por calor se expresa como una disminución de °C del umbral termnociceptivo en comparación con los valores preoperatorios. Las columnas muestran las medias + s.e.m. de n = 8 ratas en los grupos tratados con el compuesto BST, y n = 31 en el grupo tratado con solvente de metilcelulosa; * p <0.05, frente a los valores respectivos de dosis previas (prueba t de Student para comparación pareada).
- 35 La figura 8 muestra el efecto de los compuestos BST en la alodinia mecánica neuropática inducida por la ligadura del nervio ciático. La alodinia se expresa como % de cambio del umbral de sensibilidad al tacto en comparación con los valores preoperatorios. Las columnas muestran las medias + s.e.m. de n = 8 ratas en los grupos tratados con el compuesto BST, y n = 23 en el grupo tratado con solvente de metilcelulosa. Ninguno de los compuestos de prueba examinados ejerció un efecto inhibitorio significativo sobre la alodinia mecánica inducida por la ligadura nerviosa (prueba t de Student para comparación pareada).
- 40 La figura 9 muestra el efecto de los compuestos BST en la hiperalgesia mecánica provocada por incisión plantar de la pata trasera de rata. La hiperalgesia se expresa como % de cambio del umbral mecanociceptivo en comparación con los valores preoperatorios. Las columnas muestran las medias + s.e.m. de n = 8 ratas en los grupos tratados con el compuesto BST, y n = 23 en el grupo tratado con solvente de metilcelulosa; ** p <0.01, frente a los valores respectivos de dosis previas (prueba t de Student para comparación pareada).
- 45 50

Ejemplo biológico 1

Ensayo de activación de la proteína G acoplada al receptor sst₄ de somatostatina

Modelo experimental

El ensayo de unión a [³⁵S] GTPγS es un ensayo funcional que determina la activación de la proteína G inducida por agonistas y mediada por el receptor, que se basa en el aumento del intercambio de nucleótidos de guanina en las proteínas G tras la estimulación con agonistas. La interacción de un receptor acoplado a la proteína G (GPCR) con la proteína G es la primera etapa en la transducción de la señal de unión del receptor a la activación de los sistemas del segundo mensajero. Se midió el nivel de [³⁵S] -GTPγS unido a la subunidad α de las proteínas G y se determinó la eficacia de los compuestos. Los compuestos que provocaron el 200% de la unión de [³⁵S] GTPγS en concentración nanomolar se consideraron agonistas eficaces. Los compuestos examinados se añadieron al medio en concentraciones de 1 nM, 10 nM, 100 nM 1 μM y 10 μM.

Protocolo y técnica investigativa.

Se prepararon fracciones de membrana a partir de células CHO que expresan de forma estable el receptor sst₄ en solución reguladora Tris-EGTA (Tris-HCl 50 mM, EGTA 1 mM, MgCl₂ 3 mM, NaCl 100 mM, pH 7.4). Estas fracciones de membrana (~10 μg de proteína/muestra) se incubaron a 30 °C, durante 60 minutos en la misma solución reguladora Tris-EGTA que contenía [³⁵S] GTPγS (0.05 nM) y concentraciones crecientes (10⁻⁹ a 10⁻⁵ M) de los compuestos de prueba en presencia de un GDP de 30 μM en un volumen final de 500 μl. La unión no específica se determinó en presencia de GTPγS sin marcar 10 μM. La unión total se midió en ausencia de compuestos de prueba. Para calcular la unión específica, la unión no específica se restó de la unión total. La reacción se terminó filtrando las muestras a través de filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B. Usando un colector Slot Blot de 48 pocillos de Cleaver Scientific, los filtros se lavaron tres veces con solución reguladora Tris-HCl 50 mM helado (pH 7.4). Después de secar durante 60 minutos a 37 °C, se midió la radioactividad en un líquido de centelleo en un contador de centelleo Packard Tri-Carb 2800 TR. La estimulación de la proteína G inducida por el compuesto de prueba se administró como un porcentaje sobre la unión específica a [³⁵S] GTPγS observada en ausencia de agonistas.

• Resultados:

Los compuestos que evocan el 200% de la unión de [³⁵S] GTPγS en concentración nanomolar se consideran agonistas eficaces. Se encontraron 5 compuestos eficaces entre las 13 moléculas examinadas en los experimentos de activación de la proteína G. Usando una concentración de 100 nM, la activación alcanzó 245.67%, 207.67%, 210.67%, 202.67% y 194.5% en casos de BST- 1411 (ejemplo 2), BST-1412 (ejemplo 41), BST-1413 (ejemplo 3), BST-1642 (ejemplo 40), y BST-1658 (ejemplo 58), respectivamente, por lo tanto, estos compuestos se pueden considerar como agonistas eficaces del receptor sst₄.

Ejemplo biológico 2

Liberación inducida por la estimulación del campo eléctrico del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) a partir de las terminales nerviosas sensoriales de las tráqueas de rata aisladas

Modelo experimental

Las ratas se desangraron en anestesia profunda (tiopental sódico, 50 mg/kg i.p.), luego se extrajo toda la tráquea y se limpió la grasa y los tejidos conectivos adheridos. Las tráqueas de dos ratas se colocaron en el mismo baño de órganos de 1.8 ml para obtener una cantidad suficiente de péptido liberado y se perfundieron (1 ml/min) con una solución de Krebs oxigenada controlada por pH (7.2) durante 60 minutos (período de equilibrio) a una temperatura de 37 °C. Después de la interrupción del flujo, la solución se cambió tres veces durante 8 minutos para producir fracciones preestimuladas, estimuladas y postestimuladas. La estimulación del campo eléctrico (40 V, 0.1 ms, 10 Hz durante 120 s; 1200 pulsos) se realizó para provocar la liberación del neurotransmisor al comienzo del segundo período de 8 minutos. La estimulación con una amplitud de pulso de 0.1 ms activa selectivamente los canales de Na⁺ muy rápidos que solo están presentes en la membrana de las estructuras neuronales (*Birmingham and Wilson, 1963; Coburn and Tomita 1973; Szolcsányi and Barthó, 1982*), por lo tanto estimula las terminaciones nerviosas sin influir en otras células excitables en la tráquea, tales como las células musculares lisas. Por lo tanto, este sistema *in vitro* es apropiado para estudiar el mecanismo de liberación de neuropéptidos sensoriales y examinar el efecto de los compuestos que actúan directamente en las terminales nerviosas sensoriales.

Protocolo

Las tráqueas extirpadas de 80 ratas Wistar macho y 80 hembra (250-380 g) se usaron en total en esta serie de estudios, se usaron 50-50% de hembras y machos en todos los grupos experimentales. Hubo 14 grupos: 13 para los

compuestos examinados que contenían 5 experimentos realizados en paralelo en 5 sistemas de perfusión para proporcionar n = 5 datos por grupo (10 tráqueas por grupo) y un grupo de control compuesto por 3 experimentos separados realizados al principio, medio y el final del periodo total (n = 15, 30 tráqueas). Todo el conjunto de datos se obtuvo en bloques, el estudio total se realizó en 8 días experimentales durante 4 semanas (2 días a la semana, martes y miércoles; dos grupos en cada ocasión). La solución de Krebs se usó en la fracción preestimulada para determinar el flujo de salida de CGRP basal. Durante las fracciones estimuladas y postestimuladas, el medio de incubación contenía el compuesto examinado en una concentración de 500 nM.

Técnica de investigación: medición de la concentración de CGRP por radioinmunoensayo.

La concentración de CGRP se determinó a partir de muestras de 400-400 µl de las soluciones de baño de órganos mediante un método de radioinmunoensayo selectivo y sensible desarrollado en nuestros laboratorios y descrito en detalles en varios artículos anteriores (*Nemeth et al. 1998, 1999, 2006; Helyes et al., 1997, 2001, 2006; Borzsei et al., 2008*). La cantidad liberada de los péptidos se calculó como péptido fmol por mg de tejido húmedo (tráquea). El flujo de salida de CGRP absoluto inducido por EFS en cada experimento se calculó eliminando la liberación basal medida en la primera fracción (preestimulada) de la segunda y tercera fracción de 8 min y luego añadiendo estos valores. Los límites de detección del ensayo RIA fueron 0.2 fmol/tubo.

• Resultados:

En los experimentos de control, la liberación de CGRP aumentó desde 0.19 ± 0.03 fmol/mg a 0.67 ± 0.09 fmol/mg de tejido húmedo y 0.34 ± 0.04 fmol/mg de tejido húmedo, en la segunda y tercera fracciones de 8 min, respectivamente, como resultado de la estimulación del campo eléctrico. La liberación absoluta en respuesta a esta estimulación después de quitar la liberación basal de las fracciones segunda y tercera fue de 0.76 ± 0.17 fmol/mg. Adición de 500 nM de 5 de los 13 compuestos BST examinados: BST-1411 (ejemplo 2), BST-1412 (ejemplo 41), BST-1415 (ejemplo 51), BST-1642 (ejemplo 40) y BST-1701 (ejemplo 12) a las fracciones estimuladas y postestimuladas inhibieron significativamente la liberación de CGRP provocada por la estimulación en aproximadamente un 60-80%. Los mayores efectos del 79.55% y el 72,5% de las inhibiciones en la liberación absoluta se obtuvieron con BST-1415 y BST-1411, respectivamente (véanse las Fig. 4 A y B).

Ejemplo biológico 3

Inflamación neurogénica aguda inducida por el aceite de mostaza en la piel de la pata de la rata

Modelo experimental

La anestesia profunda se realizó con tiopental sódico (50 mg/kg i.p.). Ambas patas traseras de las ratas fueron denervadas agudamente (los nervios ciático y safeno se cortaron 30 minutos antes de la inducción de la inflamación) para evitar la influencia de los mecanismos reflejos. La inflamación en la piel dorsal de las patas traseras se provocó mediante la aplicación tópica de aceite de mostaza al 1% disuelto en aceite de parafina. Este compuesto activa selectivamente las fibras peptidérgicas sensibles a la capsaicina a través del canal iónico TRPA1, por lo tanto, induce una reacción inflamatoria aguda con mecanismos exclusivamente neurogénicos a través de la liberación de neuropéptidos sensoriales proinflamatorios, tales como la sustancia P y el CGRP. La extravasación de albúmina plasmática se midió mediante el método de fuga de azul de Evans (véase la figura 2). El azul de Evans (50 mg/kg) que se une a la albúmina plasmática se inyectó i.v. y se indujo inflamación neurogénica 5 min después. Las ratas fueron ejecutadas por exanguinación 20 min después de la aplicación de aceite de mostaza. El colorante extravasado en la piel de la pata se extrajo con formamida durante 72 horas a temperatura ambiente para la determinación espectrofotométrica a 620 nm. La cantidad de azul de Evans acumulado, que se correlaciona cuantitativamente con la intensidad de la extravasación de plasma, se expresó como µg de colorante/g de piel húmeda (*Helyes et al., 1997, 2001, 2006; Borzsei et al., 2008*).

Protocolo

Ciento treinta y cuatro (134) ratas Wistar de ambos sexos (70 machos y 64 hembras; 220-350 g) mantenidas en la Casa de Animales de la Universidad de Pecs en una habitación con temperatura controlada y provista de un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas, alimento estándar para ratas y el agua a voluntad se estudiaron en esta serie experimental. Se dividieron en 14 grupos experimentales: 13 para los compuestos examinados y un grupo de control tratado con vehículo, todos ellos estaban compuestos por hombres y mujeres por igual. El estudio se realizó en bloques con 10-14 ratas por ocasión; el conjunto completo de datos se obtuvo durante 14 días. El compuesto examinado suspendido en metilcelulosa (100 µg/kg; 0.2 ml/100 g de las soluciones de 50 µg/ml) se administró p.o. 60 minutos antes de la inducción de la inflamación por la mancha de aceite de mostaza. Las ratas en el grupo de control se trataron con el mismo volumen del vehículo de metilcelulosa, hubo 3-4 controles cada día experimental.

Técnica de investigación: medición de la acumulación de azul de Evans en la piel de la pata.

La extravasación de albúmina plasmática en la piel dorsal de las patas traseras se midió mediante el método de fuga de azul de Evans. El azul de Evans (50 mg/kg) que se une a la albúmina plasmática se inyectó i.v. y la inflamación neurogénica aguda se indujo 5 minutos después con un 1% de manchas de aceite de mostaza. Las ratas se desangraron 20 minutos después de la aplicación de aceite de mostaza en anestesia profunda. Se retiró la piel de las patas traseras, se midió su peso y se extrajo el colorante extravasado con formamida a temperatura ambiente, durante 72 h para la determinación fotométrica a 620 nm. La cantidad de azul de Evans acumulado, que se correlaciona cuantitativamente con la intensidad de la extravasación de plasma, se expresó como μg de colorante/g de tejido húmedo (Szolcsányi and Barthó 1981; Helyes et al., 1997, 2001, 2006).

• Resultados:

En el control, ratas tratadas con vehículo, la aplicación tópica de aceite de mostaza al 1% indujo $136.7 \pm 10.9 \mu\text{g/g}$ de tejido húmedo de acumulación de azul de Evans en la piel dorsal de la pata trasera en 20 min. Pretratamiento oral con $100 \mu\text{g/kg}$ de BST-1413 (ejemplo 3), BST-1642 (ejemplo 40), BST-1684 (ejemplo 39), BST-1686 (ejemplo 43), BST-1693 (ejemplo 1), BST-1694 (ejemplo 62), BST-1701 (ejemplo 12), inhibió significativamente esta respuesta inflamatoria neurogénica aguda en aproximadamente un 40-70%, los mayores efectos inhibitorios del 70.4% se observaron con BST-1693 (ejemplo 1) (Fig. 5).

Ejemplo biológico 4

Alodinia mecánica inducida por incisión plantar e hiperalgesia térmica (modelo de dolor postoperatorio)

Modelo experimental

Las ratas se anestesiaron con pentobarbital sódico (Euthasol, 40 mg/kg i.p.) y se realizó una incisión longitudinal de 1 cm a través de la piel, la fascia y el músculo del aspecto plantar de la pata trasera. La reducción significativa de los umbrales tanto termonociceptivos como mecanociceptivos (calor y alodinia mecánica) de la pata se desarrolla 1 día después de este procedimiento. Se ha demostrado que esta técnica es un modelo confiable para comprender los mecanismos de sensibilización periférica y central causados por la cirugía e investigar nuevas terapias para el dolor postoperatorio en humanos (Brennan et al. 1996; Furedi et al. 2009).

Protocolo

Ciento cuarenta y cinco (145) ratas Wistar hembra (150-250 g) mantenidas en la Casa de Animales de la Universidad de Pecs en una sala con control de temperatura provista de un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas, alimento estándar para ratas y agua ad libitum se usaron en esta serie experimental. Fueron llevados al laboratorio con aire acondicionado el día antes de que comenzara el experimento. A lo largo del estudio total el mismo ayudante maneja todos los animales. Se acostumbraron a las condiciones de la medición antes del estudio mediante la realización de dos mediciones de umbral de acondicionamiento, cuyos resultados no se incluyeron en el análisis final. El observador estaba ciego al tratamiento farmacológico de los animales. La sensibilidad al tacto se midió con un estesiómetro plantar dinámico (DPA) y el umbral termonociceptivo se determinó con un baño de agua a temperatura creciente (ITWB) en las mismas ratas (véase más abajo). Después del acondicionamiento, se realizaron 3 mediciones de umbrales termonociceptivos de control y uno de control en 3 días consecutivos antes de la incisión. Las ratas fueron luego anestesiadas con pentobarbital sódico y se realizó una incisión longitudinal de 1 cm a través de la piel, la fascia y el músculo del aspecto plantar de la pata trasera izquierda. Un día después de este procedimiento, se realizaron mediciones de control antes de la dosis tanto con el DPA como con el ITWB. Los compuestos de prueba se administraron p.o. y la sensibilidad al tacto después de la dosis y los umbrales termonociceptivos se midieron 60 minutos más tarde. Se usaron para el análisis las medias de las mediciones 3-3 mecanociceptivas y 2-2 termonociceptivas realizadas consecutivamente tanto en las patas lesionadas (ipsilaterales) como en las no lesionadas (contralaterales).

El compuesto examinado suspendido en metilcelulosa ($100 \mu\text{g/kg}$; 0.2 ml/100 g de las soluciones de $50 \mu\text{g/ml}$) se administró p.o. 60 min antes de las medidas. Las ratas en el grupo de control se trataron con el mismo volumen del vehículo de metilcelulosa. Hubo 8 ratas en todos los 13 grupos de prueba. Se usaron grupos de control separados tratados con solvente para cada bloque experimental ($n = 2-5$), pero solo se usó un grupo de control contraído ($n = 31$) para el análisis estadístico después de completar el estudio.

Técnicas de investigación

a) La sensibilidad al tacto de la superficie plantar de la pata se midió con el estesiómetro dinámico plantar Ugo Basile (DPA; 37400, Comerio, Italia), que es un dispositivo electrónico de von Frey. Las ratas se mueven libremente en uno de los dos compartimentos del recinto posicionado en la superficie de la malla metálica. Después de la aclimatación después de la interrupción del comportamiento exploratorio, el operador coloca la unidad del estimulador táctil debajo de la pata del animal, usando el espejo en ángulo ajustable para colocar el filamento debajo del área objetivo de la pata. Después de presionar la tecla de "inicio", un actuador electrodinámico de diseño patentado levanta un filamento de metal recto, que toca la superficie plantar y comienza a ejercer una fuerza ascendente creciente a una

tasa de aplicación predeterminada hasta una señal de parada (cuando el animal retira la pata) se alcanza. El umbral de retirada de la pata se muestra numéricamente en gramos en la pantalla digital (Helyes et al. 2004). Dado que este estímulo táctil no es doloroso en la pata intacta, su disminución después de la incisión expresada en porcentaje en comparación con los valores de control preoperatorios se considera que es alodinia mecánica.

b) El umbral termonociceptivo de la pata se determinó con un baño de agua a temperatura creciente desarrollado y validado en nuestros laboratorios en cooperación con Experimentia Ltd. (Budapest, Hungría). El equipo es apropiado para la determinación del umbral de calor nocivo del comportamiento de ratas definido como la temperatura más baja a la que el animal retira su pata trasera sumergida en el baño de agua. El equipo consiste en un recipiente lleno de agua del grifo y una unidad de control. El recipiente de plástico cilíndrico (120 mm de diámetro interior, 140 mm de altura) está equipado con una unidad de calefacción incorporada en su parte inferior que proporciona un aumento homogéneo y rápido de la temperatura del agua. La unidad de control tiene una temperatura de inicio de 30 °C, una tasa de calentamiento y una pantalla que muestra continuamente la temperatura real del baño medida por un termopar en la posición media a 35 mm por debajo del nivel del agua. El calentamiento se puede interrumpir con un interruptor de pie y la temperatura del baño correspondiente permanece en la pantalla para ser registrada. Después de cada medición, el baño de agua se enfría nuevamente a la temperatura inicial bombeando agua fría en el recipiente controlado por un mecanismo de retroalimentación, mientras que el exceso de agua se drena a través de un vertedero (Bölcskei et al. 2007). Se empleó una temperatura inicial de 30 °C y una velocidad de calentamiento de 24 °C/min y la temperatura de corte se ajustó a 53 °C. Las ratas se sujetaron ligeramente y se mantuvieron en posición vertical sobre el baño de agua, permitiendo el movimiento libre de las patas traseras. Una de las patas traseras se sumergió en el agua y el proceso de calentamiento se inició después. En el momento en que el animal retiró su pata, el interruptor de pie detuvo de inmediato el calentamiento y se registró la temperatura correspondiente como el umbral de calor nocivo de la pata examinada. Se realizaron dos mediciones de umbral de control separadas por un intervalo de 30 minutos para la misma pata de cada animal y se usó la media de los dos valores para el análisis. La caída significativa del umbral termonociceptivo después de la incisión se considera alodinia por calor (véase la figura 3).

• Resultados:

La incisión plantar provocó una alodinia mecánica del 27.43-41.97%, que se redujo significativamente por dos compuestos BST (BST1415 (ejemplo 51) y BST1658 (ejemplo 58)). BST1415 (ejemplo 51) causó un 63%, BST1658 (ejemplo 58) provocó una disminución del 64.7% de la alodinia mecánica medida por estesiometría plantar dinámica (Fig. 4). La incisión plantar también provocó una disminución de 6-8 °C del umbral de calor, efecto que fue inhibido significativamente por BST-1413. Este compuesto tuvo una efectividad del 18.2% (Fig. 6 y 7).

Ejemplo biológico 5

Hiperalgnesia mecánica neuropática y alodinia inducida por ligadura parcial fuerte del nervio ciático (modelo de mononeuropatía traumática)

Modelo experimental (operación Seltzer)

Se anestesiaron ratas Wistar con pentobarbital sódico (Euthasol, 50 mg/kg i.p.). El nervio ciático común se expuso unilateralmente en el lado derecho alto en el muslo y 1/3-1/2 del tronco del nervio se separó cuidadosamente y se ligó fuertemente usando una sutura de seda siliconada (Ethicone 9-0). Luego se cerró la herida y se dejó que los animales sobrevivieran durante 7 días (Seltzer et al., 1990). Durante este período, se desarrollaron signos de dolor espontáneo (mantener las piernas en posición elevada), y alodinia hiperalgnesia mecánica.

El umbral mecanociceptivo de las patas traseras se midió con analgesimetría (prueba de Randall-Sellitto) y sensibilidad al tacto de la superficie plantar con estesiometría plantar dinámica en los mismos animales. La hiperalgnesia (disminución del umbral mecanociceptivo) y la alodinia (disminución de la sensibilidad al tacto) se expresaron en % en comparación con los valores de control iniciales previos a la operación. La reducción significativa de los umbrales mecanociceptivos, así como los umbrales de sensibilidad al tacto se desarrollaron 7 días después de la cirugía (Szolcsanyi et al. 2003; Sandor et al. 2006).

Protocolo

Se usaron ciento veintisiete (127) ratas Wistar de ambos sexos (50 machos y 77 hembras; 180-350 g) en los experimentos, se mantuvieron en la Casa de Animales de la Universidad de Pecs en una habitación con temperatura controlada. y provista de un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas, alimento estándar para ratas y el agua a voluntad se estudiaron en esta serie experimental. Se dividieron en 14 grupos experimentales: 13 para los compuestos examinados y un grupo de control tratado con vehículo, todos ellos estaban compuestos por hombres y mujeres por igual. Los animales fueron llevados al laboratorio con aire acondicionado el día antes de que comenzara el estudio. A lo largo de todos los experimentos, el mismo asistente manejó a todos los animales y se acostumbraron a las condiciones de la medición mediante la realización de dos mediciones de acondicionamiento, cuyos resultados no se incluyeron en el análisis final. El observador estaba ciego al tratamiento farmacológico de los animales. Tres mediciones de umbral de control se realizaron en tres días consecutivos antes de la ligadura del nervio. Siete días

después de la cirugía, las medidas de control antes de la dosis se realizaron primero con el DPA y luego con el analgesímetro. Los compuestos de prueba se administraron p.o. y las mediciones de umbral posteriores a la dosis con ambas unidades de equipo se realizaron 60 minutos más tarde. Se ejecutaron tres mediciones consecutivas en ambas patas y las medias de estos valores de 3-3 se usaron para el análisis.

5 Los compuestos examinados suspendidos en metilcelulosa (100 µg/kg; 0.2 ml/100 g de las soluciones de 50 µg/ml) se administraron p.o. Las ratas en el grupo de control se trataron con el mismo volumen del vehículo. Hubo 8 ratas en todos los grupos de compuestos de prueba. Se investigaron ratas de control tratadas con solvente en cada bloque experimental (n = 2-8), pero solo se usó un grupo de control contraído (n = 23) para las estadísticas. La alodinia (DPA) y la hiperalgesia (Randall-Sellitto) se expresaron en valores en % comparados con los valores respectivos antes del tratamiento farmacológico en el mismo día.

Técnicas de investigación

15 a) La sensibilidad al tacto de la superficie plantar de la pata se midió con el estesiometro plantar dinámico Ugo Basile (37400, Comerio, Italia), como se describió anteriormente. Dado que este estímulo no es doloroso en la pata de rata intacta, su disminución después de la cirugía se considera que es alodinia mecánica.

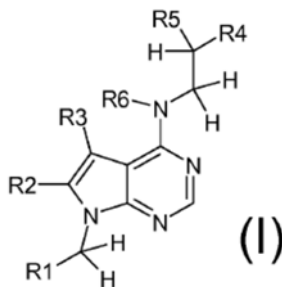
20 b) Los umbrales mecanociceptivos de la pata trasera se midieron con el analgesímetro Ugo Basile (7210, Comerio, Italia; prueba de Randall-Sellitto). Se aplicó una presión continuamente creciente sobre la pata de ratas conscientes con un empujador de plástico en forma de cono. La fuerza de umbral que provocó la extracción se leyó en una escala analógica calibrada en gramos. Esta presión es ligeramente dolorosa en la pata de rata intacta, por lo tanto, su disminución después de la ligadura del nervio se denomina hiperalgesia mecánica según la terminología de la asociación internacional para el estudio del dolor.

25 Resultados:

30 La ligadura parcial del nervio ciático (operación de Seltzer) provocó un 34.91-45.79% de alodinia mecánica medida por estesiometría plantar dinámica, que no se alteró significativamente por ninguno de los compuestos BST examinados (Fig. 8). Esta operación también ejerció 24.25-37.36% de hiperalgesia mecánica medida por analgesimetría (prueba de Randall-Sellitto) y, a pesar de que la alodinia, se redujo significativamente en BST-1659 (ejemplo 4) y BST-1684 (ejemplo 39) en un 46% y 31 %, respectivamente (la figura 9).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I) y sus solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables:



5

en la que

10 R1 es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, RaRbN-(alquilo C1-4), donde Ra y Rb son independientemente uno de otro alquilo C1-4;

R2, R3 son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C1-4;

15 R4 es arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, -NRcRd, donde Rc y Rd son independientemente uno de otro alquilo C1-4; isoindol-1,3-diona-2-ilo, -NHCOR7, -NHSO₂R7 y -NHCONHR7; o con 1 sustituyente seleccionado del grupo de alcoxi;

R5 es hidrógeno o hidroxilo;

20 R6 es hidrógeno o alquilo C1-4;

R7 es alquilo C1-4, alquilo C1-4-CO-alcoxi C1-4, -NReRf, donde Re y Rf son independientemente uno de otro alquilo C1-4; o arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 y trifluorometilo.

25

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

30 R1 es fenilo, furanilo, piridinilo, tienilo o pirimidinilo sustituido o no sustituido, RaRbN-(alquilo C1-3), donde Ra y Rb son independientemente uno de otro alquilo C1-3;

R2, R3 son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C1-3;

35 R4 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, -NRcRd, donde Rc y Rd son independientemente uno de otro alquilo C1-3; isoindol-1,3-diona-2-ilo, -NHCOR7, -NHSO₂R7 y -NHCONHR7; o con 1 sustituyente seleccionado del grupo de alcoxi;

R5 es hidrógeno o hidroxilo;

40 R6 es hidrógeno o alquilo C1-3;

R7 es alquilo C1-3, alquilo C1-3-CO-alcoxi C1-3, -NReRf, donde Re y Rf son independientemente uno de otro alquilo C1-3; o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, alquilo C1-3, alcoxi C1-3 y trifluorometilo.

45 3. Compuestos según las reivindicaciones 1 o 2, en los que

R1 es fenilo, furanilo, piridinilo, tienilo o pirimidinilo sustituido o no sustituido, RaRbN-(alquilo C1-2), donde Ra y Rb son independientemente uno de otro alquilo C1-2;

50 R2, R3 son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C1-2;

R4 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, -NRcRd, donde Rc y Rd son independientemente uno de otro alquilo C1-2; isoindol-1,3-diona-2-ilo, -NHCOR7, -NHSO₂R7 y -NHCONHR7; o con 1 sustituyente seleccionado del grupo de alcoxi;

55

R5 es hidrógeno o hidroxilo;

R6 es hidrógeno o alquilo C1-2;

5 R7 es alquilo C1-2, alquilo C1-2-CO-alcoxi C1-2, -NReRf, donde Re y Rf son independientemente uno de otro alquilo C1-2; o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, alquilo C1-2, alcoxi C1-2 y trifluorometilo.

4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que

10 R1 es fenilo, furanilo o piridinilo sustituido o no sustituido, o Me₂N-etilo;

R2, R3 son independientemente uno de otro hidrógeno o metilo;

15 R4 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, -NMe₂, isoindol-1,3-diona-2-ilo, -NHCOR₇, -NH₂SO₂R₇ y -NHCONHR₇; o con 1 sustituyente seleccionado del grupo de metoxi;

R5 es hidrógeno o hidroxilo;

20 R6 es hidrógeno o metilo;

R7 es metilo, etilo-CO-metoxi, -NEt₂, o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, metilo, metoxi y trifluorometilo.

25 5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que

R1 es fenilo o furan-2-ilo no sustituido, 3-cloro-fenilo, 5-bromo-piridina-3-ilo o Me₂N-etilo;

30 R2, R3 son independientemente uno de otro hidrógeno o metilo;

R4 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, -NMe₂, isoindol-1,3-diona-2-ilo, -NHCOR₇, -NH₂SO₂R₇ y -NHCONHR₇; o con 1 sustituyente seleccionado del grupo de metoxi;

35 R5 es hidrógeno o hidroxilo;

R6 es hidrógeno o metilo;

40 R7 es metilo, etilo-CO-metoxi, -NEt₂, o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, metilo, metoxi y trifluorometilo.

6. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que R1 a R3, R5 y R6 son como se definen anteriormente y

45 R4 es fenilo, hidroxil-fenilo, amino-fenilo, dimetilamino-fenilo, metoxi-fenilo, cloro-fenilo, fluoro-fenilo, (isoindol-1,3-diona-2-ilo)-fenilo, fenil-acetamida, fenil-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea, fenil-benzamida, fenil-3-trifluorometilo-benzamida, fenil-4-cloro-benzamida, (N',N'-dietil-ureido)-fenilo, fenilmetanosulfonamida, (2,4-difluoro-bencenosulfonamidil)-fenilo, (metilsuccinamidil)-fenilo o fenil-3-(3-trifluorometilo-fenil)-urea.

50 7. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionado del grupo de

(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;

55 [7-(3-Dimetilamino-propil)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;

N-{4-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenil}-acetamida;

N-(4-{2-[7-(3-Dimetilamino-propil)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-etilo}-fenil)-acetamida;

60 (7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-amina;

3-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenol;

4-[2-(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenol;

65 (7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-amina;

(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amina;

[2-(4-Amino-fenil)-etil]-(7-bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-amina;

(7-Bencil-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo)-[2-(4-dimetilamino-fenil)-etil]-amina; y

[2-(4-Amino-fenil)-etil]-[7-(3-dimetilamino-propil)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo]-amina.

8. Composición farmacéutica que comprende uno o más compuesto(s) de fórmula general (I) en la que

R1 es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, RaRbN-(alquilo C1-4), donde Ra y Rb son independientemente uno de otro alquilo C1-4;

R2, R3 son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C1-4;

R4 es arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, hidroxilo, alcoxi, -NH₂, -NRcRd, donde Rc y Rd son independientemente uno de otro alquilo C1-4; isoindol-1,3-diona-2-ilo, -NHCOR7, -NHSO₂R7 y -NHCONHR7;

R5 es hidrógeno o hidroxilo;

R6 es hidrógeno o alquilo C1-4;

R7 es alquilo C1-4, alquilo C1-4-CO-alcoxi C1-4, -NReRf, donde Re y Rf son independientemente uno de otro alquilo C1-4; o arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 y trifluorometilo;

con la condición de que R1 sea distinto de piridinilo no sustituido, furanilo o dimetoxifenilo no sustituido cuando R4 es dimetoxifenilo, R2 es metilo, R3 es hidrógeno o metilo, y R5 y R6 son hidrógeno;

o uno o más compuesto(s) de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o sus solvatos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos como ingrediente activo junto con uno o más material (es) auxiliar (es) farmacéutico (s).

9. Compuestos de fórmula general (I)

en la que

R1 es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, RaRbN-(alquilo C1-4), donde Ra y Rb son independientemente uno de otro alquilo C1-4;

R2, R3 son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C1-4;

R4 es arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, hidroxilo, alcoxi, -NH₂, -NRcRd, donde Rc y Rd son independientemente uno de otro alquilo C1-4; isoindol-1,3-diona-2-ilo, -NHCOR7, -NHSO₂R7 y -NHCONHR7;

R5 es hidrógeno o hidroxilo;

R6 es hidrógeno o alquilo C1-4;

R7 es alquilo C1-4, alquilo C1-4-CO-alcoxi C1-4, -NReRf, donde Re y Rf son independientemente uno de otro alquilo C1-4; o arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente entre sí del grupo de halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 y trifluorometilo;

con la condición de que R1 sea distinto de piridinilo no sustituido, furanilo o dimetoxifenilo no sustituido cuando R4 es dimetoxifenilo, R2 es metilo, R3 es hidrógeno o metilo, y R5 y R6 son hidrógeno;

o los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la composición farmacéutica según la reivindicación 8 para uso en el tratamiento y/o prevención de inflamación neurogénica aguda y/o hiperalgesia neuropática.

10. Compuestos o la composición farmacéutica para uso según la reivindicación 9, en los que la inflamación neurogénica comprende artritis reumatoide, dermatitis alérgica de contacto, psoriasis, asma y enfermedades inflamatorias del intestino.

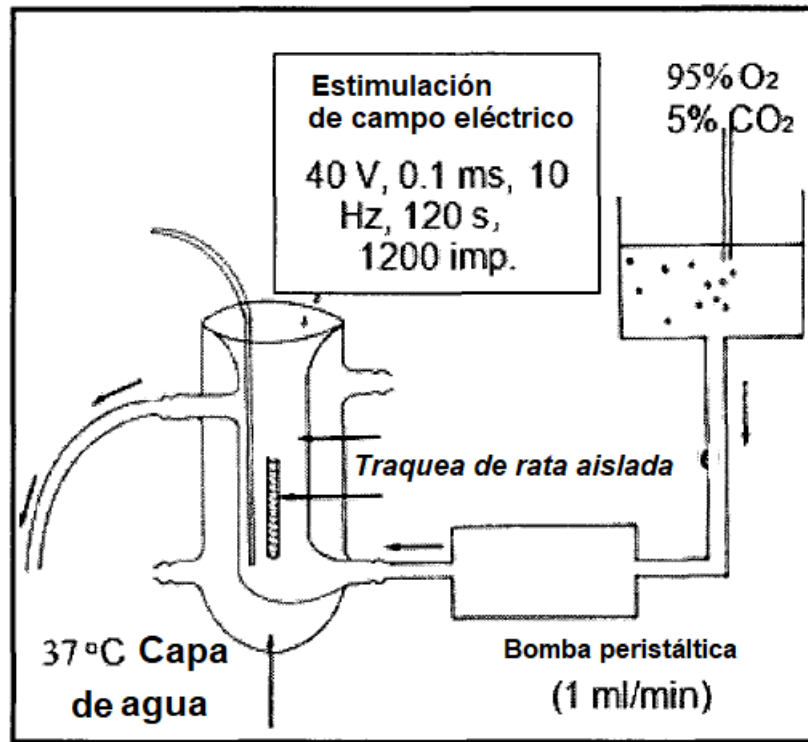


Figura 1

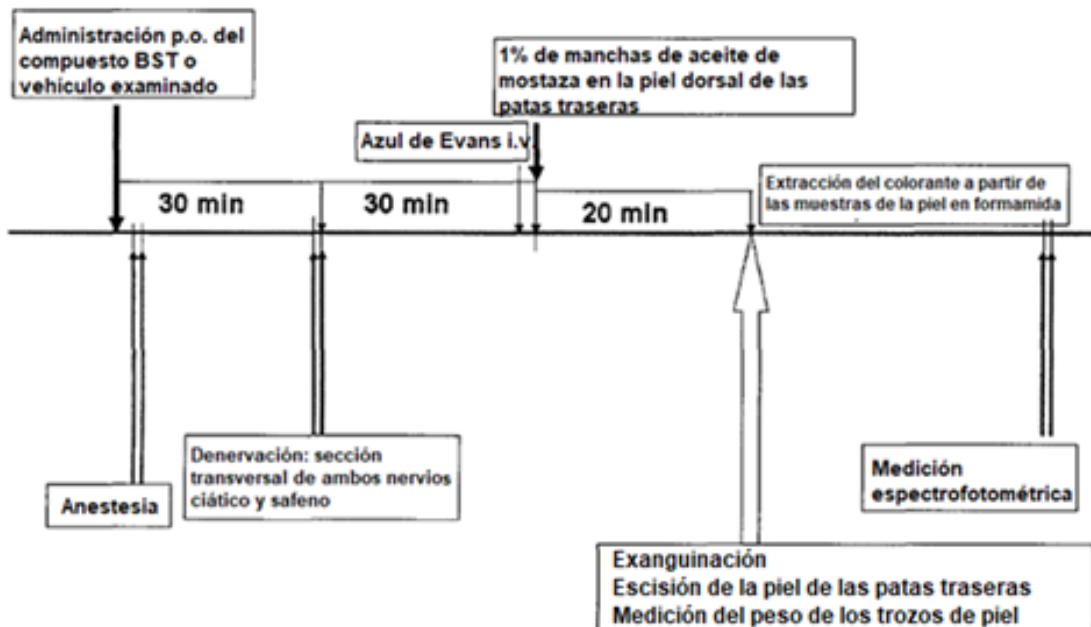


Figura 2

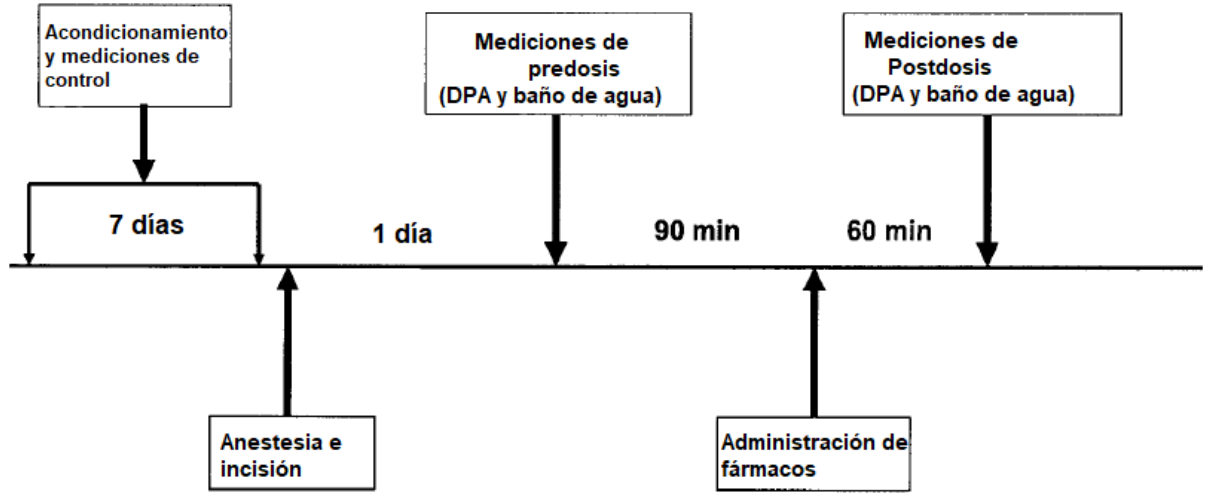


Figura 3

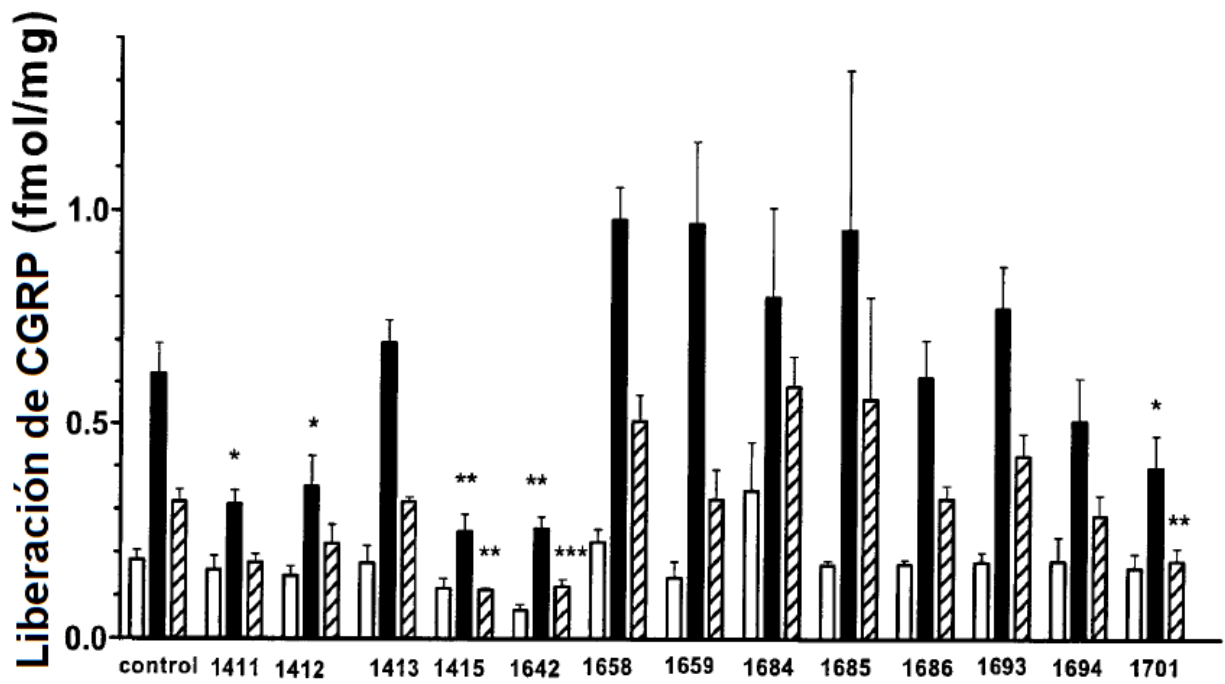


Figura 4A

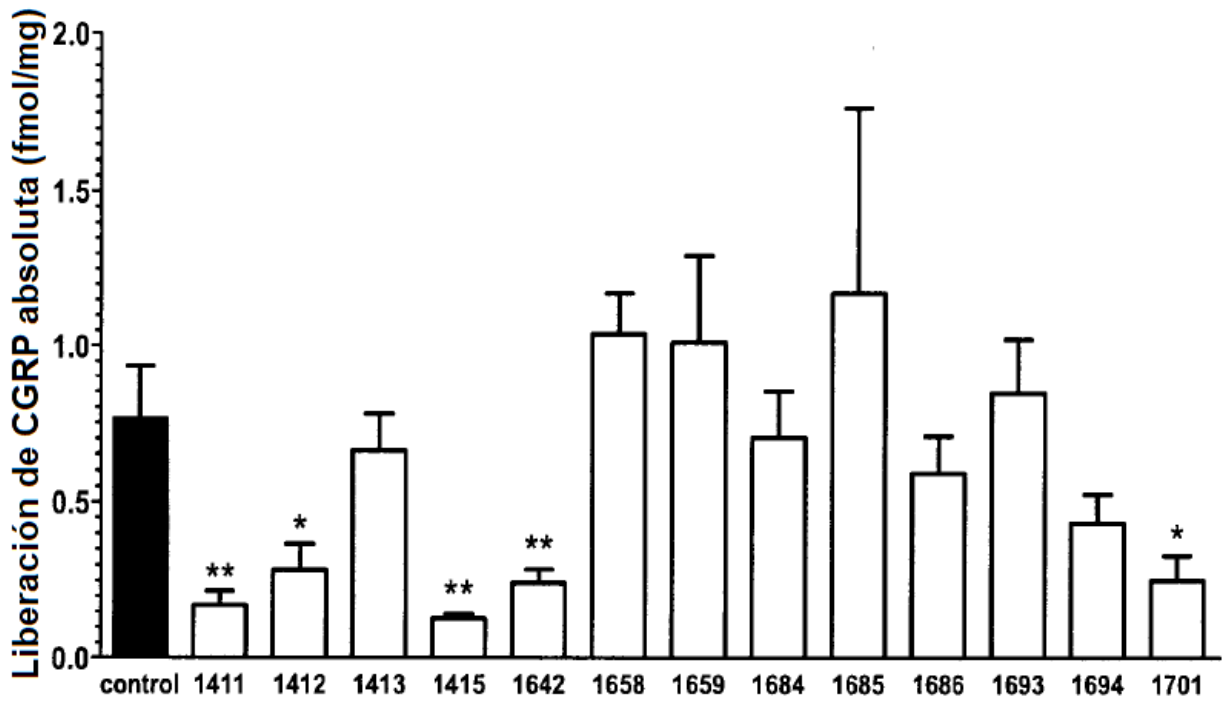


Figura 4B

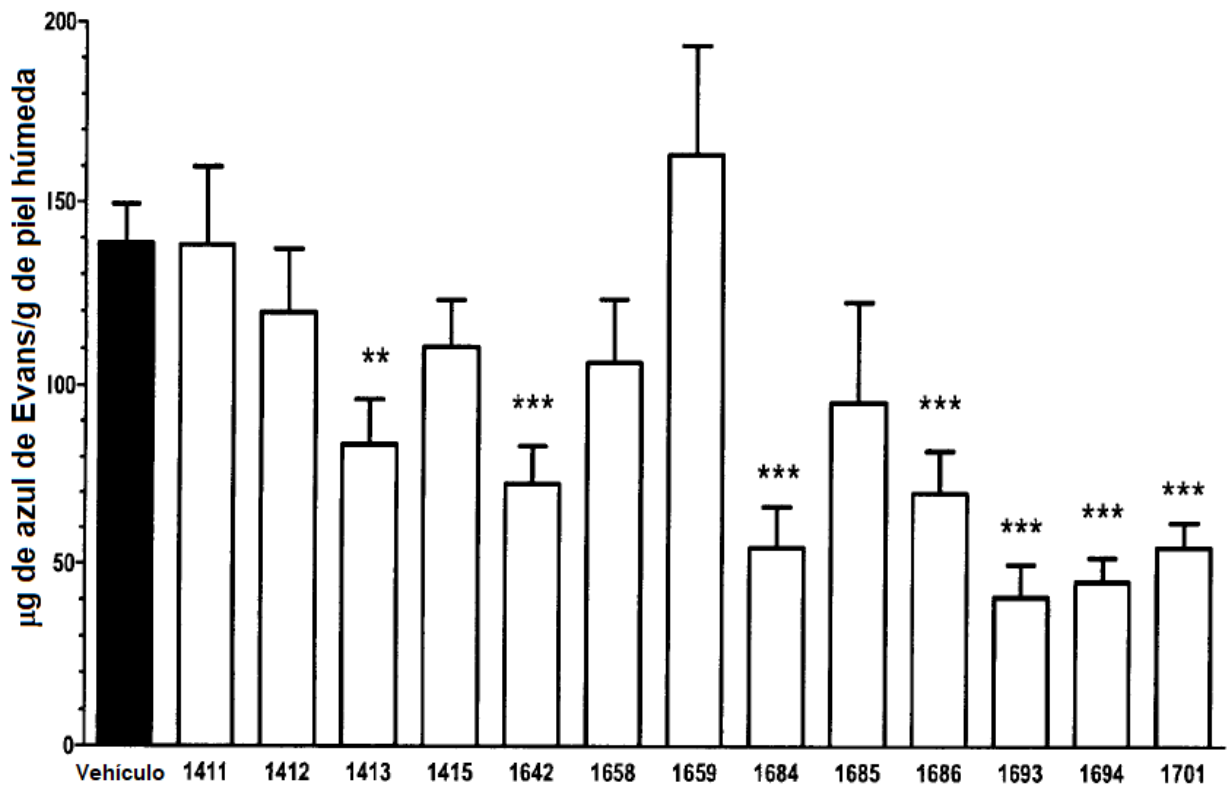


Figura 5

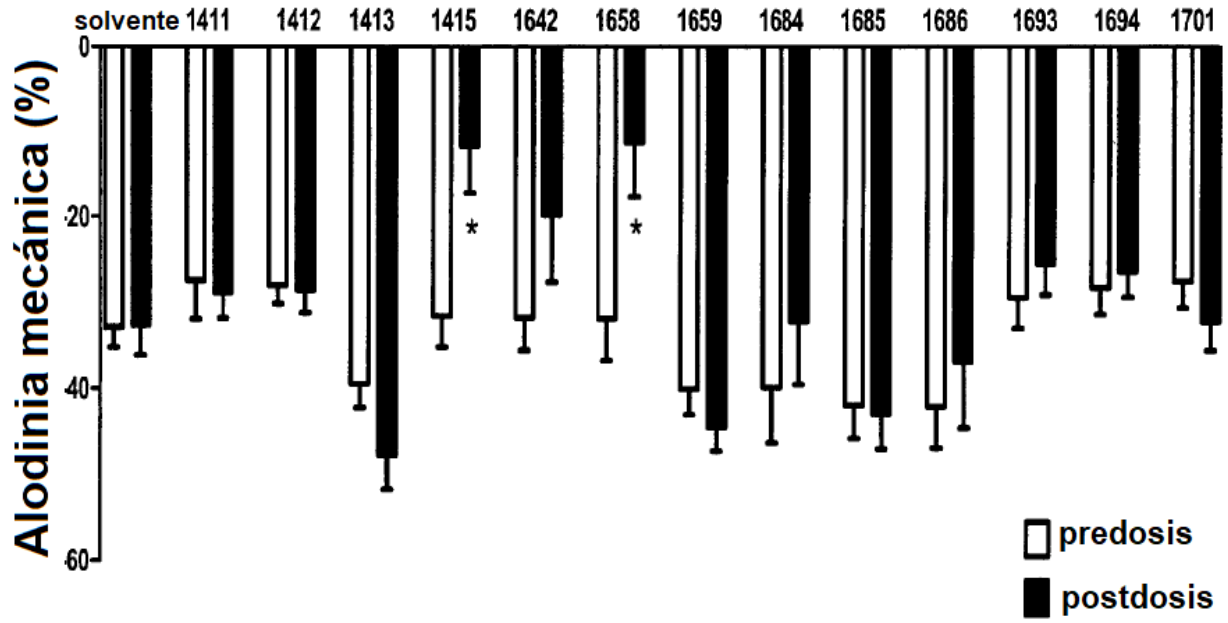


Figura 6

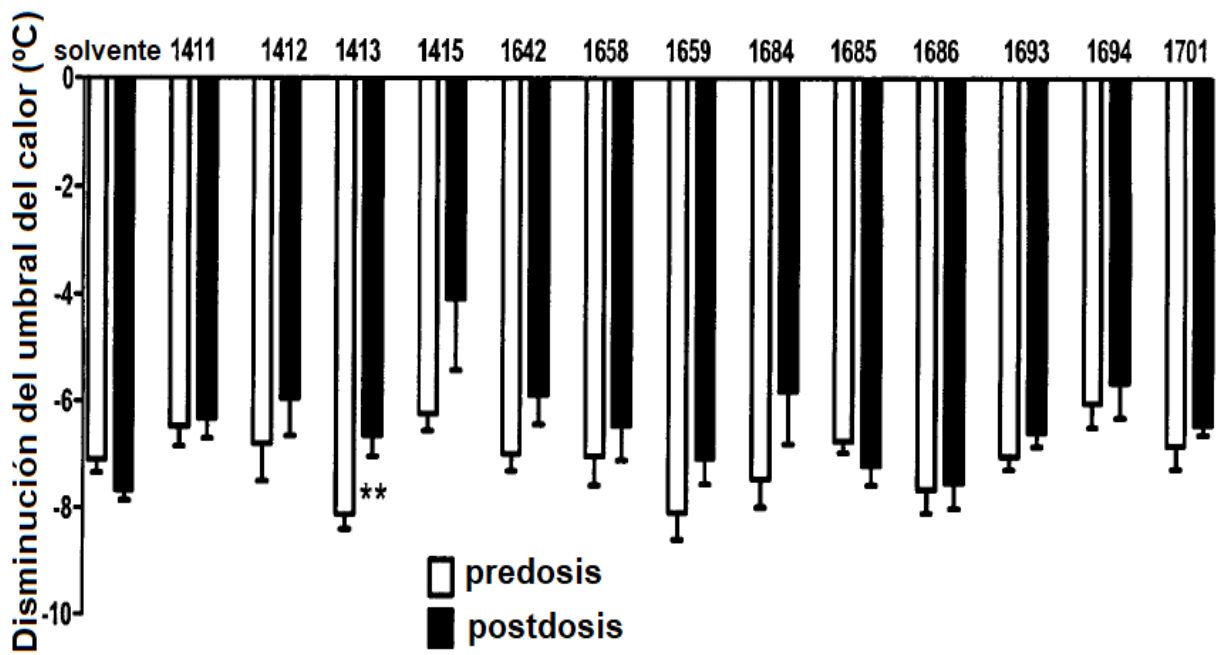


Figura 7

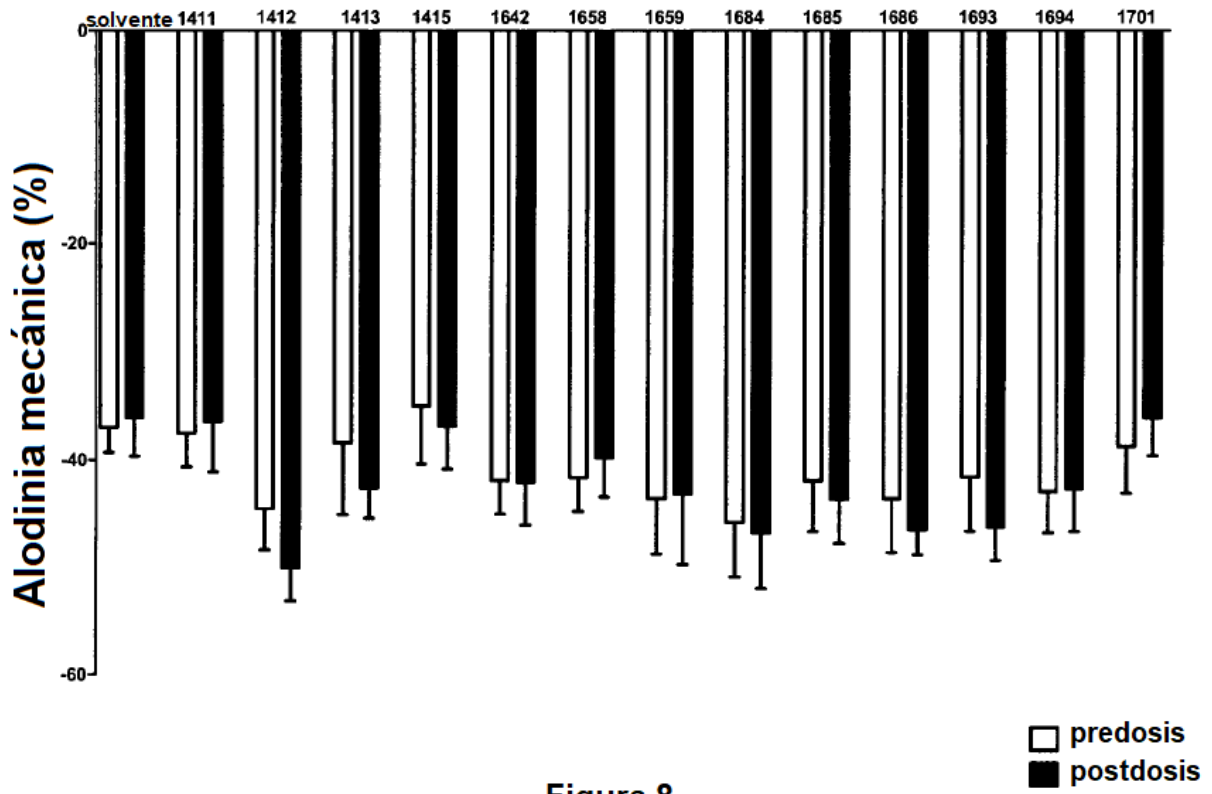


Figura 8

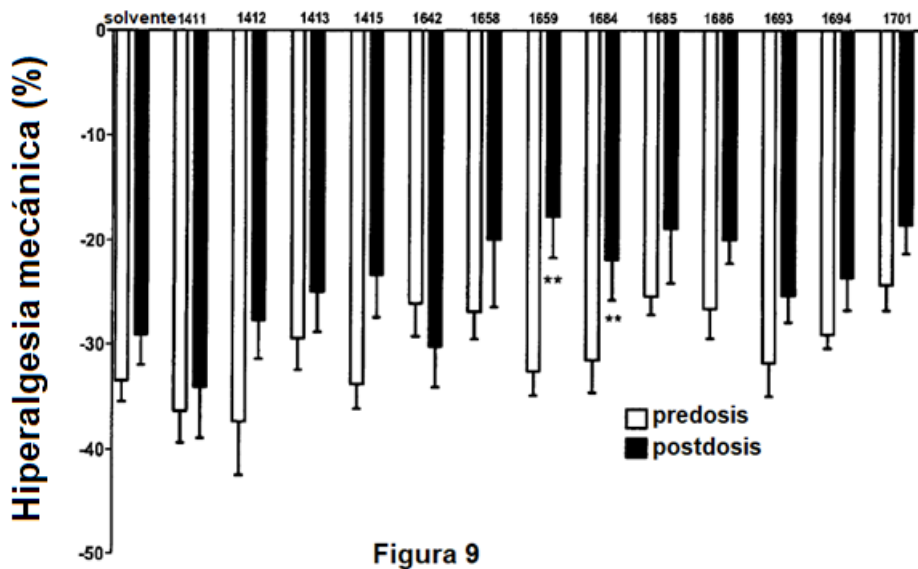


Figura 9