



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 311 759**

51 Int. Cl.:
C07D 473/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03817096 .5**

96 Fecha de presentación : **06.05.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1622908**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.02.2006**

54 Título: **Derivados de xantina como antagonistas del receptor A_{2B} de adenosina.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2009

73 Titular/es: **CV THERAPEUTICS, Inc.**
3172 Porter Drive
Palo Alto, California 94304, US

72 Inventor/es: **Kalla, Rao;**
Perry, Thao;
Elzein, Elfatih;
Varkhedkar, Vaibhav;
Li, Xiaofen;
Ibrahim, Prabha;
Palle, Venkata;
Xiao, Dengming y
Zablocki, Jeff

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de xantina como antagonistas del receptor A_{2B} de adenosina.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a antagonistas del receptor A_{2B} de adenosina. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de mamíferos para varias enfermedades tales como trastornos gastrointestinales, trastornos inmunológicos, trastornos neurológicos y enfermedades cardiovasculares debidas tanto a la hiperproliferación celular como a la apoptosis y similares. La invención se refiere asimismo a las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

Antecedentes

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

Los receptores A_{2B} de adenosina están omnipresentes y regulan múltiples actividades biológicas. Por ejemplo, la adenosina se une a los receptores A_{2B} en las células endoteliales, estimulando de este modo la angiogénesis. La adenosina también regula el crecimiento de las poblaciones de células del músculo liso en los vasos sanguíneos. La adenosina estimula los receptores A_{2B} en los mastocitos, modulando de este modo las reacciones de hipersensibilidad de tipo I. La adenosina también estimula la actividad gástrica mediante ligadura con A_{2B} en el intestino.

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

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

La insensibilidad a la insulina agrava la diabetes y la obesidad. La sensibilidad a la insulina disminuye mediante la interacción de la adenosina con los receptores de A_{2B}. Por lo tanto, el bloqueo de los receptores A_{2B} de adenosina de individuos con diabetes u obesidad beneficiaría a los pacientes con estos trastornos. Del mismo modo se ha demostrado que los antagonistas de A_{2B} producen una reducción de las concentraciones de glucosa en sangre y de este modo serían particularmente útiles en el tratamiento de la diabetes de tipo II.

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

Los trastornos por hipersensibilidad de tipo I, tales como el asma, la fiebre del heno y el eczema atópico, son estimulados por la unión a los receptores A_{2B} de los mastocitos. Por consiguiente, bloqueando estos receptores de adenosina se proporcionaría una utilidad terapéutica contra dichos trastornos.

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

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

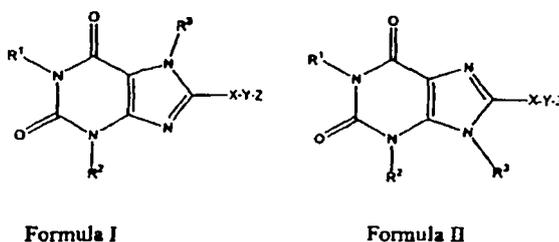
cromolina sódica. Por consiguiente, existe una diferencia intrínseca en la manera en que actúa la adenosina con los mastocitos en los asmáticos, y por lo tanto los antagonistas A_{2B} son particularmente útiles en la modulación de la función de los mastocitos o en la activación de las células del pulmón humano.

5 Jacobson *et al.* (1999) Drug Development Research 47:45-53 describen derivados de 1,3-dialquilxantina y su potencia como antagonistas de receptores A_{2B} humanos de adenosina.

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

Sumario de la invención

15 Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar antagonistas del receptor A_{2B}. Por consiguiente, en un primer aspecto, la invención se refiere a los compuestos de Fórmula I y Fórmula II:



en las que:

R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o un grupo -D-E, en el que D es un enlace covalente o un alquileo, y E es alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, con la condición de que cuando D es un enlace covalente E no puede ser alcoxi;

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

X es 1,4-pirazoleno opcionalmente sustituido;

Y es un enlace covalente o alquileo en el que un átomo de carbono puede estar sustituido opcionalmente por -O-, -S- o

-NH-, y está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi, amino opcionalmente sustituido, o

-COR, en el que R es hidroxilo, alcoxi o amino;

con la condición de que cuando la sustitución opcional es hidroxilo o amino no puede estar junto a un heteroátomo;

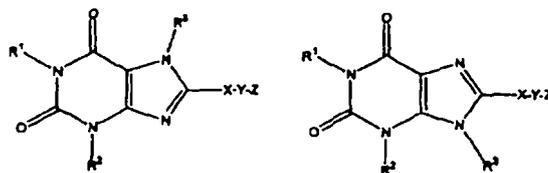
Z es hidrógeno, arilo monocíclico opcionalmente sustituido o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con la condición de que Z sea hidrógeno solamente cuando Y es un enlace covalente.

55 Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una mezcla de las mismas, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

60 Los compuestos de Fórmula I y Fórmula II son útiles en el tratamiento de una enfermedad o proceso en un mamífero que es tratable con el tratamiento con un antagonista del receptor A_{2B} (es decir, inhibir un receptor de adenosina caracterizado como A_{2B}). Dichas enfermedades comprenden, pero no se limitan a, trastornos inflamatorios del aparato digestivo, enfermedades cardiovasculares, tales como la aterosclerosis, trastornos neurológicos, tales como la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, enfermedades relacionadas con la angiogénesis, por ejemplo la retinopatía diabética y el cáncer.

ES 2 311 759 T3

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula I y Fórmula II:



Fórmula I

Fórmula II

15 en las que:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o un grupo -D-E, en el que D es un enlace covalente o un alquileo, y E es alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, con la condición de que cuando D es un enlace covalente E no puede ser alcoxi;

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

25 X es 1,4-pirazoleno opcionalmente sustituido;

Y es un enlace covalente o alquileo en el que un átomo de carbono puede estar sustituido opcionalmente por -O-, -S- o

30 -NH-, y está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi, amino opcionalmente sustituido, o

-COR, en el que R es hidroxilo, alcoxi o amino;

35 con la condición de que cuando la sustitución opcional es hidroxilo o amino no puede estar junto a un heteroátomo; y

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

40 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre aterosclerosis, angiogénesis, diabetes tipo II, retinopatía diabética, cáncer, asma, trastorno inflamatorio del aparato digestivo, tal como la diarrea, y un trastorno neurológico, tales como la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

45 Un grupo preferido de compuestos de Fórmulas I y II son aquellos en los que R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido o un grupo -D-E, en el que D es un enlace covalente o alquileo, y E es fenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, particularmente aquellos en los que R^3 es hidrógeno.

50 Una clase preferida de compuestos son aquellos en los que Y es un enlace covalente o alquileo, especialmente alquileo inferior, y Z es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido o oxadiazol opcionalmente sustituido. Dentro de esta clase, una forma de realización preferida incluye compuestos en los que R^1 es alquilo inferior opcionalmente sustituido por cicloalquilo y R^2 es hidrógeno. Una forma de realización más preferida incluye aquellos compuestos en los que Y es $-(CH_2)-$ o $-CH(CH_3)-$ y Z es fenilo opcionalmente sustituido, Z es fenilo opcionalmente sustituido o Y es $-(CH_2)-$ o $-CH(CH_3)-$ y Z es oxadiazol opcionalmente sustituido, en particular 3,5-[1,2,4]-oxadiazol, o Y es $-(CH_2)-$ o $-CH(CH_3)-$ y Z es piridilo opcionalmente sustituido. Dentro de esta clase, se prefieren también los compuestos en los que R^1 y R^2 son independientemente alquilo inferior opcionalmente sustituido por cicloalquilo, especialmente n-propilo. Son más preferidos aquellos compuestos en los que Y es un enlace covalente $-(CH_2)-$ o $-CH(CH_3)-$ y Z es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido, o piridilo opcionalmente sustituido, particularmente cuando Y es un enlace covalente y Z es hidrógeno.

60

Actualmente, los compuestos son:

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

65 1-propil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-butil-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

ES 2 311 759 T3

- 1-propil-8-[1-(feniletil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-(1-([5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metil}pirazol-4-il)-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
5 8-(1-([5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metil}pirazol-4-il)-1-butil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dipropil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1-metil-3-sec-butil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
10 1-ciclopropilmetil-3-metil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dimetil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
15 3-metil-1-propil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
3-etil-1-propil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dipropil-8-(1-{[(3-trifluorometil)fenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
20 1,3-dipropil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1-etil-3-metil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
25 1,3-dipropil-8-{1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dipropil-8-(1-{[(3-trifluorometil)fenil]etil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dipropil-8-{1-[(4-carboxifenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
30 ácido 2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-trihidropurin-8-il))pirazolil]-2-fenilacético;
1-(ciclopropilmetil)-8-[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
35 1-n-butil-8-[1-(6-trifluorometilpiridin-3-ilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-(1-{[(3-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-5-il)]metil}pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dipropil-8-[1-({[5-[4-(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-il)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
40 1,3-dipropil-8-[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
ácido3-{[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-8-il)pirazolil]metil}benzoico;
45 1,3-dipropil-8-(1-{[6-(trifluorometil)(3-piridil)]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dipropil-8-{1-[(3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
ácido 6-{[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-8-il)pirazol]metil}piridina-2-carboxílico;
50 3-etil-1-propil-8-[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-(1-{[5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il]metil}pirazol-4-il)-3-etil-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
55 8-(1-{[(3-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-5-il)metil}pirazol-4-il)-3-etil-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
3-etil-1-propil-8-(1-{[6-(trifluorometil)(3-piridil)metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1-(ciclopropilmetil)-3-etil-8-(1-{[6-(trifluorometil)(3-piridil)metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; y
60 3-etil-1-(2-metilpropil)-8-(1-{[6-(trifluorometil)(3-piridil)metil]pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

Definiciones y parámetros generales

- 65 Tal como se utiliza en la presente memoria, se pretende que las palabras y frases siguientes generalmente tengan los significados indicados a continuación, excepto en el caso en que el contexto en el que se utilizan indique lo contrario.

ES 2 311 759 T3

El término “alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo monorradical saturado ramificada o no ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20 átomos de carbono. Este término está ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo y similares.

5

La expresión “alquilo sustituido” se refiere a:

- 1) un grupo alquilo tal como el definido anteriormente, con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclotio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterocicloro, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y SO₂-heteroarilo. A menos que estén limitados de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o
- 2) un grupo alquilo tal como el definido anteriormente que está interrumpido por 1 a 10 átomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y NR_a-, en el que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterocicloro. Todos los sustituyentes pueden estar sustituidos opcionalmente además por alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano o -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o
- 3) un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente que tiene ambos 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes tal como los definidos anteriormente y está también interrumpido por 1 a 10 átomos tal como se ha definido anteriormente.

25

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

30

La expresión “alquilo inferior sustituido” se refiere a alquilo inferior tal como se definió anteriormente que tiene 1 a 5 sustituyentes, preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes, tal como se definió para el alquilo sustituido, o un grupo alquilo inferior tal como se definió anteriormente que está interrumpido por 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos tal como se definió para el alquilo sustituido, o un grupo alquilo inferior tal como se definió anteriormente que presenta ambos 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes definidos anteriormente y está también interrumpido por 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos tal como se definió anteriormente.

35

El término “alquileo” se refiere a un dirradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificada o no ramificada, que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20 átomos de carbono, preferentemente 1 a 10 átomos de carbono, más preferentemente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Éste término está ejemplificado por grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), los isómeros de propileno (p. ej., -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-) y similares.

40

La expresión “alquileo inferior” se refiere a un dirradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificada o no ramificada, que tiene de 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

50

La expresión “alquileo sustituido” se refiere a:

- (1) un grupo alquilo tal como el definido anteriormente, con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxilo, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclotio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterocicloro, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y SO₂-heteroarilo. A menos que estén limitados de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxilo, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o
- (2) un grupo alquileo tal como el definido anteriormente que está interrumpido por 1 a 20 átomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y NR_a-, en el que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterocicloro, o grupos seleccionados de entre carbonilo, carboxiéster, carboxiamida y sulfonilo; o

65

ES 2 311 759 T3

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

El término “aralquilo” se refiere a un grupo arilo unido por enlace covalente a un grupo alquileo, en el que arilo y alquileo son tal como se definen en la presente memoria. La expresión “Aralquilo opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo arilo opcionalmente sustituido unido por enlace covalente a un grupo alquileo opcionalmente sustituido. Dichos grupos aralquilo son a título de ejemplo bencilo, feniletilo, 3-(4-metoxifenilo)propilo y similares.

El término “alcoxi” se refiere al grupo R-O-, en el que R es alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, o R es un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alquileo opcionalmente sustituido, alquileo opcionalmente sustituido; o cicloalquileo opcionalmente sustituido, en el que alquileo, alquileo, alquileo, cicloalquileo y cicloalquileo son tal como se definen en la presente memoria. Los grupos alcoxi preferidos son alquil-O- y comprenden, a título de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi, trifluorometoxi y similares.

El término “alquiltío” se refiere al grupo R-S-, en el que R es tal como se define para alcoxi.

El término “alquileo” se refiere a un monorradical de un grupo hidrocarburo insaturado ramificado o no ramificado que tiene preferentemente de 2 a 20 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono, e incluso más preferentemente 2 a 6 átomos de carbono y que tiene 1 a 6, preferentemente 1, doble enlace (vinilo). Los grupos alquileo preferidos incluyen etenilo o vinil (-CH=CH₂), 1-propileno o alilo (-CH₂CH=CH₂), isopropileno (-CH(CH₃)=CH₂), biciclo[2.2.1]hepteno y similares. En el caso en el que el alquileo está unido al nitrógeno, el doble enlace no puede ser alfa con respecto al nitrógeno.

La expresión “alquileo inferior” se refiere a alquileo tal como se definió anteriormente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

La expresión “alquileo sustituido” se refiere a un grupo alquileo tal como el definido anteriormente con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, y preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alquileo, alquileo, alquileo, alcoxi, cicloalquileo, cicloalquileo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquileo, ariltío, heteroariltío, heterociclitío, tiol, alquiltío, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquileo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquileo, SO₂-arilo y SO₂-heteroarilo. A menos que estén limitados de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquileo, carboxi, carboxialquileo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquileo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término “alquileo” se refiere a un monorradical de un hidrocarburo insaturado, que tiene preferentemente de 2 a 20 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono e incluso más preferentemente 2 a 6 átomos de carbono y que tiene por lo menos 1 y preferentemente de 1 a 6 puntos de instauración (triple enlace) de acetileno. Los grupos alquileo preferidos comprenden etenilo, (-CH≡CH), propargilo (o prop-1-in-3-ilo, -CH₂C≡CH) y similares. En el caso en que el alquileo está unido al nitrógeno, el doble enlace no puede ser alfa con respecto al nitrógeno.

La expresión “alquileo sustituido” se refiere a un grupo alquileo tal como el definido anteriormente con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, y preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alquileo, alquileo, alquileo, alcoxi, cicloalquileo, cicloalquileo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquileo, ariltío, heteroariltío, heterociclitío, tiol, alquiltío, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquileo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquileo, SO₂-arilo y SO₂-heteroarilo. A menos que estén limitados de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquileo, carboxi, carboxialquileo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquileo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término “aminocarbonilo” se refiere al grupo -C(O)NRR en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquileo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o en el que ambos grupos R están unidos para formar un grupo heterocíclico (p. ej., morfolino). A menos que esté limitado de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquileo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano o -S(O)_nR, en el que R es alquileo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

ES 2 311 759 T3

El término “acilamino” se refiere al grupo $-NRC(O)R$, en el que R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. Todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano o $-S(O)_nR$, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

5 El término “aciloxi” se refiere a los grupos $-O(O)C$ -alquilo, $-O(O)C$ -cicloalquilo, $-O(O)C$ -arilo, $-O(O)C$ -heteroarilo y $-O(O)C$ -heterociclilo. A menos que esté limitado de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos además por alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano o $-S(O)_nR$, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

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

15 El término “arileno” se refiere a un diradical o a un grupo arilo como se ha definido anteriormente. Este término está ejemplificado por grupos tales como 1,4-fenileno, 1,3-fenileno, 1,2-fenileno, 1,4'-fenileno y similares.

A menos que estén limitados de otra manera por la definición del sustituyente arilo o arileno, dichos grupos arilo o arileno pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 a 5 sustituyentes, preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, $-SO$ -alquilo, $-SO$ -arilo, $-SO$ -heteroarilo, $-SO_2$ -alquilo, SO_2 -arilo y SO_2 -heteroarilo. A menos que estén limitados de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano y $-S(O)_nR$, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

25 El término “ariloxi” se refiere al grupo aril-O- en el que el grupo arilo es tal como se definió anteriormente, e incluye grupos arilo opcionalmente sustituidos tal como se definieron también anteriormente. El término “ariltio” se refiere al grupo R-S-, en el que R es como se definió para el arilo.

30 El término “amino” se refiere al grupo $-NH_2$.

35 El término “amino sustituido” se refiere al grupo $-NRR$ en el que cada R se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo con la condición de que ambos grupos R no sean hidrógeno, o un grupo $-Y-Z$, en el que Y es alqueno opcionalmente sustituido y Z es alqueno, cicloalqueno o alquino. A menos que estén limitados de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano y $-S(O)_nR$, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

40 El término “carboxialquilo” se refiere a los grupos $-C(O)O$ -alquilo, $-C(O)O$ -cicloalquilo, en los que alquilo y cicloalquilo, pueden estar opcionalmente sustituidos tal como se definen en la presente memoria.

45 El término “cicloalquilo” se refiere a los grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a título de ejemplo, estructuras de un solo anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares, o estructura de múltiples anillos tales como adamantilo y biciclo[2.2.1]heptano, 1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2-il, 2,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2-il, o grupos alquil-cíclicos a los cuales se fusiona un grupo arilo, por ejemplo indano y similares.

50 La expresión “cicloalquilo sustituido” se refiere a un grupo cicloalquilo con 1 a 5 sustituyentes, y preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociciltio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, $-SO$ -alquilo, $-SO$ -arilo, $-SO$ -heteroarilo, $-SO_2$ -alquilo, SO_2 -arilo y SO_2 -heteroarilo. A menos que estén limitados de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano y $-S(O)_nR$, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

55 El término “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, bromo, cloro y yodo.

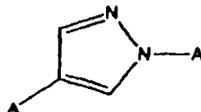
60 El término “acilo” indica un grupo $-C(O)R$, en el que R es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

65 El término “heteroarilo” se refiere a un radical derivado de un grupo cíclico aromático (es decir, totalmente insaturado) que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ó 15 átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos

ES 2 311 759 T3

seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre dentro de, por lo menos, un anillo. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (p. ej., piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., indolizínilo, benzotiazolilo o benzotienilo). Ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, [1,2,4]oxadiazol, [1,3,4]oxadiazol, [1,2,4]tiadiazol, [1,3,4]tiadiazol, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, y similares así como derivados de nitrógeno de N-óxido y N-alcoxi que contienen compuestos heteroarilo, por ejemplo derivados de piridina-N-óxido.

El término “heteroarileno” se refiere a un radical de un grupo heteroarilo tal como se definió anteriormente. Este término está ejemplificado por grupos tales como 2,5-imidazoleno, 3,5-[1,2,4]oxadiazoleno, 2,4-oxazoleno, 1,4-pirazoleno y similares. Por ejemplo, 1,4-pirazoleno es:



en la que A representa el punto de acoplamiento.

A menos que estén limitados de otra manera por la definición del sustituyente heteroarilo, dichos grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo (un éster de alquilo), ariltío, heteroariltío, heterociclitío, tiol, alquiltío, arilo, ariloxi, aralquilo, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y SO₂-heteroarilo. A menos que estén limitados de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término “heteroaralquilo” se refiere a un grupo heteroarilo unido por enlace covalente a un grupo alquilenilo, en el que heteroarilo y alquilenilo se definen en la presente memoria. “Heteroaralquilo opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido unido por enlace covalente a un grupo alquilenilo opcionalmente sustituido. Dichos grupos heteroaralquilo están ejemplificados por 3-piridilmetilo, quinolin-8-iletilo, 4-metoxitiazol-2-ilpropilo y similares.

El término “heteroariloxi” se refiere al grupo heteroarilo-O-.

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

A menos que estén limitados de otra manera por la definición del sustituyente heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5, y preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltío, heteroariltío, heterociclitío, tiol, alquiltío, arilo, ariloxi, aralquilo, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y SO₂-heteroarilo. A menos que estén limitados de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término “tiol” se refiere al grupo -SH.

La expresión “alquiltío sustituido” se refiere al grupo -S-alquilo sustituido.

El término “heteroalquiltío” se refiere al grupo -S-heteroarilo en el que el grupo heteroarilo es tal como se definió anteriormente, que incluye grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos tal como se definieron también anteriormente.

El término “sulfóxido” se refiere al grupo -S(O)R, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo. “Sulfóxido sustituido” se refiere al grupo -S(O)R, en el que R es alquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, tal como se definió anteriormente.

ES 2 311 759 T3

El término “sulfona” se refiere al grupo $-S(O)_2R$, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo. “Sulfona sustituida” se refiere al grupo $-S(O)_2R$, en el que R es alquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, tal como se definió anteriormente.

5 El término “ceto” se refiere al grupo $-C(O)-$. El término “tiocarbonilo” se refiere a un grupo $-C(S)-$. El término “carboxi” se refiere a un grupo $-C(O)-OH$.

10 Los términos “Opcional” u “opcionalmente” significa que el caso o la circunstancia descritos posteriormente puede o no ocurrir y que la descripción incluye casos en los que dicho episodio o circunstancia ocurre y casos en los que no.

15 La expresión “compuesto de Fórmula I y Fórmula II” está destinada a abarcar los compuestos de la invención tal como se dan a conocer, y las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos. Además, los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos, y se pueden producir como una mezcla racémica o como enantiómeros individuales o diastereoisómeros. El número de estereoisómeros presentes en cualquier compuesto dado de Fórmula I depende del número de centros asimétricos presentes (existen 2^n estereoisómeros posibles, en el que n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse resolviendo una mezcla racémica o no racémica de un producto intermedio en alguna etapa apropiada de la síntesis o por resolución del compuesto de Fórmula I por medios convencionales. Los estereoisómeros individuales (incluyendo los enantiómeros individuales y los diastereoisómeros) así como las mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros están comprendidos dentro del alcance de la presente invención, todos los cuales se pretende que estén representados por las estructuras de la presente memoria a menos que se indique específicamente de otra manera.

25 Los “Isómeros” son diferentes compuestos que presentan la misma fórmula molecular.

Los “Estereoisómeros” son isómeros que se diferencian únicamente en el modo en que los átomos están dispuestos en el espacio.

30 Los “Enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes no superponibles en el espejo uno de otro. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla “racémica”. El término “(±)” se utiliza para designar una mezcla racémica, cuando proceda.

35 Los “Diastereoisómeros” son los estereoisómeros que presentan por lo menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes en el espejo entre sí.

40 La estereoquímica absoluta está especificada según el sistema prelog R-S de Cahn-Ingold. Cuando el compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica de cada carbono quiral puede estar especificada por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se denominan (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levógira) que hace girar el plano de la luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio.

45 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto de Fórmula I que es suficiente para efectuar el tratamiento, tal como se define a continuación, cuando se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del paciente y del estado patológico que se está tratando, del peso y de la edad del paciente, de la gravedad del estado patológico, de la forma de administración y similares, los cuales pueden ser determinados fácilmente por un experto ordinario en la materia.

El término “tratamiento” significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, que incluye:

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

55 En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a éstos. La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de Fórmula I, y que no son indeseables biológicamente o de otra manera. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales procedentes de bases inorgánicas, incluyen a título de ejemplo solamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales procedentes de bases orgánicas incluyen, pero no están limitadas a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, aminas di(alquil sustituidas), aminas tri(alquil sustituidas), alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, aminas di(alquenil sustituidas), aminas tri(alquenil sustituidas), cicloalquilaminas, di(cicloalquil)aminas, tri(cicloalquil)aminas, cicloalquilaminas sustituidas, cicloalquilaminas disustituidas, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenilaminas, di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilaminas disustituidas, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, mezclas de di- y tri-aminas en las que al menos dos

ES 2 311 759 T3

de los sustituyentes en la amina son diferentes y se seleccionan de entre el grupo constituido por alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico y similares. También están incluidas las aminas en las que dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno de amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo.

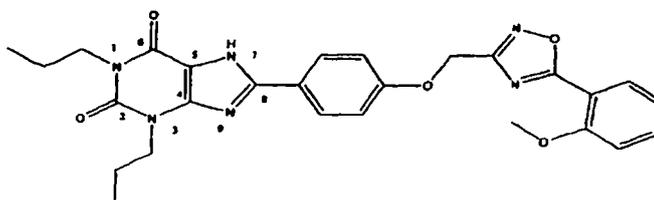
Ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a título de ejemplo únicamente, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(isopropil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina,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

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluen-sulfónico, ácido salicílico y similares.

Tal como se utiliza en la presente memoria, “excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye alguno y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antimicóticos, agentes isotónicos y retardadores de absorción y similares. La utilización de dichos medios y agentes para las sustancias farmacéuticamente activas es bien conocida en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su utilización en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar a las composiciones ingredientes activos complementarios.

Nomenclatura

La denominación y numeración de los compuestos de la invención se ilustra con un compuesto representativo de Fórmula I en el que R^1 es n-propilo, R^2 es n-propilo, R^3 es hidrógeno, X es fenileno, Y es $-O-(CH_2)$ y Z es 5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il:



que se denomina:

8-{4-[5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilmetoxi]-fenil}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

Parámetros de la reacción de síntesis

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

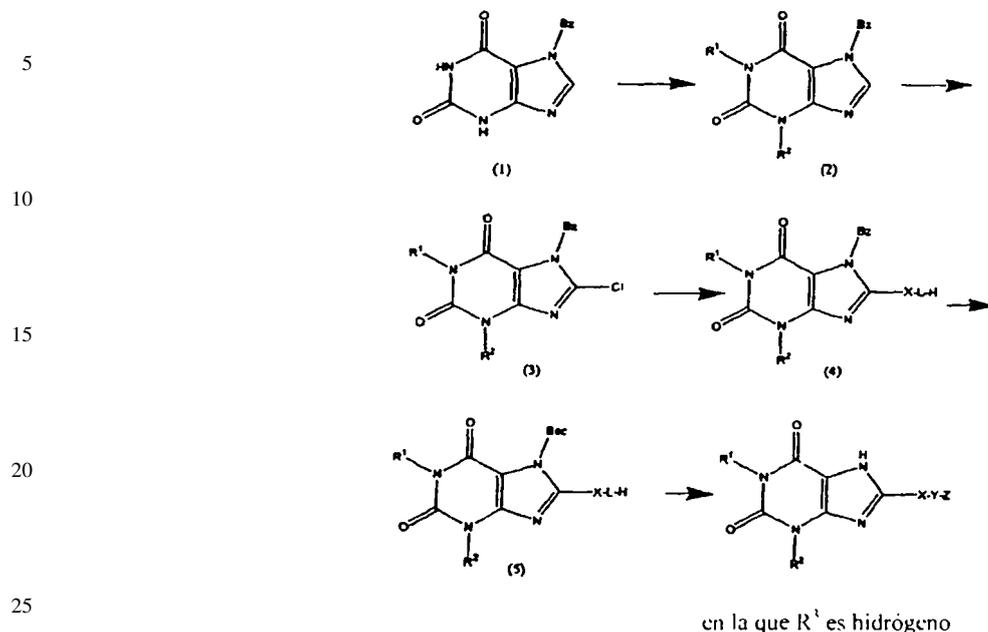
El término “c.s.” significa la adición de una cantidad suficiente para alcanzar una función indicada, p. ej., para llevar una solución al volumen deseado (es decir, 100%).

Síntesis de los compuestos de fórmula I

Los compuestos de Fórmula I en la que R^1 y R^2 son iguales, R^3 es hidrógeno, e Y incluye un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno se pueden preparar como se muestra en el Esquema de Reacción I.

ES 2 311 759 T3

Esquema de reacción I



en la que Bz es bencilo, Boc es t-butiloxicarbonilo y L es -O-, -S- o -NH.

Obsérvese que cuando R³ es hidrógeno, la Fórmula I y la II son el mismo compuesto como consecuencia de la tautomería.

Etapa 1

Preparación de la fórmula (2)

El compuesto de fórmula (1), que está protegido en la posición N-7, está disponible en el mercado, o puede prepararse por medios bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Synthetic Communications, 20(16), 2459-2467 (1990)). El compuesto de fórmula (1) se hace reaccionar con por lo menos dos equivalentes de un compuesto de fórmula R¹LG, donde LG es un grupo saliente, preferentemente cloro, bromo o yodo, en presencia de una base fuerte, por ejemplo hidruro sódico. La reacción se lleva a cabo en un disolvente polar, por ejemplo DMF, inicialmente a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente, seguido de reacción a una temperatura entre aproximadamente 30 y 100°C, por ejemplo aproximadamente 70°C, durante aproximadamente 6 a 24 horas. Cuando la reacción es prácticamente acabada, el producto de fórmula (2) se aísla por medios convencionales, por ejemplo mediante eliminación del disolvente a presión reducida, seguido de cromatografía del residuo en gel de sílice.

Debe observarse que esta reacción sólo proporciona compuestos de fórmula (2) en los que R¹ y R² son iguales. Un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (2) en la que R¹ y R² son diferentes se presenta a continuación en el Esquema de Reacción III.

Se requiere una síntesis diferente para la preparación de compuestos de fórmula (2) en la que R¹ y/o R² son grupos arilo o heteroarilo, y se presenta en el Esquema de Reacción IV.

Etapa 2

Preparación de la Fórmula (3)

El compuesto de fórmula (2) se halogena a continuación en la posición 8, para dar un compuesto de fórmula (3), por reacción con un agente halogenante, por ejemplo N-cloro-succinimida, para dar el compuesto 8-cloro de fórmula (3). En general, el compuesto de fórmula (2) se disuelve en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, y se añade N-bromosuccinimida (o N-clorosuccinimida). La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 0 y 30°C, por ejemplo a temperatura ambiente, durante aproximadamente 1 a 10 horas, por ejemplo aproximadamente 4 horas. Cuando la reacción está prácticamente acabada, el producto de fórmula (3) se aísla por medios convencionales y se recristaliza.

ES 2 311 759 T3

Etapa 3

Preparación de la Fórmula (4)

5 El compuesto de fórmula (3) se convierte a continuación en un compuesto de fórmula (4) por reacción con un derivado del ácido bórico sustituido de forma apropiada en presencia de un complejo de paladio (0). La reacción se lleva a cabo en un disolvente prótico inerte, por ejemplo tolueno/etanol, en presencia de una solución acuosa de carbonato sódico y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0), a aproximadamente la temperatura de reflujo durante aproximadamente 24 horas. Cuando la reacción está prácticamente acabada, se aísla el producto de fórmula (4) por
10 medios convencionales, por ejemplo eliminando el disolvente a presión reducida, seguido de cromatografía del residuo en gel de sílice.

Etapa 4

Preparación de la Fórmula (5)

- 20 a) El grupo protector bencilo del compuesto de fórmula (4) se sustituye a continuación por Boc, para dar el compuesto de fórmula (5). En general, el compuesto de fórmula (4) se disuelve en un disolvente inerte, por ejemplo metanol, y se añade un catalizador de hidrogenación. La reacción se agita bajo una atmósfera de hidrógeno, a una temperatura entre aproximadamente 0 y 30°C, por ejemplo alrededor de la temperatura, durante aproximadamente 8 a 24 horas, por ejemplo aproximadamente 18 horas. Cuando la reacción está prácticamente acabada, se elimina el catalizador por filtración y se aísla el producto por medios convencionales.
- 25 b) El producto se disuelve a continuación en un disolvente inerte, por ejemplo metanol, al que se añadió un exceso de di-*t*-butildicarbonato y una base impedida, por ejemplo etildisopropilamina. La mezcla se calienta a reflujo durante aproximadamente 8 a 24 horas, por ejemplo aproximadamente 18 horas. Cuando la reacción está prácticamente acabada, se elimina el catalizador por filtración y se aísla el compuesto de
30 fórmula (5) por medios convencionales, por ejemplo eliminando el disolvente a presión reducida, seguido de cromatografía del residuo en gel de sílice.

Etapa 5

Preparación de la Fórmula I en la que R³ es hidrógeno

35 El compuesto de fórmula (5) se convierte a continuación en un compuesto de Fórmula I por reacción con un compuesto de fórmula Z-Y-LG, en la que Z e Y son como se han definido anteriormente y LG es un grupo saliente, preferentemente un halógeno, más preferentemente cloro (el grupo protector BC se elimina simultáneamente). La reacción se lleva a cabo en presencia de una base fuerte, por ejemplo hidruro sódico, en un disolvente polar inerte, preferentemente DMF, a una temperatura entre aproximadamente 0 y 30°C, preferentemente alrededor de la temperatura ambiente, durante aproximadamente 8 a 24 horas, preferentemente alrededor de 16 horas. El grupo protector BOC se separa también en esta secuencia de reacción. Cuando la reacción está prácticamente acabada, el producto de Fórmula
40 I en el que R³ es hidrógeno se aísla por medios convencionales, por ejemplo por cromatografía en gel de sílice.

Etapa 5

Preparación de la Fórmula I en la que R³ es distinto de hidrógeno

55 Un compuesto de Fórmula I en la que R³ es hidrógeno puede convertirse en un compuesto de Fórmula I en la que R³ no es hidrógeno por reacción con un compuesto de fórmula R³-LG, en la que LG es un grupo saliente, preferentemente yodo o bromo. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base suave, por ejemplo carbonato potásico, en un disolvente polar inerte, preferentemente DMF, a una temperatura entre aproximadamente 30 y 100°C, preferentemente alrededor de 70°C, durante aproximadamente 8 a 24 horas, preferentemente alrededor de 16 horas. Cuando la reacción está prácticamente acabada, el producto de Fórmula I en el que R³ es distinto de hidrógeno se aísla por medios convencionales, por ejemplo por cromatografía en gel de sílice.

60 Alternativamente, el grupo protector bencilo de fórmula (4) puede sustituirse por un grupo protector trimetilsilil-etoximetilo (en lugar de un grupo BOC), cuya eliminación ulterior puede realizarse en condiciones de reacción más suaves. En general, el producto de la Etapa 4a se disuelve en un disolvente inerte, preferentemente DMF anhidro (100 ml) y se hace reaccionar con cloruro de trimetilsilil-etoximetilo en presencia de una base, preferentemente carbonato potásico. La reacción se realiza a una temperatura entre aproximadamente 50 y 90°C, con preferencia aproximadamente a 70°C, durante aproximadamente 1 a 6 días, con preferencia aproximadamente 72 horas. Cuando la reacción está prácticamente acabada, el catalizador se elimina por filtración y se aísla el producto por medios convencionales,
65 preferentemente cromatografía flash.

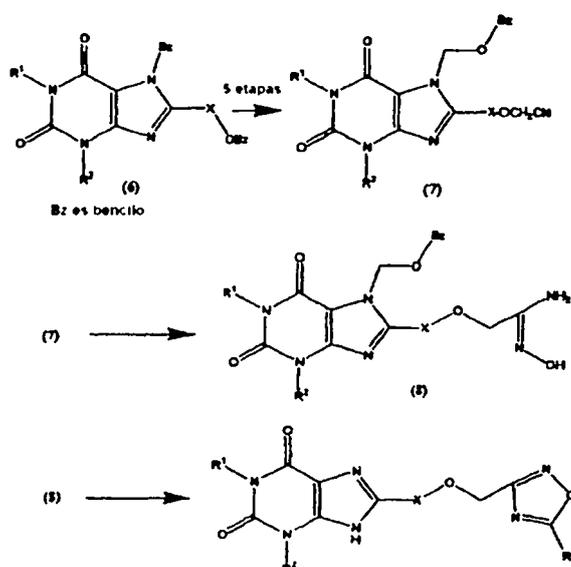
ES 2 311 759 T3

El producto se hace reaccionar a continuación con Z-Y-LG, donde Z e Y son como se ha definido anteriormente y LG es un grupo saliente, como se muestra en la etapa 5 anteriormente. El grupo protector trimetilsilil-etoximetilo se elimina del compuesto intermedio resultante mediante el tratamiento con ácido en un disolvente prótico, preferentemente ácido clorhídrico en etanol, para dar un compuesto de Fórmula I.

Alternativamente, el grupo bencilo del material de partida de fórmula (1) puede sustituirse por BOC antes de la halogenación de la etapa 2. De esta manera, no hay necesidad de cambiar el grupo protector de bencilo a BOC como se esbozó anteriormente en la etapa 4.

Un procedimiento alternativo para preparar los compuestos de Fórmula I en la que R^3 es hidrógeno, Z es un 1,2,4-oxadiazol opcionalmente sustituido, y preferentemente Y es oxígeno, se presenta en el Esquema de Reacción II.

Esquema de reacción II



Fórmula I en la que R^3 es hidrógeno
Y es oxígeno y Z es 1,2,4-oxadiazol
opcionalmente sustituido

Etapa 1

Preparación de la Fórmula (7)

El compuesto de fórmula (6) se prepara de manera similar a la mostrada anteriormente para el compuesto (4). Se desprotege por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador, preferentemente Pd sobre carbono. El compuesto hidroxilado producido de este modo se hace reaccionar con cloruro de terc-butildimetilsililo en presencia de imidazol para dar el derivado de terc-butildimetilsililo. Este compuesto se hace reaccionar con hidruro sódico, y el anión producido de este modo se hace reaccionar con cloruro de benciloximetilo para proporcionar un compuesto que está protegido en la posición N-7 por benciloximetilo. El grupo protector terc-butildimetilsililo se elimina a continuación por los medios habituales, por ejemplo tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio y el compuesto hidroxilado resultante se hace reaccionar con yodoacetronitrilo o cloroacetronitrilo, en presencia de una base fuerte, por ejemplo t-butoxido de potasio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, preferentemente tetrahidrofurano a aproximadamente la temperatura ambiente, durante aproximadamente 6 a 24 horas. Cuando la reacción está prácticamente acabada, el producto de fórmula (7) se aísla por medios convencionales, por ejemplo por eliminación del disolvente a presión reducida, seguida de cromatografía de residuo sobre gel de sílice.

ES 2 311 759 T3

Etapa 2

Preparación de la Fórmula (8)

5 El compuesto de fórmula (7) se hace reaccionar a continuación con hidrocloreto de hidroxilamina. En general, el compuesto de fórmula (7) se disuelve en un disolvente inerte, por ejemplo etanol, y se añade hidrocloreto de hidroxilamina, junto con una cantidad equivalente de una base fuerte, por ejemplo etóxido sódico. La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 0 y 30°C, por ejemplo alrededor de la temperatura ambiente, durante aproximadamente 6 a 24 horas. Cuando la reacción está prácticamente acabada, el producto de Fórmula (8) se aísla por medios convencionales, por ejemplo por eliminación del disolvente a presión reducida, seguida de cromatografía del residuo en gel de sílice.

Etapa 3

15

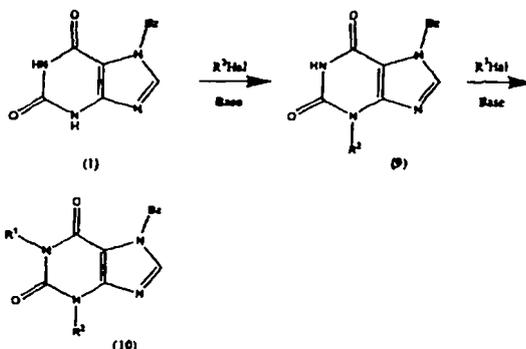
Preparación de Fórmula I

El compuesto de fórmula (8) se cicla a continuación a un 1,2,4-oxadiazol opcionalmente sustituido de Fórmula I mediante reacción con un cloruro ácido sustituido de forma apropiada de fórmula $RC(O)Cl$, en la que R representa una sustitución opcional que conduce a una sustitución en 5 en el anillo de oxadiazol. En general, el compuesto de fórmula (8) se disuelve en un disolvente inerte, por ejemplo dioxano, y se añaden carbonato potásico y cloruro ácido. La mezcla se deja reaccionar durante aproximadamente 10 minutos a una temperatura entre aproximadamente 0 y 30°C, preferentemente alrededor de la temperatura ambiente. Cuando la reacción está prácticamente acabada, el producto intermedio se aísla convencionalmente, y se disuelve en un disolvente inerte de alto punto de ebullición, por ejemplo xileno. La mezcla se hace reaccionar durante aproximadamente 6 a 24 horas, a una temperatura entre aproximadamente 100 y 160°C, preferentemente alrededor de 145°C. El producto de Fórmula I se aísla por medios convencionales, por ejemplo por eliminación del disolvente a presión reducida, seguido de cromatografía del residuo en gel de sílice.

30 Un procedimiento para preparar compuestos de Fórmula I en la que R^1 y R^2 no son iguales se presenta en el Esquema de Reacción III.

Esquema de reacción III

35



45

50

en las que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente, Bz es bencilo y Hal es cloro, bromo o yodo.

55

En general, el procedimiento se lleva a cabo como se describe en Synthetic Communications, 20(16), 2459-2467 (1990). El esquema de reacción se aprovecha del hecho de que las xantinas se conoce bien que reaccionar con agentes alquilantes en el orden $N3 > N7 > N1$. Con N7 protegido, como en el compuesto de fórmula (1), la reacción con un compuesto de fórmula R^2LG , donde LG es un grupo saliente, preferentemente cloro, bromo o yodo, con un ligero exceso de R^2LG de la misma manera que la mostrada anteriormente para la preparación de un compuesto de fórmula (2) proporciona el compuesto de fórmula (9). La reacción adicional de (9) con un compuesto de R^1LG proporciona el compuesto de fórmula (10) en la que R^1 y R^2 son diferentes.

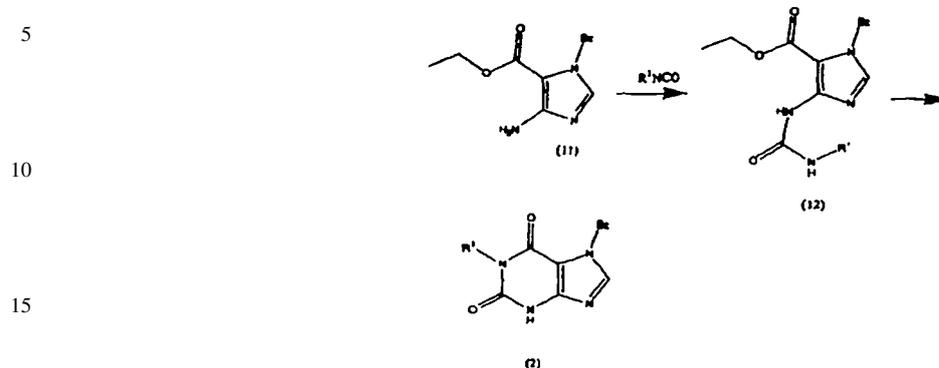
60

Un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (2) en la que R^2 es hidrógeno o alquilo y R^1 es arilo o heteroarilo se presenta en el Esquema de Reacción IV.

65

ES 2 311 759 T3

Esquema de reacción IV



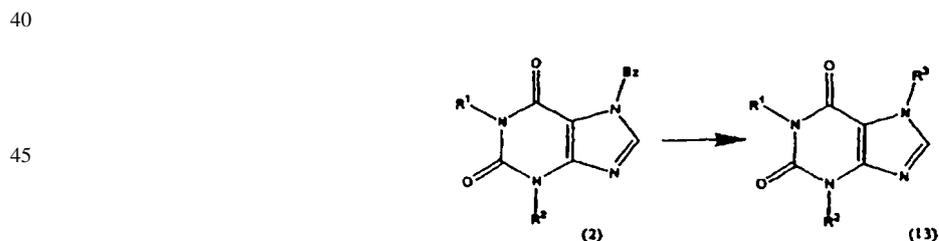
20 Los compuestos de fórmula (2) en los que R¹ es arilo o heteroarilo pueden prepararse como se describe en *Synthesis*, 1995, págs. 855-858. En general, un compuesto de fórmula (11), se prepara por medios bien conocidos en la técnica, se hace reaccionar con isocianato sustituido de manera apropiada de fórmula R¹NCO para proporcionar un compuesto de fórmula (12), que se cicla en condiciones básicas, por ejemplo tratamiento con etóxido sódico, para proporcionar un compuesto de fórmula (2) en el que R¹ es arilo o heteroarilo y R² es hidrógeno. Este método puede utilizarse también para proporcionar compuestos en los que R¹ es alquilo, etc.

25 El compuesto de fórmula (2) en el que R² es hidrógeno puede hacerse reaccionar más a continuación con un haluro de alquilo de fórmula R²Hal de la misma manera que la mostrada en el Esquema de Reacción I para proporcionar un compuesto de fórmula (2) en la que R¹ es arilo o heteroarilo y R² es alquilo.

30 Los compuestos de fórmula (2) en los que R¹ y R² son ambos arilo o heteroarilo se preparan como se muestra en *Chem. Ber.*, GE; 111; 1978; 982-995.

35 En el Esquema de Reacción V se presenta un procedimiento para preparar compuestos de Fórmula I en la que R³ no es hidrógeno.

Esquema de reacción V



Preparación de la Fórmula (13)

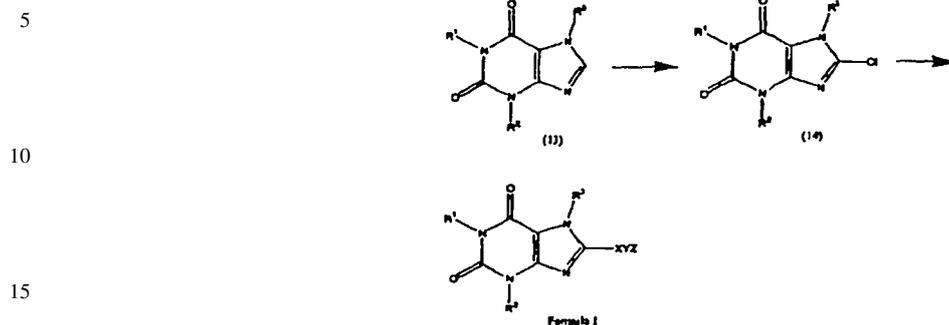
55 El grupo protector bencilo del compuesto de fórmula (2) se elimina por hidrogenación como se describe en el Esquema de Reacción I, etapa 4. El compuesto resultante se hace reaccionar a continuación con un compuesto de fórmula R³LG, donde LG es un grupo saliente, preferentemente cloro, bromo o yodo, en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico. La reacción se lleva a cabo en un disolvente polar, por ejemplo DMF, inicialmente a una temperatura de alrededor de la temperatura ambiente, seguido de reacción a una temperatura de alrededor de 30 a 100°C, por ejemplo alrededor de 70°C, durante aproximadamente 6 a 24 horas. Cuando la reacción está prácticamente acabada, el producto de fórmula (13) se aísla por medios convencionales, por ejemplo por eliminación del disolvente a presión reducida, seguido de cromatografía del residuo sobre gel de sílice.

60 La reacción se describe con más detalle en *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2527-2534.

65 Un procedimiento alternativo para preparar compuestos de Fórmula I se presenta en el Esquema de Reacción VI. El acoplamiento del derivado 8-cloro de fórmula (14) con un compuesto de fórmula (HO)₂B-X-Y-Z es un procedimiento conveniente para proporcionar compuestos de Fórmula I sin un heteroátomo en la cadena.

ES 2 311 759 T3

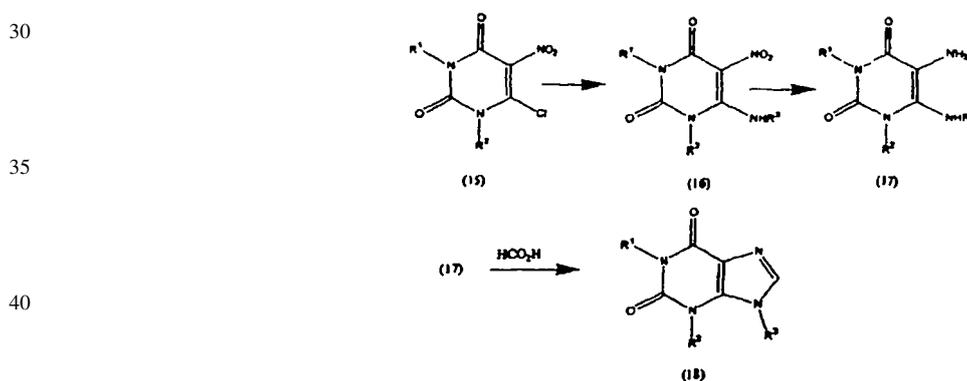
Esquema de reacción VI



Preparación de un compuesto de fórmula II

20 La preparación de un compuesto de Fórmula II se realiza de la misma manera que la mostrada anteriormente en los Esquemas de Reacción I, II y III, partiendo de un compuesto de fórmula (18), cuya preparación se muestra en el Esquema de Reacción VII.

Esquema de reacción VII



En la patente US nº 5.631.260, cuya exposición completa se incorpora de este modo como referencia se dan a conocer secuencias de reacción similares.

50 Debe señalarse que si se utiliza RCO_2H (o RCOCl) en lugar de ácido fórmico, resultará un compuesto de fórmula (18) que está sustituido en la posición 8 por R. De este modo, si RCO_2H es equivalente a ZYXCO_2H (compuesto de fórmula (22)), puede llevarse a cabo una síntesis alternativa de un compuesto de Fórmula II, como se muestra en el Esquema de Reacción VIII.

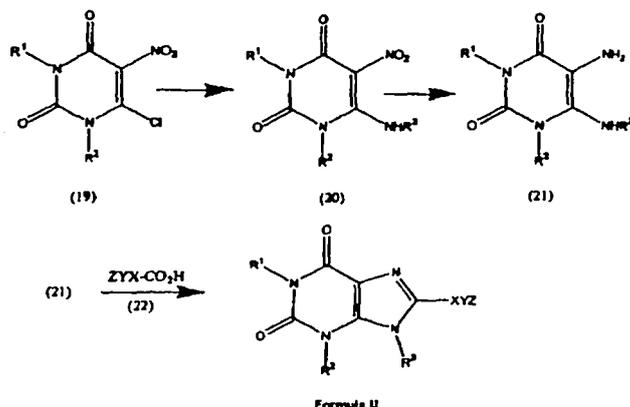
55

60

65

ES 2 311 759 T3

Esquema de reacción VIII

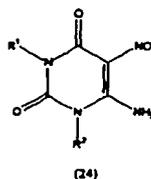


20 Debe indicarse que si R^3 es hidrógeno, se produce un compuesto de Fórmula I o II.

El compuesto de fórmula (19) está disponible en el mercado, o se prepara por medios bien conocidos en la técnica. Se convierte en un compuesto de Fórmula II (o un compuesto de Fórmula I cuando R^3 es hidrógeno) como se describe en la patente US n° 5.446.046, cuya exposición completa está incorporada de este modo como referencia.

25 El compuesto de fórmula (21) en el que R^3 es hidrógeno puede adquirirse en un suministrador comercial, por ejemplo 5,6-diamino-1,3-dipropiluracilo, o prepararse por medios bien conocidos en la técnica.

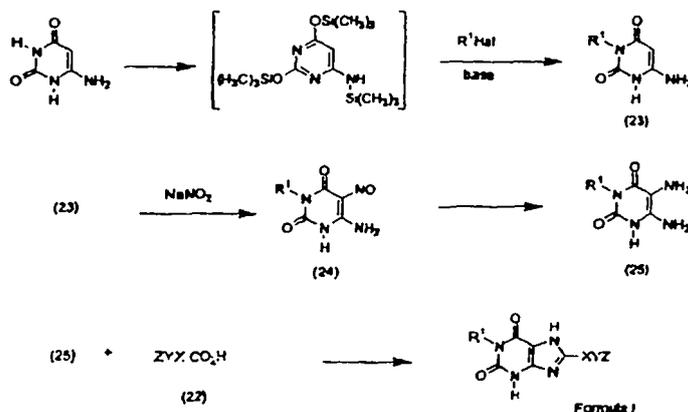
Una reacción similar puede realizarse partiendo de derivado nitroso amino de fórmula (24).



40 La reducción del compuesto de fórmula (24) con catalizador de hidrógeno/óxido de platino proporciona el compuesto diamino (21) correspondiente en el que R^3 es hidrógeno. Alternativamente, el compuesto de fórmula (24) puede sustituirse en primer lugar con R^3 como se describe en el Esquema de Reacción VII anterior, para proporcionar el compuesto diamino correspondiente de fórmula (21) en la que R^3 es distinto de hidrógeno.

45 Alternativamente un compuesto de fórmula (24) en la que R^2 es hidrógeno y R^1 es distinto de hidrógeno puede convertirse en un compuesto de Fórmula I en la que R^2 es hidrógeno y R^1 es distinto de hidrógeno como se muestra en el Esquema de Reacción IX.

Esquema de reacción IX



ES 2 311 759 T3

Etapa 1

Preparación de la Fórmula (23)

5 El compuesto 6-aminouracilo disponible en el mercado se silila en primer lugar, por ejemplo por reacción con hexametildisilazano como disolvente en presencia de un catalizador, por ejemplo sulfato amónico. La reacción se lleva a cabo a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante aproximadamente 1 a 10 horas. Cuando la reacción está prácticamente acabada, el compuesto sililado producido de este modo se aísla convencionalmente, y a continuación se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R^1Hal , en la que R^1 es como se ha definido anteriormente distinto de hidrógeno, preferentemente en ausencia de un disolvente. La reacción se realiza a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante alrededor de 12 horas a 7 días. Cuando la reacción está prácticamente acabada, el producto de fórmula (23) se aísla por medios convencionales.

15 Etapa 2

Preparación de la Fórmula (24)

20 El compuesto de fórmula (23) se disuelve a continuación en un ácido acuoso, por ejemplo ácido acético acuoso y se hace reaccionar con nitrito sódico. La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 20 y 50°C, preferentemente alrededor de 30°C, durante aproximadamente 30 minutos. Cuando la reacción está prácticamente acabada, el producto de fórmula (24) se aísla por medios convencionales, por ejemplo por filtración.

25 Etapa 3

Preparación de la Fórmula (25)

30 El compuesto de fórmula (24) se reduce a continuación a un derivado diamino. En general, el compuesto de fórmula (24) se disuelve en amoniaco acuoso y a continuación se añade un agente reductor, por ejemplo hidrosulfito sódico. La reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 70°C. Cuando la reacción está prácticamente acabada, se aísla el producto de fórmula (25) convencionalmente, por ejemplo por filtración de la mezcla de reacción enfriada.

35 Etapa 4

Preparación de la Fórmula I

40 El compuesto de fórmula (25) se hace reaccionar a continuación con un ácido carboxílico de fórmula $Z-Y-X-CO_2H$ en presencia de una carbodiimida, por ejemplo hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La reacción se realiza a una temperatura entre aproximadamente 20 y 30°C, durante aproximadamente 12 a 48 horas. Se aísla el producto convencionalmente, por ejemplo por filtración, y se hace reaccionar con hexametildisilazano en exceso en presencia de sulfato amónico, durante aproximadamente 2 días a reflujo. Cuando la reacción está prácticamente acabada, se aísla el producto de fórmula I convencionalmente, por ejemplo por filtración de la mezcla de reacción enfriada.

Un ejemplo específico de la preparación mostrada en el Esquema de Reacción IX, en el que X es 1,4-pirazoleno opcionalmente sustituido, se muestra en el Esquema de Reacción X.

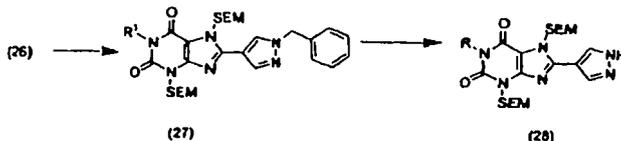
50

Esquema de reacción X

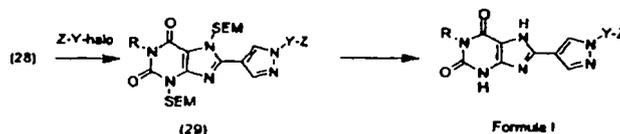
55



60



65



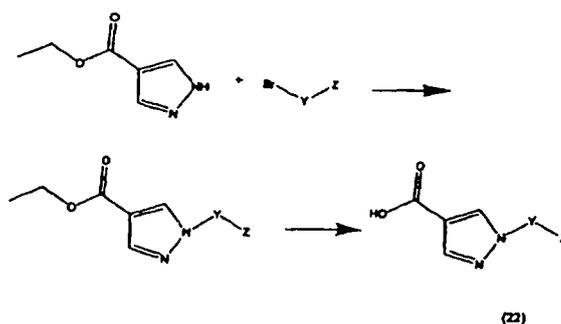
ES 2 311 759 T3

en el que SEM es 2,2-(trimetilsilil)etoximetilo halo es cloro, bromo o yodo. Debe observarse que el compuesto de fórmula (26) corresponde a un compuesto de Fórmula I en la que R^2 y R^3 son hidrógeno, X es 1-pirazol-4-ilo, Y es metileno y Z es fenilo. Esta reacción se describe con más detalle en los siguientes ejemplos.

5 El mismo esquema de reacción puede utilizarse para la preparación de un compuesto de Fórmula I en el que las posiciones 1 y 3 están sustituidas (es decir, R^1 y R^2 no son hidrógeno), partiendo de un compuesto de fórmula (21) en el que R^3 es hidrógeno y haciendo reaccionar con el compuesto de fórmula (22) como anteriormente.

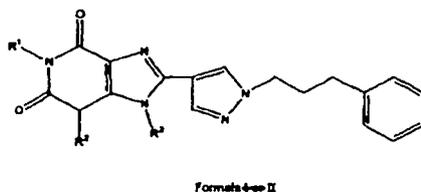
Un ejemplo de una síntesis de un compuesto de fórmula (22) se muestra en el Esquema de Reacción XI:

Esquema de reacción XI



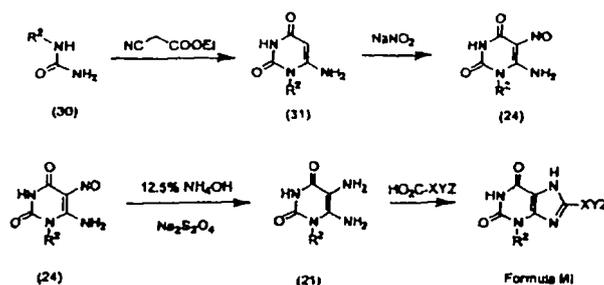
30 Por ejemplo, si Z-Y-Br representa el bromuro de 3-fenilpropilo, entonces el producto (22) es el ácido 1-(3-fenilpropil)pirazol-4-carboxílico. Si Z-Y-Br representa el bromuro de (1-oxipiridin-3-il)metilo, entonces el producto (22) es el ácido 1-(1-oxipiridin-3-ilmetil)pirazol-4-carboxílico. La reacción se lleva a cabo como se muestra en el Ejemplo 9.

35 El producto pirazol de fórmula (22) se hace reaccionar a continuación con un compuesto de fórmula (21) o (25) como se describió anteriormente en el Ejemplo 9, para proporcionar un compuesto de Fórmula II (y Fórmula I si R^3 es hidrógeno). Por ejemplo:



50 La preparación de un compuesto de Fórmula I en la que R^1 es hidrógeno y R^2 es distinto de hidrógeno a partir de un compuesto de fórmula (24) se muestra en el Esquema de Reacción XII.

Esquema de reacción XII



ES 2 311 759 T3

Etapa 1

Preparación de la Fórmula (31)

5 El compuesto de fórmula (30) está disponible en el mercado o se prepara por medios bien conocidos en la técnica. Se hace reaccionar con cianoacetato de etilo en un disolvente prático, por ejemplo etanol, en presencia de una base fuerte, por ejemplo etóxido sódico. La reacción se realiza a aproximadamente la temperatura de reflujo, durante aproximadamente 4 a aproximadamente 24 horas. Cuando la reacción está prácticamente acabada, el compuesto de fórmula (31) producido de este modo se aísla por medios convencionales.

10

Etapa 2

Preparación de la Fórmula (24)

15

El compuesto de fórmula (31) se mezcla a continuación con nitrito sódico en un disolvente acuoso, por ejemplo dimetilformamida y agua y se hace reaccionar con un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico, para producir el compuesto nitroso de fórmula (24). La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 100°C, durante aproximadamente 1 hora. Cuando la reacción está prácticamente acabada, el producto de fórmula (24) se aísla por medios convencionales.

20

Etapa 3

Preparación de la Fórmula (21)

El compuesto de fórmula (24) se reduce a continuación a un derivado diamino. En general, el compuesto de fórmula (24) se disuelve en amoníaco acuoso, y a continuación se añade un agente reductor, por ejemplo hidrosulfito sódico. La reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 70°C. Cuando la reacción está prácticamente acabada, el producto de fórmula (21) se aísla por medios convencionales, por ejemplo mediante filtración de la mezcla de reacción enfriada.

30

Etapa 4

35

Preparación de la Fórmula I

El compuesto de fórmula (21) se hace reaccionar a continuación con un ácido carboxílico de fórmula Z-Y-X-CO₂H de la misma manera que la descrita para el Esquema de Reacción IX, etapa 4, para producir un compuesto de Fórmula I.

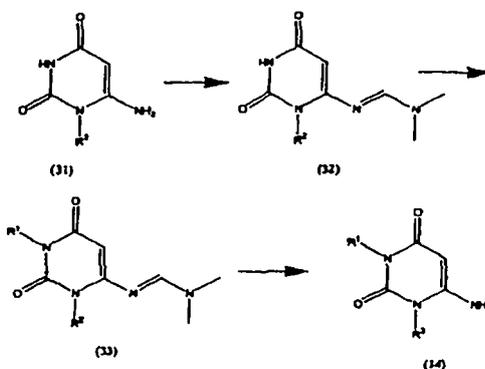
40

El compuesto de fórmula (31) puede utilizarse en una síntesis alternativa para preparar un compuesto de Fórmula I en la que R¹ es hidrógeno y R² es distinto de hidrógeno, o tanto R¹ como R² son distintos de hidrógeno y son iguales o diferentes, como se muestra en el Esquema de Reacción XIII.

45

Esquema de reacción XIII

50



55

60

65

ES 2 311 759 T3

Etapas 1 y 2

El compuesto de fórmula (31), preparado como se mostró anteriormente, se hace reaccionar con el dimetilacetal de N,N-dimetilformamida en un disolvente polar, por ejemplo N,N-dimetilformamida. La reacción se lleva a cabo a aproximadamente 40°C, durante alrededor de 1 hora. Cuando la reacción está prácticamente acabada, el compuesto de fórmula (32) producido de este modo se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R¹Hal, en la que Hal es cloro, bromo o yodo, en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico. La reacción se lleva a cabo a aproximadamente 80°C, durante aproximadamente 4 a 24 horas. Cuando la reacción es prácticamente acabada, el producto de fórmula (33) se aísla por medios convencionales, por ejemplo por evaporación de los disolventes a presión reducida y el residuo se utiliza en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapas 3

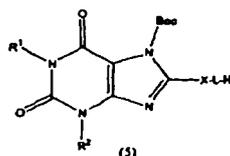
El compuesto de fórmula (33) se hace reaccionar con amoníaco acuoso en un disolvente polar, por ejemplo en suspensión en metanol. La reacción se realiza alrededor de la temperatura ambiente, durante aproximadamente 1 a 3 días. Cuando la reacción está prácticamente acabada, el producto de fórmula (34) se aísla por medios convencionales, por ejemplo por evaporación de los disolventes a presión reducida, y disgregando el residuo con agua.

El compuesto de fórmula (34) se convierte a continuación en un compuesto de Fórmula I de la misma manera que se mostró anteriormente para la preparación del compuesto de fórmula (23) en el Esquema de Reacción IX.

Procedimientos preferidos y últimas etapas

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar según las últimas etapas siguientes:

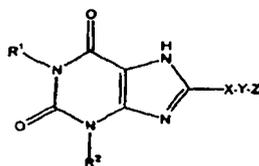
1. Poner en contacto un compuesto de fórmula:



en la que R¹, R² y X son como se definen en el Sumario de la Invención, L es -O-, -S- o -NH- y Boc es t-butiloxicarbonilo;

con un compuesto de fórmula Z-Y-LG, en la que Z e Y son como se definen en el Sumario de la Invención y LG es un grupo saliente.

2. Poner en contacto un compuesto de fórmula:



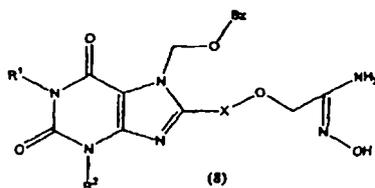
Fórmula I donde R³ es hidrógeno

en la que R¹, R² y X, Y y Z son como se definen en el Sumario de la Invención,

con un compuesto de fórmula R³-LG., en la que R³ es como se define en el Sumario de la Invención, y LG es un grupo saliente.

ES 2 311 759 T3

3. Poner en contacto un compuesto de fórmula:

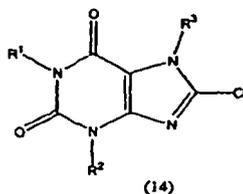


en la que R^1 , R^2 y X son como se definen en el Sumario de la Invención,

con un cloruro ácido de fórmula $RC(O)Cl$, en la que R representa una sustitución opcional que conduce a una sustitución en el anillo de oxadiazol;

para proporcionar un compuesto de Fórmula I en la que Y es metilenoxi y Z es 1,2,4-oxadiazol opcionalmente sustituido.

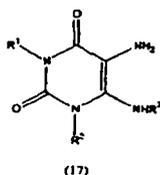
4. Poner en contacto un compuesto de fórmula:



en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en el Sumario de la Invención;

con un cloruro ácido de fórmula $(OH)_2B-X-Y-Z$, en la que X, Y y Z son como se definen en el Sumario de la Invención.

5. Poner en contacto un compuesto de fórmula:



en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en el Sumario de la Invención;

con un cloruro ácido de fórmula $ZYXCO_2H$ (compuesto de fórmula (22)), en la que X, Y y Z son como se definen en el Sumario de la Invención.

Utilidad, Experimentación y Administración

Utilidad general

Los compuestos de Fórmulas I y II son eficaces para el tratamiento de enfermedades que responden a la administración de antagonistas del receptor A_{2B} de adenosina. Dichas enfermedades comprenden, pero no se limitan a, por lo menos una de entre diarrea, aterosclerosis, restenosis, diabetes, en particular diabetes tipo II, degeneración macular, retinopatía diabética, cáncer, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, traumatismo cerebral y reacciones de hipersensibilidad de tipo I, incluyendo asma, eczema atópico y fiebre del heno.

Experimentación

La experimentación de la actividad se realiza tal como se describe en las patentes y las solicitudes de patente citadas anteriormente y en los ejemplos a continuación, y mediante los procedimientos evidentes para un experto en la materia.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de Fórmula I se administran normalmente en forma de composiciones farmacéuticas. La presente invención proporciona por lo tanto composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más compuestos de Fórmula I, o una sal o éster farmacéuticamente aceptables de la misma, y uno o más excipientes, vehículos farmacéuticamente aceptables incluyendo los diluyentes y cargas sólidos inertes, diluyentes, incluyendo la solución acuosa esterilizada y varios disolventes orgánicos, potenciadores de permeación, solubilizantes y adyuvantes. Los compuestos de Fórmula I se pueden administrar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Dichas composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica (véase, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17^a ed. (1985) y "Modern Pharmaceutics", Marcel Dekker, Inc. 3^a ed. (G.S. Banker y C.T. Rhodes, eds.).

Administración

Los compuestos de Fórmula I se pueden administrar ya sea en una sola o múltiples dosis por cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que presentan utilidades similares, por ejemplo como los descritos en las patentes y solicitudes de patentes incorporadas como referencia, incluyendo las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, por inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como inhalador o mediante un dispositivo impregnado o recubierto tal como, por ejemplo, una endoprótesis o un polímero cilíndrico insertado en la arteria.

Un modo de administración es el parenteral, particularmente por inyección. Las formas en las que las nuevas composiciones de la presente invención se pueden incorporar para su administración por inyección incluyen suspensiones acuosas o en aceite o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa esterilizada y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en solución salina se utilizan también convencionalmente para inyectables, pero son menos preferidas en el contexto de la presente invención. Se pueden emplear asimismo etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante la utilización de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante la utilización de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede llevarse a cabo mediante varios agentes antibacterianos y antimicóticos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

Las soluciones inyectables esterilizadas se preparan incorporando el compuesto de Fórmula I en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios otros ingredientes como se enumeró anteriormente, tal como se requiere, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando varios ingredientes activos esterilizados en un vehículo esterilizado que contiene el medio básico de dispersión y los demás ingredientes requeridos entre los enumerados anteriormente. En el caso de los polvos esterilizados para la preparación de soluciones inyectables esterilizadas, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado al vacío y de liofilización que proporcionan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución filtrada esterilizada previamente de éste.

La administración oral es otra vía de administración de los compuestos de Fórmula I. La administración puede ser mediante cápsulas o comprimidos entéricos recubiertos o similares. En la preparación las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de Fórmula I, el ingrediente activo se diluye normalmente mediante un excipiente y/o se confina dentro de dicho vehículo que puede estar en forma de cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve de diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido (como anteriormente), que actúa como vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. De esta manera, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma sólida o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables esterilizadas y polvos esterilizados envasados.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados comprenden lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua esterilizada, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden comprender además: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como benzoato de metilo y polipropilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes y agentes potenciadores de sabor.

Las composiciones de la invención se pueden formular con el fin de proporcionar una liberación rápida, mantenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada para administración oral comprenden sistemas con bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímero o formulaciones con matriz de fármaco-polímero. Ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las patentes US n° 3.845.770; n° 4.326.525; n° 4.902.514 y n° 5.616.345. Otra formulación emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos se pueden utilizar para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y utilización de

parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Véase, p. ej., las patentes US n° 5.023.252, n° 4.992.445 y n° 5.001.139. Dichos parches pueden prepararse para administración continua, pulsátil o bajo demanda de los agentes farmacéuticos.

5 Las composiciones se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria. La expresión “formas de dosificación unitaria” se refiere a unidades físicamente individuales adecuadas como dosis unitarias para pacientes humanos y otros mamíferos, que contienen cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéuticamente adecuado (por ejemplo, un comprimido, cápsula o ampolla). Los compuestos de Fórmula I son eficaces en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Para la administración oral, cada unidad de dosificación contiene preferentemente de 10 mg a 2 g de un compuesto de Fórmula I, más preferentemente de 10 a 700 mg y para administración parenteral, preferentemente de 10 a 700 mg de un compuesto de Fórmula I, con más preferencia aproximadamente de 50 a 200 mg. Debe entenderse, sin embargo, que la cantidad del compuesto de Fórmula I administrada de hecho será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo la enfermedad que debe tratarse, la vía de administración seleccionada, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, peso y respuesta de cada paciente, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Para la preparación de composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Al referirse a estas composiciones de preformulación como homogéneas, significa que el ingrediente activo está dispersado uniformemente en toda la composición de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

25 Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden estar recubiertas o si no compuestos para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de la acción prolongada, o para protegerla de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora pueden comprender un componente de dosificación interna y de dosificación externa, estando este último en forma de una envoltura sobre la anterior. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite al componente interno pasar íntegro al duodeno o retardar la liberación. Se puede utilizar una variedad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

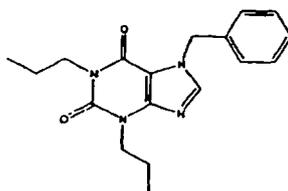
35 Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados tal como los descritos *supra*. Preferentemente las composiciones se administran por vía oral o respiratoria nasal para su efecto local o general. Las composiciones en disolventes con preferencia farmacéuticamente aceptables se pueden nebulizar mediante la utilización de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente del dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede estar unido a una tienda con máscara facial o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo se pueden administrar, preferentemente por vía oral o nasal, desde los dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

45 Los ejemplos siguientes se incluyen para demostrar las formas de realización preferidas de la invención. Los expertos ordinarios en la materia deberían valorar que las técnicas dadas a conocer en los ejemplos que siguen representan las técnicas descubiertas por el inventor que funcionan bien en la puesta en práctica de la invención, y de este modo se puede considerar que constituyen modos preferidos para su puesta en práctica. Sin embargo, los expertos ordinarios en la materia deberían valorar, a la luz de la presente exposición, que pueden realizarse muchos cambios en las formas de realización específicas que se dan a conocer y obtienen todavía un resultado parecido o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Los compuestos no comprendidos en las reivindicaciones se presentan la título comparativo solamente.

Ejemplo 1

Preparación de un compuesto de Fórmula (2)

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (2) en el que R^1 y R^2 son ambos 1-propil



ES 2 311 759 T3

A una solución de 7-bencil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (6,4 g, 26,4 mmoles), el compuesto de fórmula (1), en N,N-dimetilformamida (200 ml) a temperatura ambiente se añadió hidruro sódico (2,6 g, 66 mmoles). La mezcla se agitó durante 20 minutos, a continuación se añadió yodopropano (6,5 ml, 66 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se calentó a continuación la mezcla a 70°C y se agitó durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió en diclorometano y se pasó a través de un tapón de gel de sílice, lavando con hexano/acetato de etilo 1:1. Se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando 7-bencil-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona en bruto (8,5 g, 98% de rendimiento), que se utilizó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

10

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

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 1A anterior, pero sustituyendo yodopropano por otros haluros, se preparan los siguientes compuesto de fórmula (3):

15

7-bencil-1,3-dimetil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-1,3-dietil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

20

7-bencil-1,3-di(metoxietil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-1,3-di-n-butil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

25

7-bencil-1,3-diisobutil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1,3,7-tribencil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-1,3-di(feniletil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

30

7-bencil-1,3-diciclobutil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-1,3-di(pirid-4-ilmetil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

35

7-bencil-1,3-di(furan-3-ilmetil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-1,3-di(4-metoxibencil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-1,3-di(4-trifluorometilbencil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; y

40

7-bencil-1,3-di(3-fluorobencil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

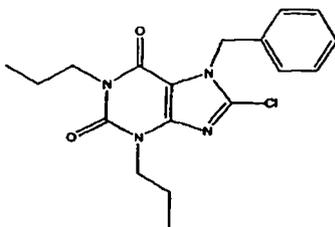
Ejemplo 2

45

Preparación de un compuesto de fórmula (3)

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (3) en la que R^1 y R^2 son ambos n-propilo

50



55

60

La 7-bencil-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, compuesto de fórmula (2), (2,0 g, 6,1 mmoles) y N-clo-rosuccinimida (1,0 g, 7,4 mmoles) se combinaron en 100 ml de tetrahidrofurano y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Se lavó la solución con agua, a continuación salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el disolvente al vacío, para proporcionar un compuesto de fórmula (3) en la que R^1 y R^2 son ambos n-propilo, 7-bencil-8-cloro-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, que se recristalizó en acetato de etilo/hexano (1:50).

65

ES 2 311 759 T3

B. Preparación de un compuesto de Fórmula (3) variando R^1 y R^2

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 2A anterior, pero sustituyendo 7-bencil-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona por otros compuestos de fórmula (2), se preparan los siguientes compuestos de fórmula (3):

7-bencil-8-cloro-1,3-dimetil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-8-cloro-1,3-dietil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-8-cloro-1,3-di(metoxietil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-8-cloro-1,3-di-n-butil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-8-cloro-1,3-diisobutil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-cloro-1,3,7-tribencil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-8-cloro-1,3-di(feniletil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-8-cloro-1,3-diciclobutil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-8-cloro-1,3-di(pirid-4-ilmetil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-8-cloro-1,3-di(furan-3-ilmetil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-8-cloro-1,3-di(4-metoxibencil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

7-bencil-8-cloro-1,3-di(4-trifluorometilbencil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; y

7-bencil-8-cloro-1,3-di(3-fluorobencil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

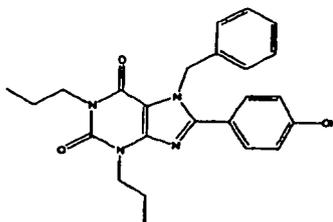
C. Preparación de un compuesto de fórmula (3), variando R^1 y R^2

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 2A anterior, pero sustituyendo 7-bencil-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona por otros compuestos de fórmula (2), se prepara cualquier compuesto de fórmula (3).

Ejemplo 3

Preparación de un compuesto de fórmula (4)

A. Preparación de un compuesto de fórmula (4) en la que R^1 y R^2 son ambos n-propilo, X es fenilo y L es -O-



La 7-bencil-8-cloro-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, compuesto de fórmula (3) en la que R^1 y R^2 son ambos n-propilo (5,0 g, 14 mmoles) y el ácido 4-hidroxifenil-bórico (2,0 g, 14 mmoles) se disolvieron en 100 ml de una mezcla de tolueno/etanol (4:1) y se agitó a reflujo durante 16 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y se cromatografió el residuo sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:4) para dar un compuesto que es similar a un compuesto de fórmula (4) y en la que R^1 y R^2 son ambos n-propilo, X es fenilo y L es -O- (7-bencil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona) como un sólido amarillo pálido.

B. Preparación de un compuesto de fórmula (4), variando R^1 , R^2 , X y L

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 3A anterior, pero sustituyendo 7-bencil-8-cloro-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona con otros compuestos de fórmula (3), se prepara cualquier compuesto de fórmula (4).

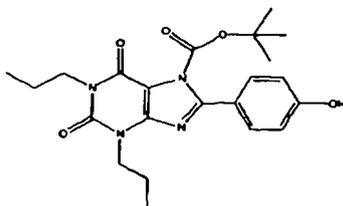
ES 2 311 759 T3

Ejemplo 4

Preparación de un compuesto de Fórmula (5)

5 A. Preparación de un compuesto que es similar a un compuesto de Fórmula (5) y en la que R^1 y R^2 son ambos *n*-propilo, X es fenilo y L es -O-

10



15

20 El compuesto que es similar a un compuesto de fórmula (4) y en la que R^1 y R^2 son ambos *n*-propilo, X es fenilo y L es -O-(7-bencil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona) (613 mg) se disolvió en metanol (50 ml), se añadió una cantidad catalítica de hidróxido de paladio y la mezcla se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla, lavando el catalizador con metanol, y se evaporó el disolvente del filtrado a presión reducida para proporcionar 8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina.

25

Este producto se disolvió en metanol, di-*tert*-butildicarbonato (0,7 g, 3,2 mmoles) y se añadió *N,N*-di-isopropil-etilamina (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se cromatografió el residuo en una columna de gel de sílice, para dar un compuesto que es similar a un compuesto de fórmula (5), 7-*t*-butoxicarbonil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

30

B. Preparación de un compuesto de Fórmula (5), variando R^1 , R^3 y X

35 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento de 4A anterior, pero sustituyendo 7-bencil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona con compuestos de fórmula (4), se prepara cualquier compuesto de Fórmula (5).

35

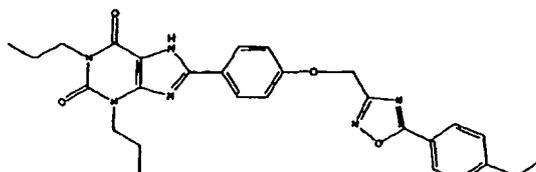
Ejemplo 5

Preparación de un compuesto de Fórmula I

40

A. Preparación de un compuesto que es similar a un compuesto de Fórmula I y en la que R^1 y R^2 son *n*-propilo, X es fenilo, Y es -O-CH₂- y Z es 5-(4-metoxifenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo

45



50

55 Una mezcla de 7-*t*-butoxicarbonil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, un compuesto que es similar a un compuesto de fórmula (5) (50 mg, 0,117 mmoles), 3-clorometil-5-(4-metoxifenil)-1-[1,2,4]oxadiazol (26 mg, 0,117 mmoles) e hidruro sódico (10 mg, 0,234 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía en capa fina de preparación, para dar la 8-{4-[5-(4-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi]fenil}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

60

B. Preparación de un Compuesto de Fórmula I, variando R^1 , R^2 , X, Y y Z

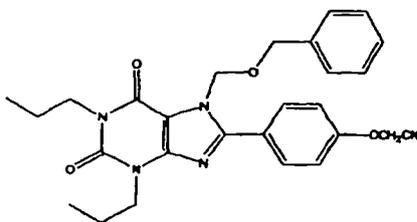
65 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 5A anterior, pero sustituyendo la 7-*t*-butoxicarbonil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona por compuestos de fórmula (5), y opcionalmente sustituyendo el 3-clorometil-5-(4-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol por otros compuestos de fórmula YZ, puede prepararse cualquier compuesto de Fórmula I.

ES 2 311 759 T3

Ejemplo 6

Preparación de un compuesto de Fórmula (7)

- 5 A. Preparación de un compuesto que es similar a un compuesto de Fórmula (7) y en la que R^1 y R^2 son *n*-propilo y X es 1,4-fenileno



- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- Una solución de 7-bencil-8-(4-benciloxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (4,39 g, 8,17 mmoles) (preparada de manera análoga a la preparación del compuesto de fórmula (5)) en cloruro de metileno-metanol (1:1) (100 ml) se agitó bajo hidrógeno con una cantidad catalítica de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 10%/C a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró el catalizador, se lavó con diclorometano/metanol y se evaporó el filtrado a presión reducida para dar un sólido, que se lavó con cloruro de metileno para proporcionar el producto puro, 8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.
 - Una mezcla de 8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (2,2 g, 6,7 mmoles), cloruro de terc-butildimetilsililo (2,0 g, 13,4 mmoles) e imidazol (0,91 g, 13,4 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se calentó a reflujo durante 10 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se pasó a través de un tapón de gel de sílice, que se lavó a continuación con acetato de etilo. Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar la 8-[(4-terc-butildimetilsililo)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.
 - A una solución 8-[(4-terc-butildimetilsililo)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (13,7 g, 31 mmoles) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió hidruro sódico (1,6 g, 40 mmoles) y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió a continuación cloruro de benciloximetilo (4,9 g, 31 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se eliminó a continuación el disolvente a presión reducida, y se disolvió el residuo en cloruro de metileno. Esta solución se lavó con salmuera, y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, para dar la 7-benciloximetil-8-[(4-terc-butildimetilsililo)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona como un líquido.
 - A una solución de 7-benciloximetil-8-[(4-terc-butildimetilsililo)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (10,5 g, 18,7 mmoles) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió fluoruro de tetra(terc-butil)amonio (3 g) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El producto se pasó a través de un tapón de gel de sílice, que se lavó con acetato de etilo. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se lavó el residuo con diclorometano, para dar 7-benciloximetil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona como un sólido blanco.
 - A una solución de 7-benciloximetil-8-(4-hidroxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (1 g, 2,2 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió t-butoxido de potasio (0,28 g, 2,4 mmoles) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadió yodoacetronitrilo (0,38 g, 2,23 mmoles) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo y se pasó a través de un tapón de gel de sílice, para proporcionar 7-benciloximetil-8-(4-cianometoxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, un compuesto que es similar a un compuesto de fórmula (7).

- 60 B. Preparación de un Compuesto de Fórmula (7), variando R^1 y R^2

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 6A anterior, pero sustituyendo 7-benciloximetil-8-(4-cianometoxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona por otros compuestos similares, se preparan los compuestos de fórmula (7).

65

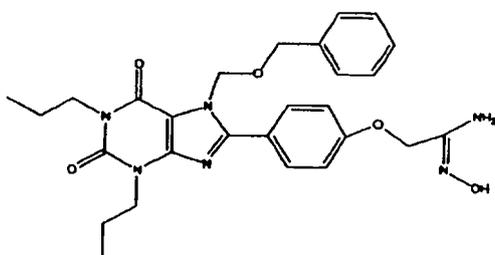
ES 2 311 759 T3

Ejemplo 7

Preparación de un compuesto de Fórmula (8)

5 A. Preparación de un compuesto similar a un compuesto de Fórmula (8) y en la que R^1 y R^2 son *n*-propilo y X es 1-4-fenileno

10



15

20 Una solución de 7-benciloximetil-8-(4-cianometoxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (1,15 g, 2,36 mmoles) en etanol (50 ml) se agitó con etóxido sódico (0,25 g, 3,54 mmoles) e hidrocloreuro de hidroxilamina (0,15 g, 3,54 mmoles) a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en diclorometano/metanol (50:1) y se pasó la solución a través de un tapón de gel de sílice. Se evaporó el filtrado a presión reducida para proporcionar 8-[4-(2-amino-2-(hidroxiimino)etoxi)fenil]-7-[(fenilmetoxi)metil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

25

B. Preparación de un Compuesto de Fórmula (8), variando entre R^1 y R^2

30 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 7A anterior, pero sustituyendo la 7-benciloximetil-8-(4-cianometoxifenil)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona por otros compuestos similares, se preparan los compuestos de fórmula (8).

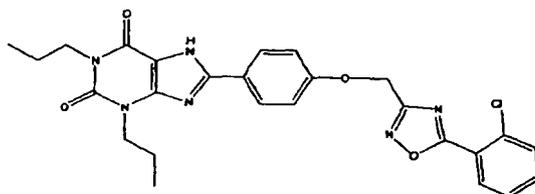
35

Ejemplo 8

Preparación alternativa de un compuesto de Fórmula I

40 Preparación de un compuesto que es similar a un Compuesto de Fórmula I y en la que R^1 y R^2 son *n*-propilo, R^3 es hidrógeno, X es 1,4-fenileno, Y es -O(CH₂)- y Z es 5-(2-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo

45



50

55 A una solución de 7-benciloximetil-8-[4-(amino(hidroxiimino)metoxi)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (50 mg) en dioxano (3 ml) se añadió carbonato potásico (0,5 g), seguido de cloruro de 2-clorobenzofilo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos, a continuación se filtraron los sólidos. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se disolvió el residuo en xileno. Se calentó la solución a 145°C durante la noche, a continuación se eliminó el disolvente a presión reducida y se cromatógrafió el residuo en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar la 8-[4-[5-(2-clorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi]fenil]-1,3-dipropil-1,3-dihidropurina-2,6-diona.

55

60 B. Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 8A, pero sustituyendo la 7-benciloximetil-8-[4-(amino(hidroxiimino)metoxi)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona por otros compuestos de fórmula (8), y sustituyendo opcionalmente RC(O)Cl por otros compuestos de fórmula RC(O)Cl, se prepararon los compuestos de Fórmula I, por ejemplo:

60

8-[1-(1-oxi-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1,3-dipropil-3,7-dihidropurina-2,6-diona.

65

1,3-dipropil-8-[1-(1-oxipirid-4-ilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; y

1,3-dipropil-8-[1-(1-oxipirid-3-ilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

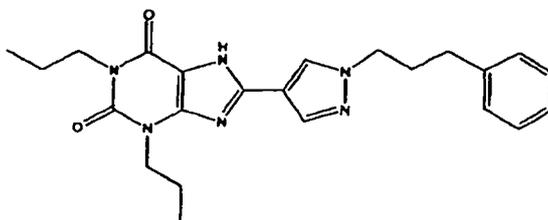
ES 2 311 759 T3

Ejemplo 9A

Preparación de un Compuesto de Fórmula I en la que R^1 y R^2 son iguales

- 5 A. Preparación de un Compuesto de Fórmula I en la que R^1 y R^2 son *n*-propilo, X es 1,4-pirazoleno, R^3 es hidrógeno, Y es propileno y Z es fenilo

10



15

20

- a) A una solución de carboxilato de etil 4-pirazol (3,57 mmoles) en acetona (30 ml) se añadió carbonato potásico (35,7 mmoles) y 1-bromo-3-fenilpropano (3,57 mmoles). La suspensión se calentó a reflujo durante la noche, tras lo cual se eliminó el disolvente a presión reducida. Se dividió el residuo entre acetato de etilo y agua, se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el filtrado a presión reducida para dar un aceite, que se purificó por TLC de preparación, para dar 1-(3-fenilpropil)pirazol-4-carboxilato de etilo.

25

- b) Se disolvió a continuación el éster en metanol (30 ml) y se añadió hidróxido potásico (1,5 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas bajo nitrógeno, a continuación se eliminó el disolvente a presión reducida. Se dividió el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se separó la capa acuosa y se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 6 N, a continuación se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a presión reducida, para dar el ácido 1-(3-fenilpropil)pirazol-4-carboxílico.

30

35

- c) A una solución de ácido 1-(3-fenilpropil)pirazol-4-carboxílico (300 mg, 1,30 mmoles) en N,N-dimetilformamida (7 ml) se añadió hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (300 mg). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente hasta que se disolvió todo el sólido, a continuación se añadió 5,6-diamino-1,3-dipropil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (450 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se añadió hidróxido sódico 2 N (10 ml) y la suspensión se calentó a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en agua con hielo y se acidificó a pH 2-3. La mezcla se dividió entre agua y acetato de etilo y la capa de acetato de etilo y cualquier material sólido se lavó con agua, y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disgregó el residuo con éter, dando el producto puro, 8-[1-(3-fenilpropil)pirazol-4-il]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

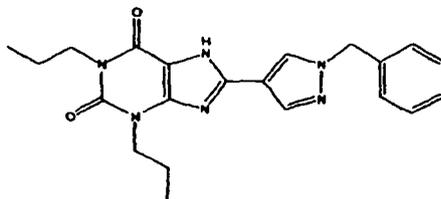
40

Ejemplo 9B

45 Preparación alternativa de un Compuesto de Fórmula I en la que R^1 y R^2 son iguales

A. Preparación de un Compuesto de Fórmula I en la que R^1 y R^2 son *n*-propilo, X es 1,4-pirazoleno, R^3 es hidrógeno, Y es metileno y Z es fenilo

50



55

60

- (a) A una solución de ácido 1-bencilpirazol-4-carboxílico (4 g, 19,8 mmoles) en N,N-dimetil-formamida (80 ml) se añadió hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (4 g). Se agitó la suspensión durante 15 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añadió 5,6-diamino-1,3-dipropil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (5,37 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La dimetilformamida se eliminó a presión reducida y a continuación se añadió hidróxido sódico 2 N (60 ml) y se calentó la suspensión a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en agua con hielo y se acidificó a pH 1-2. La mezcla se dividió entre agua y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo y el sólido acompañante se lavó varias veces con agua y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disgregó el residuo con éter, proporcionando la 8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

65

ES 2 311 759 T3

- b) Se disolvió 8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (3,88 g) en dimetilformamida (30 ml) y se añadió carbonato potásico (0,642 g), seguido de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (cloruro de SEM, 0,768 g). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante la noche, en cuyo periodo se añadieron 0,4 equivalentes más de carbonato potásico y cloruro de SEM, y la mezcla se agitó durante 3 horas más. Se filtró el sólido y se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida. Se cromatografió el residuo en una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20%/hexanos, para dar la 7-[(3,3-dimetil-3-silabutoxi)metil]-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.
- c) A una solución de 7-[(3,3-dimetil-3-silabutoxi)metil]-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (3 g) en etanol (100 ml) se añadió ciclohexeno (50 ml) e hidróxido de paladio (3 g). Se calentó a reflujo la mezcla durante 4 días, a continuación se filtró el catalizador y se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida. Se cromatografió el residuo en una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30%/hexanos, para dar la 7-[(3,3-dimetil-3-silabutoxi)metil]-1,3-dipropil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.
- d) A una solución de 7-[(3,3-dimetil-3-silabutoxi)metil]-1,3-dipropil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (50 mg) en dimetilformamida (2 ml) se añadió bromoetilbenceno (0,16 ml) y carbonato potásico (159 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró el material sólido. Se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida y se cromatografió el residuo por cromatografía de capa fina de preparación, eluyendo con acetato de etilo al 30%/hexanos para dar la 7-[(3,3-dimetil-3-silabutoxi)metil]-8-[1-(2-feniletíl)pirazol-4-il]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.
- e) Una solución de 7-[(3,3-dimetil-3-silabutoxi)metil]-8-[1-(2-feniletíl)pirazol-4-il]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (53 mg) en etanol/ácido clorhídrico (1 M, 2 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Se extrajo el disolvente del producto a presión reducida y se lavó el residuo con éter, para proporcionar la 8-[1-(2-feniletíl)pirazol-4-il]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

B. Preparación de un Compuesto de Fórmula I en la que R^1 y R^2 son iguales, variando X, Y y Z

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9A y/o 9B anteriores, se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula I:

8-(1-bencilpirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-[1-(3-ciclohexilpropil)pirazol-4-il]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-(1-{[5-(2-metoxifenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metil}pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-[1-(2-fenoxietil)pirazol-4-il]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-(1-{[5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metil}pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-(1-{[3-(4-metilfenil)(1,2,4-oxadiazol-5-il)]metil}pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{1-[2-(1,3-dioxobenzo[c]azolin-2-il)etil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-trihidropurin-8-il)]pirazolil]-N-(2-clorofenil)acetamida;

2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-trihidropurin-8-il)]pirazolil]-N-fenilacetamida;

8-{1-[(2-metilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{1-[(3-metilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

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

8-{1-[(4-metilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{1-[(2-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{1-[(3-metoxifenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{1-[(3-clorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{1-[(2-clorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

ES 2 311 759 T3

- 1,3-dipropil-8-(1-{{4-(trifluorometil)fenil}metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-{1-{{4-clorofenil}metil}pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
5 8-{1-{{4-fluorofenil}metil}pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-{1-{{4-metoxifenil}metil}pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
10 ácido 2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-8-il)pirazolil]acético;
8-[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
ácido 2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-trihidropurin-8-il)pirazolil]-2-fenilacético;
15 ácido 2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-trihidropurin-8-il)pirazolil]-2-(4-fluorofenil)acético;
ácido 2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-trihidropurin-8-il)pirazolil]propanoico;
20 8-[1-(feniletil)pirazol-4-il]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-[1-(4-clorofenil)-5-(trifluorometil)pirazol-4-il]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-[1-fenil-5-(trifluorometil)pirazol-4-il]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
25 8-(1-fenil-5-propilpirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-(5-metil-1-fenilpirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
etil 2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-trihidropurin-8-il)pirazolil]-2-fenilacetato;
30 1,3-dimetil-8-(1-{{3-(trifluorometil)fenil}metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dipropil-8-{1-{{3-fluorofenil}metil}pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
35 1,3-dipropil-8-[1-fenilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dipropil-8-[1,3-dimetilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dipropil-8-[1-etil-3-metilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
40 1,3-dibutil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dibutil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
45 1,3-dipropil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dimetil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dietil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
50 1,3-dipropil-8-{1-{{2-metoxifenil}metil}pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-di-(sec-butil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
55 1,3-di-(sec-butil)-8-{1-{{3-trifluorometilfenil}metil}pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-di-(sec-butil)-8-{1-{{3-fluorofenil}metil}pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dimetil-8-{1-{{3-fluorofenil}metil}pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
60 1,3-dipropil-8-{1-{{2,5-diclorofenil}metil}pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dietil-8-{1-{{3-fluorofenil}metil}pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
65 1,3-dietil-8-{1-{{3-trifluorometilfenil}metil}pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dipropil-8-{1-{{4-carboxifenil}metil}pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

ES 2 311 759 T3

1,3-dipropil-8-(1-((3-(trifluorometil)fenil)metil)pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dipropil-8-(1-((3-(trifluorometil)fenil)etil)pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; y
5 ácido 2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-trihidropurin-8-il))pirazolil]-2-fenilacético;
1,3-dietil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.
8-(1-((3-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-5-il))metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
10 8-(1-((5-fenil(1,2,4-oxadiazol-3-il))metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dipropil-8-[1-((5-[4-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il))metil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-
diona;
15 8-(1-((5-fenilisoxazol-3-il)metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-(1-((5-(2-clorofenil)isoxazol-3-il)metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
20 8-(1-((5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-(1-((5-(3,4-diclorofenil)isoxazol-3-il)metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-dona;
1,3-dipropil-8-[1-((5-[4-(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-il)metil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
25 8-(1-((6-cloro-2-fluorofenil)metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-(1-((2,3-difluorofenil)metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
30 8-(1-((2,4-difluorofenil)metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-(1-((2,6-difluorofenil)metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-(1-((3,4-difluorofenil)metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
35 8-(1-((4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-(1-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
40 1,3-dipropil-8-(1-((3-(trifluorometil)fenil)etil)pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-(1-((3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-(1-((4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
45 8-(1-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-(1-((3-fenilisoxazol-5-il)metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
50 1,3-dipropil-8-[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dipropil-8-[1-((2-[4-(trifluorometil)fenil](1,3-oxazol-4-il))metil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-(1-((5-(2,4-difluorofenil)isoxazol-3-il)metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
55 1,3-dipropil-8-{1-((2,4,6-trifluorofenil)metil)pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-(1-((3-cloro-2-fluorofenil)metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
60 8-(1-((2-fluoro-3-metilfenil)metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
8-(1-((2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)metil)pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
1,3-dipropil-8-[1-((5-[3-trifluorometil]fenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il))metil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-
65 diona;
1,3-dipropil-8-[1-(4-piridilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

ES 2 311 759 T3

1,3-dipropil-8-[1-(3-piridilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-[1-((1R)indanil)pirazol-4-il]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

5 8-[1-((1S)indanil)pirazol-4-il]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

3-{[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-8-il)pirazolil]metil} benzoato de metilo;

10 ácido 3-{[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-8-il)pirazolil]metil}benzoico;

1,3-dipropil-8-(1-{[6-(trifluorometil)(3-piridil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{1-[(6-cloro(3-piridil))metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

15 1,3-dipropil-8-{1-[(3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

4-{[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-8-il)pirazolil]metil}benceno-carbonitrilo;

20 8-{1-[(4-metoxi-3,5-dimetil(2-piridil))metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{1-[(3,4-dimetoxi(2-piridil))metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{1-[(5-cloro(2-tienil))metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; y

25 ácido 6-{[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-8-il)pirazolil]metil}piridina-2-carboxílico.

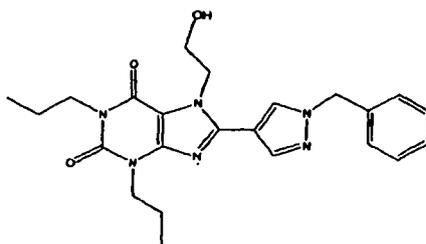
C. Preparación de un Compuesto de Fórmula I en la que R^1 y R^2 son iguales, variando X, Y y Z

30 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9A y/o 9B anterior, se preparan otros compuestos de Fórmula I.

Ejemplo 10

35 *Preparación de un Compuesto de Fórmula I*

40 *A. Preparación de un Compuesto de Fórmula I en la que R^1 y R^2 son n-propilo, X es 1,4-pirazoleno, R^3 es 2-hidroxi-etilo, Y es metileno y Z es fenilo*



55 A una solución de 8-(1-bencilpirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (0,51 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió carbonato potásico (5,1 mmoles) y 2-bromoetanol (5,1 mmoles). La suspensión se calentó a 70°C durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por TLC de preparación, proporcionando 7-(2-hidroxi-etil)-8-(1-bencilpirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona pura.

B. Preparación de un Compuesto de Fórmula I en la que R^1 y R^2 son n-propilo, variando X, Y y Z

60 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 10A anterior, pero sustituyendo el 2-bromoetanol por otros compuestos de fórmula R^3LG , se preparó el siguiente compuesto de Fórmula I:

65 7-alil-8-(1-bencilpirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

ES 2 311 759 T3

C. Preparación de un Compuesto de Fórmula I en la que R^1 y R^2 son *n*-propilo, variando X, Y y Z

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 10A anterior, pero sustituyendo el 2-bromoetanol por otros compuestos de fórmula R^3LG , se preparan otros compuestos de Fórmula I.

5

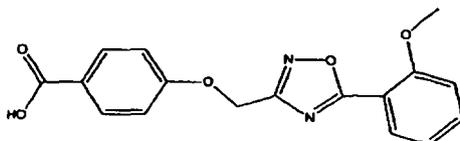
Ejemplo 11

Preparación de un Compuesto de Fórmula (22)

10

A. Preparación de un Compuesto de Fórmula $HO-C(O)-XYZ$ en la que X es fenilo, Y es $-O-CH_2-$ y Z es 5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo

15



20

a) Se calentó a reflujo durante la noche una solución de 4-hidroxibenzoato de metilo (3,04 g, 20 mmoles) y 3-clorometil-5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol (4,48 g, 20 mmoles) en acetona (200 ml). Se filtró la mezcla, se eliminó el disolvente del filtrado y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se añadió metanol a esta solución para precipitar el producto, 4-{2-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metoxi}benzoato de metilo.

25

b) Una solución de 4-{2-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metoxi}benzoato de metilo (5,0 g) e hidróxido potásico (10 g) en metanol (200 ml) se calentó a reflujo durante 4,5 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y se dividió el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se acidificó la capa acuosa con ácido clorhídrico 6 N a pH 3 y el precipitado se extrajo en acetato de etilo. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el ácido 4-{2-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metoxi}benzoico.

30

B. Preparación de un Compuesto de Fórmula $HO-C(O)-XYZ$, variando X, Y y Z

35

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 11A anterior, pero sustituyendo el 3-clorometil-5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol por otros 3-clorometil-5-sustituido-[1,2,4]oxadiazoles, se preparan otros compuestos de fórmula $HO-C(O)-XYZ$.

40

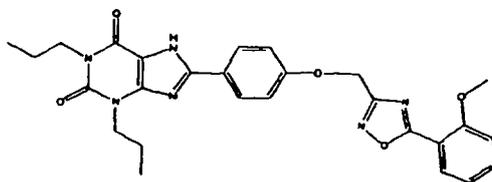
Ejemplo 12

Preparación de un Compuesto de Fórmula I

45

A. Preparación de un compuesto que es similar a un Compuesto de Fórmula I y en la que R^1 y R^2 son *n*-propilo, R^3 es hidrógeno, X es 1,4-fenileno, Y es $-O(CH_2)-$ y Z es 5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo

50



55

Una mezcla de ácido 4-{2-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metoxi}benzoico (3,0 g, 5,6-diamino-1,3-dipropil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (3,2 g) e hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (3,0 g) en N,N-dimetil-formamida (50 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se secó el residuo al vacío durante 1 hora. A esto se añadió 150 ml de hidróxido sodico 2 N y la mezcla se calentó a 120°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla a 0°C y se acidificó con ácido clorhídrico 6 N a pH 2-3. Se dividió la mezcla entre agua y acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se separó junto con algún producto sólido. Se lavó esta mezcla con agua, se eliminó el disolvente de la capa orgánica hasta un volumen de aproximadamente 20 ml. El sólido obtenido de este modo se filtró, se lavó con acetato de etilo y una vez con acetato de etilo/metanol (1:1). Se secó el sólido al vacío para proporcionar 8-{4-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metoxi}fenil}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, un compuesto que es similar a un compuesto de Fórmula I.

60

65

ES 2 311 759 T3

B. Preparación de un compuesto de Fórmula I en la que R^1 y R^2 son *n*-propilo, variando X, Y y Z

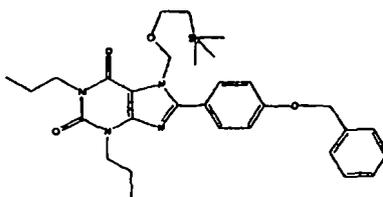
Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 12A anterior, pero sustituyendo el ácido 4-{2-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metoxi}benzoico por compuestos de fórmula (22), y opcionalmente sustituyendo la 5,6-diamino-1,3-dipropil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos similares, se preparan compuestos de Fórmula I.

Ejemplo 13

10 Preparación de un Compuesto de Fórmula I

A. Preparación de un compuesto que es similar a un Compuesto de Fórmula I y en la que R^1 y R^2 son *n*-propilo, R^3 es hidrógeno, X es 1,4-fenileno, Y es $-O(CH_2)-$ y Z es 5-(2-metoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo

15



20

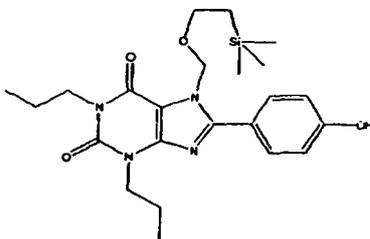
a) A una solución de 8-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (3,8 g, 9,08 mmoles) en dimetilformamida anhidra (100 ml) se añadió carbonato potásico (6,27 g, 45,4 mmoles), seguido de cloruro de 2-trimetilsilil)etoximetil (3,21 ml, 18 mmoles) y la mezcla se agitó a 70°C durante 72 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash, eluyendo con EtOAc al 30%/hexanos, para dar 3,7 g de 7-[(2-trimetilsilil)etoximetil]-8-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

25

30

b)

35



40

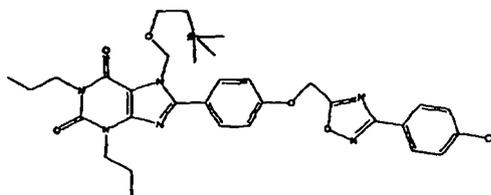
Se disolvió la 7-[(2-trimetilsilil)etoximetil]-8-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (1,74 g, 3,17 mmoles) en metanol (100 ml) y a esto se añadió catalizador de Pearlmann (1,0 g). Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente a una presión positiva de hidrógeno durante 16 horas. Se filtró la suspensión a través de celite, se lavó varias veces con cloruro de metileno:metanol 50:50 y se evaporó el filtrado para dar 7-[(2-trimetilsilil)etoximetil]-8-[4-hidroxifenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (1,2 g) como un sólido blanco.

45

50

c)

55

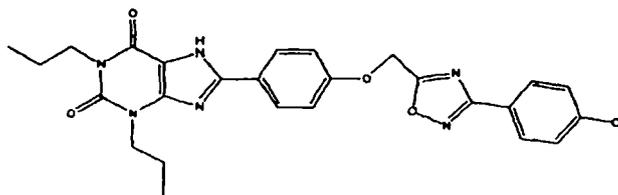


60

Se disolvió la 7-[(2-trimetilsilil)etoximetil]-8-[4-hidroxifenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (50 mg, 0,1 mmoles) en acetona (2,5 ml), a lo que se añadió carbonato potásico (0,5 g), seguido de 5-clorometil-3-[(4-cloro)fenil]oxadiazol (25 mg, 0,1 mmoles) y la mezcla se agitó a 60 grados C durante 16 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se evaporó y se sometió el residuo a cromatografía en capa fina de preparación, eluyendo con EtOAc al 30%/hexanos, para proporcionar la 7-[(2-trimetilsilil)etoximetil]-8-[(3-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-5-il)]metoxi}fenil]-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona (50 mg).

65

d)



Se disolvió la 7-(2-trimetilsilil)etoximetil-8-(4-{{[3-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-5-il)]metoxi}fenil}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona en etanol (2 ml), a la que se añadió HCl 1 M (0,5 ml). Se calentó a reflujo la mezcla durante 2 horas. El residuo blanco resultante se recogió evaporando el disolvente a presión reducida y lavando el residuo con etanol (3 x 2 ml) para dar 8-(4-{{[3-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-5-il)]metoxi}fenil}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

B. Preparación de un Compuesto de Fórmula I en la que R¹ y R² son n-propilo, variando X, Y y Z

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 13A anterior, pero sustituyendo el 5-clorometil-3-[(4-cloro)fenil]oxadiazol por compuestos similares, se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula I:

8-(1-{{[5-(2-metoxifenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metil}pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-(1-{{[3-(4-metilfenil)(1,2,4-oxadiazol-5-il)]metil}pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-dona;

8-{{1-[2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1,3-dipropil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{{1-[(2-metilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{{1-[(3-metilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

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

8-{{1-[(4-metilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{{1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{{1-[(2-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{{1-[(3-metoxifenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{{1-[(3-clorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

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

8-{{1-[(2-clorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

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

8-{{1-[(4-clorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{{1-[(4-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; y

8-{{1-[(4-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

C. Preparación de un Compuesto de Fórmula I en la que R¹ y R² son n-propilo, variando X, Y y Z

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 13A anterior, pero sustituyendo el 5-clorometil-3-[(4-cloro)fenil]oxadiazol por compuestos similares, se preparan los compuestos de Fórmula I.

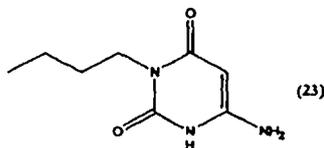
ES 2 311 759 T3

Ejemplo 14

Preparación de un Compuesto de Fórmula (23)

5 A. Preparación de un Compuesto de Fórmula (23) en la que R¹ es n-butilo

10



15

Una mezcla de 6-aminouracilo (5 g, 10 mmoles), hexametildisilazano (40 ml) y sulfato amónico (260 mg, 1,97 mmoles) se calentó a reflujo durante 4 horas. El exceso de HMDS se eliminó a presión reducida para proporcionar el derivado trimetilsililado de 6-aminouracilo.

20

Se combinó el producto con 1-yodobutano (10 ml) y se calentó en un baño de aceite a 130°C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 0°C y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua, para proporcionar la 6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, compuesto de fórmula (23), que se utilizó en la reacción siguiente sin ninguna purificación adicional.

25

B. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (23)

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 14A anterior, pero sustituyendo el 1-yodobutano por otros haluros de fórmula R¹Hal, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (23):

30

6-amino-3-etil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-3-n-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

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

35

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

6-amino-3-bencil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y

40

6-amino-3-etinil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

C. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (23)

45

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 14A anterior, pero sustituyendo el 1-yodo-butano por otros haluros de fórmula R¹Hal, se preparan los siguientes compuestos de fórmula (23).

6-amino-3-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

50

6-amino-3-isopropil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-3-n-pentil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-3-propilpentil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

55

6-amino-3-(2-feniletíl)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-3-(2-metoxietíl)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

60

6-amino-3-(3-hidroxi-propil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-3-(4-fluorobutil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-3-(2-etilcarboxietíl)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

65

6-amino-3-etenil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-3-ciclopentil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

ES 2 311 759 T3

6-amino-3-(3-hidroxiciclopentil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-3-ciclohexil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

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

6-amino-3-fenil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-3-(pirid-3-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

10

6-amino-3-(pirid-3-ilmetil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-3-(tetrahidrofuran-3-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y

15

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

D. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (23)

20 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 14A anterior, pero sustituyendo el 1-yodobutano por otros haluros de fórmula $R^1\text{Hal}$, se preparan otros compuestos de fórmula (23).

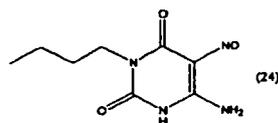
Ejemplo 15

25

Preparación de un Compuesto de Fórmula (24)

A. Preparación de un Compuesto de Fórmula (24) en la que R^1 es *n*-butilo

30



35

Una mezcla de 6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (4,0 g, 21,8 mmoles) y ácido acético acuoso (120 ml) se calentó a 70°C hasta que se alcanzó la disolución completa, y se enfrió la solución a 30°C. Se añadió nitrito sódico (3 g) en pequeñas porciones en agitación, formando un precipitado anaranjado. Se enfrió a 0°C la mezcla de reacción y el precipitado filtrado, se lavó con agua y se secó a presión reducida, para proporcionar 5-nitroso-6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, que se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación.

40

B. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (24)

45 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 15A anterior, pero sustituyendo la 6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (23), se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (24):

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

50

5-nitroso-6-amino-3-*n*-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

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

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

55

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

5-nitroso-6-amino-3-etinil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

60

C. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (24)

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 15A anterior, pero sustituyendo la 6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (23), se preparan los siguientes compuestos de fórmula (24).

65

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

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

ES 2 311 759 T3

5-nitroso-6-amino-3-n-pentil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

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

5 5-nitroso-6-amino-3-(2-feniletíl)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-(2-metoxietíl)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

10 5-nitroso-6-amino-3-(3-hidroxipropil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-(4-fluorobutil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-(2-etilcarboxietíl)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

15 5-nitroso-6-amino-3-etenil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

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

20 5-nitroso-6-amino-3-(3-hidroxiciclopentil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

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

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

25 5-nitroso-6-amino-3-fenil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-(pirid-3-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

30 5-nitroso-6-amino-3-(pirid-3-ilmetil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

5-nitroso-6-amino-3-(tetrahidrofuran-3-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y

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

35

D. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (24)

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 15A anterior, pero sustituyendo la 6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (23), se preparan otros compuestos de fórmula (24).

40

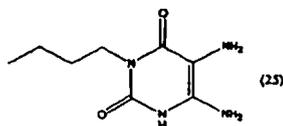
Ejemplo 16

Preparación de un Compuesto de Fórmula (25)

45

A. Preparación de un Compuesto de Fórmula (25) en la que R¹ es n-butilo

50



Se calentó a 70°C una mezcla de 5-nitroso-6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (2,1 g, 10 mmoles) y amoníaco acuoso (50 ml) hasta que se consiguió la disolución completa. Se añadió a continuación hidrosulfito sódico (7 g) en pequeñas porciones hasta que la disolución se volvió transparente e incolora. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida hasta que aparecieron cristales, y se enfrió a continuación a 0°C. Se filtró el precipitado, se lavó con agua fría, para proporcionar la 5,6-diamino-3-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, compuesto de fórmula (25), que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

60

B. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (25)

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 16A anterior, pero sustituyendo la 5-nitroso-6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (24), se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (25):

65

ES 2 311 759 T3

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

5,6-diamino-3-n-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

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

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

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

10

5,6-diamino-3-etinil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

C. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (25)

15

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 16A anterior, pero sustituyendo la 5-nitroso-6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (24), se preparan los siguientes compuestos de fórmula (25).

20

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

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

5,6-diamino-3-n-pentil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

25

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

5,6-diamino-3-(2-feniletil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

30

5,6-diamino-3-(2-metoxietil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-3-(3-hidroxi-propil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-3-(4-fluorobutil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

35

5,6-diamino-3-(2-etilcarboxietil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

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

40

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

5,6-diamino-3-(3-hidroxiciclopentil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

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

45

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

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

50

5,6-diamino-3-(pirid-3-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-3-(pirid-3-ilmetil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-3-(tetrahidrofuran-3-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y

55

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

D. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (25)

60

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 16A anterior, pero sustituyendo la 5-nitroso-6-amino-3-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (24), se preparan otros compuestos de fórmula (25).

65

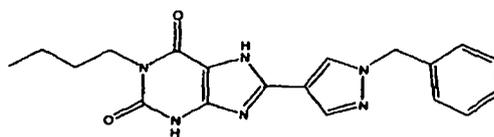
ES 2 311 759 T3

Ejemplo 17

Preparación de un Compuesto de Fórmula I

- 5 A. Preparación de un Compuesto de Fórmula I en la que R^1 es *n*-butilo, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, X es 1,4-pirazoleno, Y es un metileno y Z es fenilo

10



15

Formula I

- 20 A una mezcla de 5,6-diamino-3-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (1,2 g, 6 mmoles) y ácido 1-bencilpirazol-4-carboxílico (1,2 g, 6 mmoles) en metanol (30 ml) se añadió hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,16 g, 6 mmoles). Precipitó un sólido amarillo brillante. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente y se filtró el sólido, se lavó con metanol y se secó a presión reducida. Se combinó el producto con hexametildisilazano (50 ml) y sulfato amónico (18 mg) y se calentó a 130°C durante 48 horas. Se eliminó el disolvente a continuación a presión reducida y se trituró el residuo con metanol:agua (1:1), para proporcionar la 1-butil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, compuesto de Fórmula I.

25

B. Preparación de otros Compuestos de Fórmula I

- 30 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 17A anterior, pero sustituyendo la 5,6-diamino-3-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (25), se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula I:

- 1-butil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 35 1-butil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-propil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-butil-8-(1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 40 1-butil-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-butil-8-[1-(feniletil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 45 1-(2-metilpropil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-propil-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-propil-8-(1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 50 1-propil-8-[1-(feniletil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 8-(1-{[5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metil}pirazol-4-il)-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 55 1-propil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-etil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 8-(1-{[5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metil}pirazol-4-il)-1-butil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 60 1-etil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-ciclopropilmetil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 65 1-(2-metilpropil)-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-etinil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

ES 2 311 759 T3

1-etil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-bencil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

5 1-bencil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-(2-metilpropil)-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

10 1-(2-metilpropil)-8-(1-{[3-trifluorometilfenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-etil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

15 1-etil-8-(1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-(2-metilpropil)-8-{1-[(5-fenilisoxazol-3-il)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

20 1-(2-metilpropil)-8-{1-[(5-[4-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il))metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{1-[(2,5-diclorofenil)metil]pirazol-4-il}-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

25 8-{1-[(3,4-difluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

ácido 3-{[4-(2,6-dioxo-1-propil-1,3,7-trihidropurina-8-il)pirazolil]metil}benzoico;

30 8-(1-{[5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metil}pirazol-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-(ciclopropilmetil)-8-[1-((5-[4-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il))metil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

35 1-(ciclopropilmetil)-8-[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-n-butil-8-[1-(6-trifluorometilpiridin-3-ilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-(1-{[5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il]metil}pirazol-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

40 1-(ciclopropilmetil)-8-[1-((5-[4-(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-il))metil]pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-(1-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil}pirazol-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

45 8-{1-[(5-fenilisoxazol-3-il)metil]pirazol-4-il}-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-(1-{[5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il]metil}pirazol-4-il)-1-(ciclopropilmetil)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

50 y 1-propil-8-[1-((5-[4-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il))metil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-{1-[(5-fenil(1,2,4-oxadiazol-3-il))metil]pirazol-4-il}-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

55 C. Preparación de otros Compuestos de Fórmula I

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 17A anterior, pero sustituyendo opcionalmente la 5,6-diamino-3-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (25) y opcionalmente sustituyendo el ácido 1-bencilpirazol-4-carboxílico por otros compuestos de fórmula (22), se preparan los siguientes compuestos de Fórmula I:

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

65 1-isopropil-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-n-pentil-8-(1-{[3-clorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-(3-propilpentil)-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

ES 2 311 759 T3

1-(2-feniletíl)-8-[1-{bencil}pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

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

5 1-(3-hidroxipropil)-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-(4-fluorobutil)-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

10 1-(2-etilcarboxietíl)-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-etenil-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-ciclopentil-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

15 1-(3-hidroxiciclopentil)-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-ciclohexil-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

20 1-ciclopropilmetil-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-fenil-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-(pirid-3-il)-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

25 1-(pirid-3-ilmetil)-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-(tetrahidrofuran-3-il)-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; y

30 1-(piperidin-4-il)-8-(1-{[3-fluorofenil]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

D. Preparación de otros Compuestos de Fórmula I

35 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 17A anterior, pero sustituyendo opcionalmente la 5,6-diamino-3-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (25), y sustituyendo opcionalmente el ácido 1-bencilpirazol-4-carboxílico por otros compuestos de fórmula (22), se preparan otros compuestos de Fórmula I.

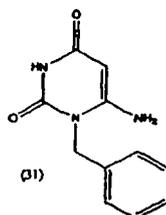
Ejemplo 18

40 *Preparación de un Compuesto de Fórmula (31)*

A. Preparación de un Compuesto de Fórmula (31) en la que R² es bencilo

45

50



55

60 Una solución de etóxido sódico se preparó a partir de sodio (1,53 g, 67 mmoles) y etanol anhidro (75 ml). A esta solución se añadió bencil urea (5,0 g, 33 mmoles) y cianoacetato de etilo (3,77 g, 33 mmoles). Esta mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 10 horas, se enfrió y el precipitado se filtró y se lavó con etanol. Se disolvió el precipitado en agua, y se ajustó el pH entre 5 y 6 con ácido clorhídrico. Se filtró el material sólido, se lavó con agua y se secó al vacío, para proporcionar 6-amino-1-bencil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, compuesto de fórmula (31), que se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación.

B. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (31)

65 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 18A anterior, pero sustituyendo la bencil urea por otros compuestos de fórmula (30), se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (31):

ES 2 311 759 T3

6-amino-1-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-n-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

5 6-amino-1-n-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y

6-amino-1-isobutil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

10 *C. Preparación de otros compuestos de Fórmula (31)*

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 18A anterior, pero sustituyendo la bencil urea por otros compuestos de fórmula (30), se preparan otros compuestos de fórmula (31):

15 6-amino-1-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-isopropil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-n-pentil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

20 6-amino-1-propilpentil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-(2-feniletíl)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

25 6-amino-1-(2-metoxietíl)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-(3-hidroxipropil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-(4-fluorobutil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

30 6-amino-1-(2-etilcarboxietíl)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-etenil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

35 6-amino-1-ciclopentil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-(3-hidroxiciclopentil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-ciclohexil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

40 6-amino-1-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-fenil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

45 6-amino-1-(pirid-3-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-(pirid-3-ilmetil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y

50 6-amino-1-(piperidin-4-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

D. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (31)

55 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 18A anterior, pero sustituyendo la bencil urea por otros compuestos de fórmula (30), se preparan otros compuestos de fórmula (31).

60

65

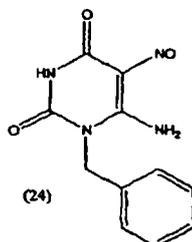
ES 2 311 759 T3

Ejemplo 19

Preparación de un Compuesto de Fórmula (24)

5 A. Preparación de un Compuesto de Fórmula (24) en la que R² es bencilo

10



20

A una solución de 6-amino-1-bencil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (2,0 g, 9,2 mmoles) en una mezcla de 15 ml de N,N-dimetilformamida y 5 ml de agua a 90°C se añadió nitrito sódico (1,27 g, 69 mmoles). A esta mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico concentrado hasta que no hubo oscurecimiento de color, y se calentó la mezcla a 70°C durante 1 hora. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en agua y se añadió ácido clorhídrico concentrado para producir un pH de 4,0. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó a presión reducida, para proporcionar 6-amino-5-nitroso-1-bencil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, compuesto de fórmula (24).

25

B. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (24)

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 19A anterior, pero sustituyendo la 6-amino-1-bencil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (31), se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (24):

30

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

6-amino-5-nitroso-1-n-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

35

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

6-amino-5-nitroso-1-isobutil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

40

C. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (24)

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 19A anterior, pero sustituyendo la 6-amino-1-bencil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (31), se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (24):

45

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

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

6-amino-5-nitroso-1-n-pentil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

50

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

6-amino-5-nitroso-1-(2-feniletíl)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

55

6-amino-5-nitroso-1-(2-metoxietíl)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-(3-hidroxipropil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-(4-fluorobutil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

60

6-amino-5-nitroso-1-(2-etilcarboxietíl)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

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

65

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

6-amino-5-nitroso-1-(3-hidroxiciclopentil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

ES 2 311 759 T3

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

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

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

6-amino-5-nitroso-1-(pirid-3-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

10 6-amino-5-nitroso-1-(pirid-3-ilmetil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-5-nitroso-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y

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

15

D. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (24)

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 19A anterior, pero sustituyendo la 6-amino-1-bencil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (31), se preparan otros compuestos de fórmula (24).

20

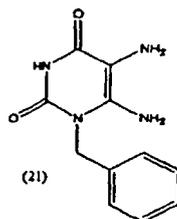
Ejemplo 20

Preparación de un Compuesto de Fórmula (21)

25

A. Preparación de un Compuesto de Fórmula (21) en la que R² es bencilo

30



35

A una solución de 6-amino-5-nitroso-1-bencilo-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (1,15 g, 4,7 mmoles) en amoníaco acuoso al 12,5% (40 ml) a 70°C se añadió hidrosulfito sódico (2,44 g, 14 mmoles) en porciones durante 15 minutos. Al enfriar la mezcla de reacción en un baño con hielo precipitó el producto. Se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida, para proporcionar la 5,6-diamino-1-bencil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, un compuesto de fórmula (21).

40

B. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (21)

45

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 20A anterior, pero sustituyendo la 6-amino-5-nitroso-1-bencil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (24), se preparan otros compuestos de fórmula (21).

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

50

5,6-diamino-1-n-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

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

55

5,6-diamino-1-isobutil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

C. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (21)

60

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 20A anterior, pero sustituyendo la 6-amino-5-nitroso-1-bencil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (24), se preparan los siguientes compuestos de fórmula (21):

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

65

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

5,6-diamino-1-n-pentil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

ES 2 311 759 T3

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

5,6-diamino-1-(2-feniletíl)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

5 5,6-diamino-1-(2-metoxietíl)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-1-(3-hidroxipropil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

10 5,6-diamino-1-(4-fluorobutil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-1-(2-etilcarboxietíl)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

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

15 5,6-diamino-1-ciclopentil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-1-(3-hidroxiciclopentil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

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

20 5,6-diamino-1-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

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

25 5,6-diamino-1-(pirid-3-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

5,6-diamino-1-(pirid-3-ilmetil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

30 5,6-diamino-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y

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

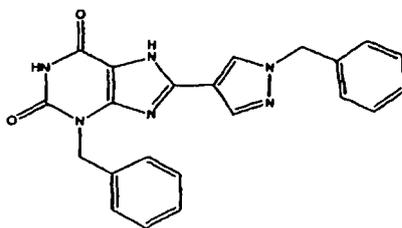
D. Preparación de otros Compuestos de Fórmula (21)

35 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 20A anterior, pero sustituyendo la 6-amino-5-nitroso-1-bencil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (24), se preparan otros compuestos de fórmula (21).

40 Ejemplo 21

Preparación de un Compuesto de Fórmula I

45 A. Preparación de un Compuesto de Fórmula I en la que R¹ es hidrógeno, R² es bencilo, R³ es hidrógeno, X es 1,4-pirazoleno, Y es metileno y Z es fenilo



55 **Formula I**

60 Una solución de 5,6-diamino-1-bencil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (200 mg, 0,8 mmoles), ácido 1-bencilpirazol-4-carboxílico (202 mg, 1 mmol) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (191 mg, 1 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida y se agitó durante 16 horas. Se eliminó a continuación el disolvente a presión reducida, y se disolvió el residuo en hexametildisilazano (HMDS). A esta solución se añadió sulfato amónico, y se calentó la mezcla a 125°C durante 80 horas. Se eliminó el HMDS en exceso a presión reducida y se puso en suspensión el residuo con una mezcla de metanol y agua 1:1. Se filtró el sólido, se lavó con metanol y agua 1:1 y se secó a presión reducida, para proporcionar la 3-bencil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona, compuesto de Fórmula I.
65

ES 2 311 759 T3

B. Preparación de un Compuesto de Fórmula I en la que R^1 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno, X es 1,4-pirazoleno, Y es un metileno y Z es fenilo, variando R^2

5 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 21A anterior, pero sustituyendo la 5,6-diamino-1-bencil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (21), se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula I:

3-n-propil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

10 3-isobutil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

3-bencil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

15 3-n-butil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

3-(2-metilpropil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; y

3-metil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

20 C. Preparación de un Compuesto de Fórmula I en la que R^1 es hidrógeno, variando R^2 , R^3 es hidrógeno, X es 1,4-pirazoleno, Y es un metileno y Z es fenilo

25 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 21A anterior, pero sustituyendo la 5,6-diamino-1-bencil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (21) y sustituyendo opcionalmente el ácido 1-bencilpirazol-4-carboxílico por otros compuestos de fórmula (22), se preparan los siguientes compuestos de Fórmula I:

3-metil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

30 3-n-pentil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

3-(1-propilpentil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

35 3-(2-feniletíl)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

3-(2-metoxietil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

3-(3-hidroxi-propil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

40 3-(4-fluorobutil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

3-(2-etilcarboxietil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

3-etenil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

45 3-ciclopentil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

3-(3-hidroxiciclopentil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

50 3-ciclohexil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

3-ciclopropilmetil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

3-fenil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

55 3-(pirid-3-il)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

3-(pirid-3-ilmetil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

60 3-(tetrahidrofuran-3-il)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; y

3-(piperidin-4-il)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

65

ES 2 311 759 T3

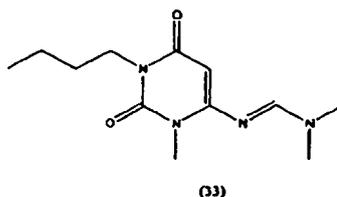
D. Preparación de un Compuesto de Fórmula I en la que R^1 es hidrógeno, variando R^2 , R^3 es hidrógeno, X es 1,4-pirazoleno, Y es un metileno y Z es fenilo

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 21A anterior, pero sustituyendo la 5,6-diamino-1-bencil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (21) y sustituyendo opcionalmente el ácido 1-bencilpirazol-4-carboxílico por otros compuestos de fórmula (22), se preparan los siguientes compuestos de Fórmula I.

Ejemplo 22

Preparación de un Compuesto de Fórmula (33)

A. Preparación de un Compuesto de Fórmula (33) en la que R^1 es n-butilo y R^2 es metilo



Se calentó a 40°C una suspensión de 6-amino-1-metiluracilo (3,0 g) en dimetilacetal anhidro de N,N-dimetilformamida (10 ml) y N,N-dimetilacetamida (50 ml) hasta que se observó la desaparición del material de partida (60 min). Se añadieron a continuación carbonato potásico (10 g) y bromuro de n-butilo (7,8 g) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró, se evaporaron los disolventes y el producto de fórmula (33), 6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-3-butil-1-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona, se utilizó como tal para la siguiente reacción.

B. Preparación de los Compuestos de Fórmula (33), variando R^1 y R^2

Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 22A anterior, pero sustituyendo opcionalmente el 6-amino-1-metiluracilo por otros compuestos de fórmula (31) y sustituyendo opcionalmente el bromuro de n-butilo por otros haluros de alquilo, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (33):

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-metil-3-etil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-metil-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-etil-3-prop-2-inil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-etil-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-metil-3-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-metil-3-sec-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-metil-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-etil-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-etil-3-sec-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y

6-[1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-1-etil-3-n-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

C. Preparación de los Compuestos de Fórmula (33), variando R^1 y R^2

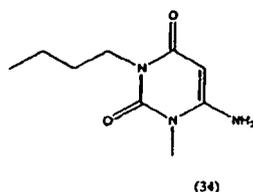
Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 22A anterior, pero sustituyendo opcionalmente el 6-amino-1-metiluracilo por otros compuestos de fórmula (31), y sustituyendo opcionalmente el bromuro de n-butilo por otros haluros de alquilo, se preparan otros compuestos de fórmula (33).

ES 2 311 759 T3

Ejemplo 23

Preparación de un Compuesto de Fórmula (34)

5 A. Preparación de un Compuesto de Fórmula (34) en la que R^1 es *n*-butilo y R^2 es metilo



20 Se puso en suspensión en metanol la 6-[(1E)-1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-3-butil-1-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona (4,0 g) obtenida en el Ejemplo 22A. A esta suspensión se añadió hidróxido amónico acuoso y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Una vez que el material de partida ya no se observó más, se eliminaron los disolventes a presión reducida, se puso en suspensión el residuo en agua y se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar la 6-amino-3-butil-1-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona en bruto, que se utilizó como tal en la reacción siguiente.

25 B. Preparación de los Compuestos de Fórmula (34), variando R^1 y R^2

30 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 23A anterior, pero sustituyendo las 6-[(1E)-1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-3-butil-1-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (33), se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (34):

6-amino-1-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

35 6-amino-1-metil-3-etil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-metil-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-etil-3-(prop-2-inil)-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

40 6-amino-1-etil-3-propil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-metil-3-sec-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

45 6-amino-1-metil-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-etil-3-ciclopropilmetil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona;

6-amino-1-etil-3-sec-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona; y

50 6-amino-1-etil-3-n-butil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona.

C. Preparación de los Compuestos de Fórmula (34), variando R^1 y R^2

55 Del mismo modo, siguiendo el procedimiento 23A anterior, pero sustituyendo la 6-[(1E)-1-aza-2-(dimetilamino)vinil]-3-butil-1-metil-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona por otros compuestos de fórmula (33), se preparan otros compuestos de fórmula (34).

60

65

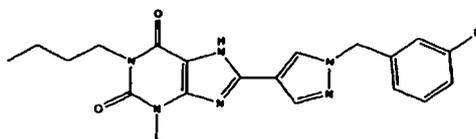
ES 2 311 759 T3

Ejemplo 24

Preparación de un Compuesto de Fórmula I

- 5 A. Preparación de un Compuesto de Fórmula I en la que R¹ es n-butilo, R² es metilo, X es 1,4-pirazoleno, Y es metileno y Z es 3-fluorofenilo

10



15

El compuesto de fórmula (34) se transforma a continuación en un compuesto de Fórmula I de la misma manera que la mostrada para la conversión de un compuesto de fórmula (23) en los Ejemplos 14, 15, 16 y 17. Es decir, la reacción con nitrito sódico hasta un derivado de 5-nitroso-6-amino, que se reduce a un derivado de 5,6-diamino, que a su vez se hace reaccionar con un ácido carboxílico sustituido de manera apropiada de fórmula Z-Y-X-CO₂H para proporcionar un compuesto de Fórmula I. De esta manera, se prepararon los siguientes compuestos:

- 1-butil-3-metil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 25 1-metil-3-sec-butil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 3-metil-1-propil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 3-etil-1-(prop-2-inil)-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 30 3-etil-1-propil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-sec-butil-3-metil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 35 1-ciclopropilmetil-3-metil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 3-etil-1-propil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 3-etil-1-propil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 40 1-ciclopropilmetil-3-etil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 2-[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil(1,3,7-trihidropurin-8-il))pirazolil]-2-fenilacetato de etilo;
- 45 1-ciclopropilmetil-3-metil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 3-metil-1-propil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 3-metil-1-propil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 50 1-ciclopropilmetil-3-metil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-ciclopropilmetil-3-etil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 55 1-sec-butil-3-etil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-butil-3-metil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-butil-3-metil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 60 1-sec-butil-3-etil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-sec-butil-3-metil-8-(pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 65 1-sec-butil-3-metil-8-{1-[(3-trifluorometilfenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;
- 1-sec-butil-3-metil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

ES 2 311 759 T3

1-etil-3-metil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

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

5 1-sec-butil-3-etil-8-{1-[(3-fluorofenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

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

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

10

3-etil-1-(2-metilpropil)-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

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

15

1-etil-3-metil-8-pirazol-4-il-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

1-etil-3-metil-8-[1-bencilpirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

20 3-etil-1-propil-8-[1-({5-[4-(trifluorometil)fenil](1,2,4-oxadiazol-3-il)}metil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

3-etil-1-propil-8-[1-({5-[4-(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-il}metil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

25

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

8-(1-{[5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il]metil}pirazol-4-il)-3-etil-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

8-(1-{[5-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-3-il)]metil}pirazol-4-il)-3-etil-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

30

3-({4-[1-(ciclopropilmetil)-3-metil-2,6-dioxo-1,3,7-trihidropurin-8-il]pirazolil}metil)bencenocarbonitrilo;

8-(1-{[3-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-5-il)]metil}pirazol-4-il)-3-etil-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

3-etil-8-{1-[(5-fenilisoxazol-3-il)metil]pirazol-4-il}-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

35

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

3-{[4-(3-etil-2,6-dioxo-1-propil-1,3,7-trihidropurin-8-il)pirazolil]metil}-bencenocarbonitrilo;

40

3-etil-1-propil-8-{1-[(3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil)metil]pirazol-4-il}-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

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

1-(ciclopropilmetil)-3-etil-8-(1-{[6-(trifluorometil)(3-piridil)]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

45

3-etil-1-(2-metilpropil)-8-(1-{[6-(trifluorometil)(3-piridil)]metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; y

8-[1-(2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)etil)pirazol-4-il]-1-(ciclopropilmetil)-3-metil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

50

Ejemplo 25

Se preparan cápsulas de gelatina dura que contienen los siguientes ingredientes:

55

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u> <u>(mg/cápsula)</u>
Ingrediente activo	30,0
Almidón	305,0
Estearato de magnesio	5,0

60

Los ingredientes anteriores se mezclan y se rellenan en cápsulas de gelatina dura.

65

ES 2 311 759 T3

Ejemplo 26

Se prepara una fórmula de comprimido utilizando los ingredientes siguientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg/comprimido)</u>
Ingrediente activo	25,0
Celulosa, microcristalina	200,0
Dióxido de silicio coloidal	10,0
Ácido esteárico	5,0

Los componentes se mezclan y se compactan para formar comprimidos.

Ejemplo 27

Se prepara una formulación de inhalador en polvo seco que contiene los siguientes componentes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Peso %</u>
Ingrediente activo	5
Lactosa	95

El ingrediente activo se mezcla con la lactosa y la mezcla se añade a un dispositivo de inhalación de polvo seco.

Ejemplo 28

Se preparan comprimidos, que contienen cada uno 30 mg de ingrediente activo de la forma siguiente:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg/comprimido)</u>
Ingrediente activo	30,0 mg
Almidón	45,0 mg
Celulosa microcristalina	35,0 mg
Polivinilpirrolidona (en solución al 10% en agua esterilizada)	4,0 mg
Carboximetil almidón de sodio	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Talco	1,0 mg
Total	120 mg

El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se pasan a través de un tamiz n° 20 mesh US y se mezclan a fondo. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes, que se pasan a continuación a través de un tamiz de 16 mesh US. Los gránulos producidos de este modo se secan entre 50°C y 60°C y se pasan a través de un tamiz de 16 mesh US. El almidón de carboximetil de sodio, estearato de magnesio y talco, pasados previamente a través de un tamiz n° 30 mesh US, se añaden a continuación a los gránulos que, tras el mezclado, se compactan en una máquina de comprimidos para dar comprimidos que pesa cada uno 120 mg.

65

ES 2 311 759 T3

Ejemplo 29

Se preparan supositorios, que contienen cada uno 25 mg de ingrediente activo de la forma siguiente:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Ingrediente activo	25 mg
Glicéridos de ácido graso saturado hasta	2.000 mg

El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz n° 60 mesh US y se pone en suspensión en los glicéridos de ácido graso saturado previamente mezclados utilizando el calor mínimo necesario. La mezcla se vierte a continuación en un molde de supositorio de 2,0 g de capacidad nominal y se deja enfriar.

Ejemplo 30

Se preparan suspensiones, que contienen cada una 50 mg de ingrediente activo por 5,0 ml de la forma siguiente:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Ingrediente activo	50,0 mg
Goma xantina	4,0 mg
Carboximetilcelulosa de sodio (11%)	
Celulosa microcristalina (89%)	50,0 mg
Sacarosa	1,75 g
Benzoato de sodio	10,0 mg
Esencia y colorante	vestigios
Agua purificada hasta	5,0 ml

Se mezclan el ingrediente activo, la sacarosa y la goma xantina, se pasan a través de un tamiz n° 10 mesh US y se mezclan a continuación con una solución preparada previamente de microcelulosa cristalina y carboximetilcelulosa de sodio en agua. El benzoato de sodio, la esencia y el colorante se diluyen con algo de agua y se añaden con agitación. Se añade a continuación agua suficiente para producir el volumen requerido.

Ejemplo 31

Una formulación subcutánea se puede preparar de la forma siguiente:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Ingrediente activo	5,0 mg
Aceite de maíz	1,0 ml

Ejemplo 32

Se prepara una preparación inyectable que presenta la siguiente composición:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Ingrediente activo	2,0 mg/ml
Manitol, USP	50 mg/ml
Ácido glucónico, USP	c.s. (pH 5-6)
Agua (destilada, esterilizada)	c.s. hasta 1,0 ml
Gas nitrógeno, NF	c.s.

ES 2 311 759 T3

Ejemplo 33

Se prepara una preparación tópica que presenta la composición siguiente:

5	<u>Ingrediente</u>	<u>gramos</u>
	Ingrediente activo	0,2-10
	Span 60	2,0
10	Tween 60	2,0
	Aceite mineral	5,0
	Vaselina	0,10
	Metilparabeno	0,15
15	Propilparabeno	0,05
	BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
	Agua	c.s. hasta 100

20 Todos los ingredientes anteriores, excepto el agua, se combinan y se calientan a 60°C en agitación. Se añade a continuación una cantidad suficiente de agua a 60°C con fuerte agitación para emulsionar los ingredientes y a continuación se añade agua en c.s. hasta 100 g.

25 Ejemplo 34

Composición de liberación lenta

30	<u>Ingrediente</u>	<u>Intervalo de peso (%)</u>	<u>Intervalo Preferido (%)</u>	<u>El más preferido</u>
	Ingrediente activo	50-95	70-90	75
	Celulosa microcristalina (carga)	1-35	5-15	10,6
35	Copolímero de ácido metacrílico	1-35	5-12,5	10,0
	Hidróxido de sodio	0,1-1,0	0,2-0,6	0,4
	Hidroxipropilmetilcelulosa	0,5-5,0	1-3	2,0
	Estearato de magnesio	0,5-5,0	1-3	2,0

40 Las formulaciones de liberación lenta de la presente invención se preparan de la forma siguiente: se mezclan íntimamente (mezclado en seco) el compuesto y el aglutinante dependiente del pH y cualquier excipiente opcional. La mezcla combinada en seco se granula a continuación en presencia de una solución acuosa de una base fuerte que se atomiza en el polvo mezclado. El granulado se seca, se tamiza, se mezcla con lubricantes opcionales (tales como talco o estearato de magnesio), y se compacta en comprimidos. Las soluciones acuosas preferidas de las bases fuertes son las soluciones de los hidróxidos de metales alcalinos tales como el hidróxido de sodio o de potasio, preferentemente el hidróxido de sodio, en agua (conteniendo opcionalmente hasta el 25% de disolventes miscibles en agua tales como los alcoholes inferiores).

50 Los comprimidos resultantes se pueden recubrir con un agente formador de película opcional, para identificación, fines de enmascaramiento del sabor y para mejorar la facilidad de deglución. El agente formador de película estará presente normalmente en una cantidad que oscila entre 2% y 4% del peso del comprimido. Los agentes formadores de película adecuados son bien conocidos en la técnica y comprenden hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros catiónicos de metacrilato (copolímeros de metacrilato de dimetilaminoetilo/metacrilato de metil-butilo - Eudragit® E - Röhm. Pharma) y similares. Estos agentes formadores de película pueden contener opcionalmente colorantes, plastificantes y otros ingredientes complementarios.

60 Los comprimidos compactados preferentemente tienen una dureza suficiente para resistir una compresión de 8 Kp. El tamaño del comprimido dependerá principalmente de la cantidad de compuesto en el comprimido. Los comprimidos incluirán desde 300 hasta 1.100 mg de compuesto base libre. Preferentemente, los comprimidos comprenderán cantidades de compuesto base libre oscilando entre 400 y 600 mg, 650 y 800 mg y 900 y 1.100 mg.

65 Con el objetivo de influir en la velocidad de disolución, se controla el periodo de tiempo durante el cual se mezcla en húmedo el compuesto que contiene el polvo. Preferentemente la duración total de la mezcla de polvo, es decir, el tiempo durante el cual el polvo se expone a la solución de hidróxido de sodio, oscilará entre 1 y 10 minutos y preferentemente entre 2 y 5 minutos. Tras la granulación, se eliminan las partículas del granulador y se colocan en un secador de lecho fluido para el secado aproximadamente a 60°C.

Ejemplo 35

*Ensayos con el receptor A_{2B} de adenosina*5 *Métodos*

Unión del radioligando para el receptor A_{2B} de adenosina. Se transfectó de modo estable el ADNc del receptor A_{2B} de adenosina humano en células Hek-293 (denominadas células HEK-A_{2B}). Se lavaron las monocapas de las células Hek-A_{2B} con PBS una vez y se recogieron en un tampón que contenía HEPES 10 mM (pH 7,4), EDTA 10 mM e inhibidores de proteasa. Se homogeneizaron estas células en polytron durante 1 minuto en la posición 4 y se centrifugaron a 29.000 g durante 15 minutos a 4°C. Se lavaron los sedimentos celulares una vez con tampón que contenía HEPES 10 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM e inhibidores de proteasa y se volvieron a poner en suspensión en el mismo tampón enriquecido con sacarosa al 10%. Las alícuotas congeladas se mantuvieron a -80°C. Se iniciaron los ensayos competitivos mezclando 3H-ZM214385 10 nM (Tocris Cookson) con varias concentraciones de compuestos de la prueba y 50 µg de proteínas de membrana en tampón TE (Tris 50 mM y EDTA 1 mM) enriquecido con 1 U/ml de adenosina desaminasa. Se incubaron los ensayos durante 90 minutos, se interrumpieron por filtración utilizando el recogedor Packard y se lavaron cuatro veces con tampón TM enfriado en hielo (Tris 10 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4). No se determinó ningún enlace específico en presencia de ZM214385 10 µM. Se calcularon las afinidades de los compuestos (es decir los valores de K_i) utilizando el programa informático GraphPad.

Fijación del radioligando para otros receptores de adenosina. Los ADNc del receptor de adenosina A₁, A_{2A}, A₃ humanos se transfectaron de forma estable en células CHO o HEK-293 (denominadas CHO-A1, HEK-A2A, CHO-A3). Se prepararon las membranas a partir de estas células utilizando el mismo protocolo descrito anteriormente. Los análisis de competencia se iniciaron mezclando ³H-CPX 0,5 nM (para CHO-A1), ³H-ZM214385 2 nM (HEK-A2A) o ¹²⁵I-AB-MECA 0,1 nM (CHO-A3) con varias concentraciones de compuestos de ensayo y las membranas en perspectiva en el tampón TE (Tris 50 mM y EDTA 1 mM para CHO-A1 y HEK-A2A) o tampón TEM (Tris 50 mM, EDTA 1 mM y MgCl₂ 10 mM para CHO-A3) enriquecido con 1 unidad/ml de adenosina-desaminasa. Los ensayos se incubaron durante 90 minutos, se interrumpieron por filtración utilizando Packard Harvester y se lavaron cuatro veces con tampón TM enfriado con hielo (Tris 10 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4). Se determinó la fijación no específica en presencia de CPX 1 µM (CHO-A1), ZM214385 1 µM (HEK-A2A) e IB-MECA 1 µM (CHO-A3). Se calcularon las afinidades de los compuestos (es decir, los valores K_i) utilizando el programa informático GraphPad.

Mediciones de AMPc. Se recogieron monocapas de células Hek-A_{2B} en PBS que contenía EDTA 5 mM. Se lavaron las células una vez con DMEM y se volvieron a poner en suspensión en DMEM que contenía 1 U/ml de adenosina desaminasa a una densidad de 300.000 células/ml. Se mezclaron 100 µl de la suspensión celular con 25 µl de los compuestos de la prueba y la reacción se mantuvo a 37°C durante 10 minutos. Al final de los 10 minutos, se añadieron 125 µl de HCl 0,2 N para interrumpir la reacción. Se centrifugaron las células durante 10 minutos a 1.000 rpm. Se eliminaron 100 µl del sobrenadante y se acetiló. Se midieron las concentraciones de AMPc en los sobrenadantes utilizando el ensayo de AMPc directo de Assay Design.

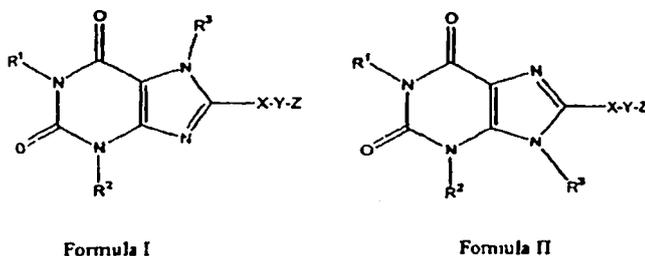
Los receptores A_{2A} y A_{2B} de adenosina se acoplaron a las proteínas Gs y de este modo a los agonistas para el receptor de adenosina A_{2A} (tal como CGS21680) o para el receptor A_{2B} de adenosina (tal como NECA) aumentan las acumulaciones de AMPc mientras que los antagonistas para estos receptores evitan el aumento en las acumulaciones de AMPc producidas por los agonistas. Los receptores de adenosina A₁ y A₃ están acoplados a las proteínas Gi y de este modo a los agonistas para el receptor A₁ de adenosina (tal como CPA) o para el receptor A₃ de adenosina (tal como IB-MECA) inhiben el aumento en las acumulaciones de AMPc producidas por forskolina. Los antagonistas para los receptores A₁ y A₃ impiden la inhibición en las acumulaciones de AMPc.

Se demostró que los compuestos de Fórmula I eran antagonistas de A_{2B} mediante las pruebas anteriores.

Los compuestos de la invención fueron analizados también en un modelo de ratón para asma, utilizando los procedimientos dados a conocer en la patente US n° 6.387.913 y se demostró que eran eficaces.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula I o Fórmula II:



en las que:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o un grupo -D-E, en el que D es un enlace covalente o un alquileo, y E es alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, alquenido opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, con la condición de que cuando D es un enlace covalente E no puede ser alcoxi;

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

X es 1,4-pirazoleno opcionalmente sustituido;

Y es un enlace covalente o alquileo en el que un átomo de carbono puede estar sustituido opcionalmente por -O-, -S- o

-NH-, y está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi, amino opcionalmente sustituido, o

-COR, en el que R es hidroxilo, alcoxi o amino;

con la condición de que cuando la sustitución opcional es hidroxilo o amino no puede estar junto a un heteroátomo;

y

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

con la condición de que Z sea hidrógeno solamente cuando Y es un enlace covalente;

en las que

alquilo sustituido se refiere a un grupo alquilo

(i) con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alquenido, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltío, heteroariltío, heterociciltío, tiol, alquiltío, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo, en los que todos los sustituyentes están asimismo opcionalmente sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, -CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; y/o

(ii) que está interrumpido por 1 a 10 átomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y -NR_a-, en el que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenido, cicloalquenido, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, estando sustituidos asimismo todos los sustituyentes por alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano o -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2;

la sustitución en alquenido sustituido, alquinilo sustituido, arilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heterociclilo sustituido y 1,4-pirazolona sustituida, es por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alquenido, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltío, heteroariltío, heterociciltío, tiol, alquiltío, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroa-

ES 2 311 759 T3

riilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y SO₂-heteroarilo, en los que todos los sustituyentes pueden estar asimismo sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2;

5 alcoxi sustituido se refiere al grupo R-O-, en el que R es alquilo sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, o R es un grupo -Y-Z, en el que Y es alquilenilo opcionalmente sustituido y Z es alquilenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido; o cicloalquilenilo opcionalmente sustituido;

10 amino sustituido se refiere al grupo -NRR, en el que cada R se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo con la condición de que ambos grupos R no sean hidrógeno, o un grupo -Y-Z, en el que Y es alquilenilo opcionalmente sustituido y Z es alquilenilo, cicloalquilenilo o alquinilo, en el que todos los sustituyentes pueden estar asimismo sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, -CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, siendo R alquilo, arilo o heteroarilo y siendo n 0, 1 ó 2; y

15 alquilenilo sustituido se refiere a un grupo alquilenilo

(i) con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alquilenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltió, heteroariltió, heterociclitio, tiol, alquiltió, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo, en los que todos los sustituyentes están asimismo sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, -CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o

(ii) que está interrumpido por de 1 a 20 átomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y -NR_a-, en el que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalquilenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o grupos seleccionados de entre carbonilo, carboxiéster, carboxiamida y sulfonilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

35 R¹ y R² son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,

 R³ es hidrógeno; e

40 Y es un enlace covalente o alquilenilo C₁₋₆.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que Y es alquilenilo C₁₋₆ y Z es fenilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido.

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por cicloalquilo y R² es hidrógeno.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que Y es -CH₂- y Z es fenilo opcionalmente sustituido.

50 6. Compuesto según la reivindicación 4, en el que Y es -CH₂- y Z es piridilo opcionalmente sustituido.

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que R¹ es ciclopropilmetilo, X es 1,4-pirazoleno y Z es 2-piridilo, es decir 1-(ciclopropilmetil)-8-[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

8. Compuesto según la reivindicación 6, en el que R¹ es n-butilo, X es 1,4-pirazoleno y Z es 3-trifluorometilpirid-2-ilo, es decir 1-n-butil-8-[1-(6-trifluorometilpiridín-3-ilmetil)pirazol-4-il]-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

9. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹ y R² son independientemente alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por cicloalquilo.

10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que Y es -CH₂- o -CH(CH₃)-(H₃)-

65 11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R¹ y R² son n-propilo, Y es -CH₂- y Z es

a) 3-(4-clorofenil)[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, es decir 8-(1-{{3-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-5-il)metil}pirazol-4-il)-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

ES 2 311 759 T3

b) 5-(4-trifluorometilfenil)isoxazol-3-ilo, es decir 1,3-dipropil-8-[1-({5-[4-(trifluorometil)fenil]isoxazol-3-il)metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

c) pirid-2-ilo, es decir 1,3-dipropil-8-[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

d) 3-carboxifenilo, es decir ácido 3-{{4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-8-il)pirazolil}metil}benzoico;

e) 2-trifluorometilpirid-3-ilo, es decir 1,3-dipropil-8-(1-{{6-(trifluorometil)(3-piridil)}metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

f) 3-(1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenilo, es decir 1,3-dipropil-8-{{1-{{3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil}}metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; o

g) ácido pirid-2-il-6-carboxílico, es decir ácido 6-{{4-(2,6-dioxo-1,3-dipropil-1,3,7-trihidropurin-8-il)pirazol}metil}piridina-2-carboxílico.

12. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R¹ es n-propilo, R² es etilo, Y es -CH₂- y Z es

a) 2-piridilo, es decir 3-etilo-1-propil-8-[1-(2-piridilmetil)pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

b) 5-(4-clorofenil)-isoxazol-3-ilo, es decir 8-(1-{{5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il}metil}pirazol-4-il)-3-etil-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona;

c) 3-(4-clorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, es decir 8-(1-{{3-(4-clorofenil)(1,2,4-oxadiazol-5-il)metil}pirazol-4-il)-3-etil-1-propil-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; o

d) 6-(trifluorometil)-pirid-3-ilo, es decir 3-etil-1-propil-8-(1-{{6-(trifluorometil)(3-piridil)}metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

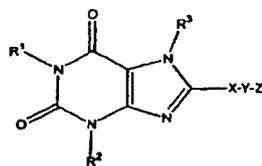
13. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R² es etilo, Y es -CH₂-, Z es 6-(trifluorometil)-pirid-3-ilo y R¹ es

a) ciclopropilmetilo, es decir 1-(ciclopropilmetil)-3-etil-8-(1-{{6-(trifluorometil)(3-piridil)}metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona; o

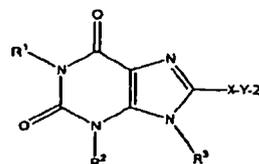
b) 2-metilpropilo, es decir 3-etil-1-(2-metilpropil)-8-(1-{{6-(trifluorometil)(3-piridil)}metil}pirazol-4-il)-1,3,7-trihidropurina-2,6-diona.

14. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una mezcla de los mismos, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Utilización de un compuesto de Fórmula I y Fórmula II:



Formula I



Formula II

en las que:

R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o un grupo -D-E, en el que D es un enlace covalente o un alquileo, y E es alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, con la condición de que cuando D es un enlace covalente E no puede ser alcoxi;

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

ES 2 311 759 T3

X es 1,4-pirazoleno opcionalmente sustituido;

Y es un enlace covalente o alquileo en el que un átomo de carbono puede estar sustituido opcionalmente por -O-,
-S- o

-NH-, y está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi, amino opcionalmente sustituido, o

-COR, en el que R es hidroxilo, alcoxi o amino;

con la condición de que cuando la sustitución opcional es hidroxilo o amino no puede estar junto a un heteroátomo;

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

en las que

alquilo sustituido se refiere a un grupo alquilo

(i) con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltío, heteroariltío, heterociclitío, tiol, alquiltío, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitío, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y SO₂-heteroarilo, en los que todos los sustituyentes están asimismo opcionalmente sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; y/o

(ii) que está interrumpido por 1 a 10 átomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y NR_a, en el que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclitío, estando asimismo sustituidos opcionalmente todos los sustituyentes por alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano o -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2;

la sustitución en alqueno sustituido, alquino sustituido, arilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heterociclitío sustituido y 1,4-pirazolona sustituida, es por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltío, heteroariltío, heterociclitío, tiol, alquiltío, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitío, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo, en los que todos los sustituyentes pueden estar asimismo sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2;

alcoxi sustituido se refiere al grupo R-O-, en el que R es alquilo sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, o R es un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido; o cicloalqueno opcionalmente sustituido;

amino sustituido se refiere al grupo -NRR, en el que cada R se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclitío con la condición de que ambos grupos R no sean hidrógeno, o un grupo -Y-Z, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alqueno, cicloalqueno o alquino, en el que todos los sustituyentes pueden estar asimismo sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; y

alquileo sustituido se refiere a un grupo alquileo

(i) con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltío, heteroariltío, heterociclitío, tiol, alquiltío, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitío, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y SO₂-heteroarilo, en los que todos los sustituyentes están asimismo sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o

ES 2 311 759 T3

(ii) que está interrumpido por de 1 a 20 átomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y $-NR_a-$, en el que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o grupos seleccionados de entre carbonilo, carboxiéster, carboxiamida y sulfonilo,

5

para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre aterosclerosis, angiogénesis, diabetes tipo II, retinopatía diabética, cáncer, asma, trastorno inflamatorio del aparato digestivo y un trastorno neurológico.

10

16. Utilización según la reivindicación 15, en la que el trastorno inflamatorio del aparato digestivo es la diarrea.

17. Utilización según la reivindicación 15, en la que el trastorno neurológico es la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65