

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 548 437**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/497** (2006.01)  
**C07D 473/06** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2007 E 07796049 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 2029143**

(54) Título: **8-[6-amino-3-piridil]xantinas sustituidas**

(30) Prioridad:

**16.06.2006 US 805030 P**  
**22.06.2006 US 805564 P**  
**12.06.2007 US 811823**

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

**16.10.2015**

(73) Titular/es:

**DOGWOOD PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**310 4th St. NE, Suite 201**  
**Charlottesville, VA 22902, US**

(72) Inventor/es:

**WANG, GUOQUAN;**  
**THOMPSON, ROBERT D. y**  
**RIEGER, JAYSON M.**

(74) Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

### Observaciones :

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

**ES 2 548 437 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

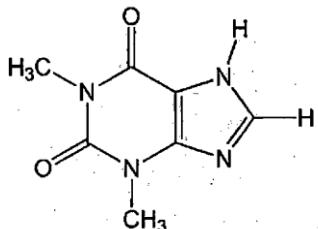
8-[6-amino-3-piridil]xantinas sustituidas.

## CAMPO TÉCNICO

- 5 La presente invención se refiere a 8-[6-amino-3-piridil]xantinas sustituidas y a composiciones farmacéuticas que son antagonistas selectivos de receptores de adenosina A<sub>2B</sub> (ARs). Estos compuestos y composiciones son útiles como agentes farmacéuticos.

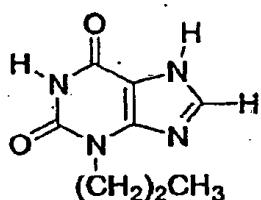
## ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

La teofilina alquixantina (abajo), un débil antagonista de adenosina no selectivo



- 10 (véase Linden, J., et al., *Cardiovascular Biology of Purines*, comps. G. Burnstock, *et al.*, 1998, págs. 1-20), es terapéuticamente útil para el tratamiento del asma. Sin embargo, su uso está asociado con efectos secundarios desagradables tales como el insomnio y la diuresis. En los últimos años, el uso de teofilina como un broncodilatador para el alivio del asma ha sido suplantado por fármacos de otras clases, p. ej., agonistas β<sub>2</sub>-adrenérgicos selectivos, corticosteroides y, recientemente, antagonistas de los leucotrienos. Estos compuestos también tienen limitaciones.
- 15 Por lo tanto, sigue siendo deseable el desarrollo de un fármaco de tipo teofilina con efectos secundarios reducidos.

- 20 Se ha reconocido que la teofilina y su análogo, estrechamente relacionado, cafeína bloquea la adenosina endógena actuando como un modulador de los receptores de adenosina locales en el cerebro y otros órganos en dosis terapéuticamente útiles. La adenosina activa cuatro subtipos de receptores de adenosina G acoplados a proteínas (ARs), A<sub>1</sub>A<sub>2A</sub>/A<sub>2B</sub>/A<sub>3</sub>. Enprofilina (abajo) es otro ejemplo de una xantina que se ha reseñado que bloquea los receptores de adenosina A<sub>2B</sub>



y se utiliza para tratar el asma. También se ha demostrado por parte de LaNoue et al (patente de EE.UU. Nº 6.060.481) que los antagonistas de adenosina A<sub>2B</sub> selectivos son útiles para mejorar la sensibilidad a la insulina en un paciente.

- 25 Se ha informado que concentraciones terapéuticas de teofilina o enprofilina bloquean los receptores A<sub>2B</sub> humanos y se ha propuesto que antagonistas selectivos para este subtipo pueden tener un uso potencial como agentes antiastmáticos. (Véase Feoktistov, I., et al., *Pharmacol. Rev.* 1997, 49, 381-402; y Robeva, A.S., et al., *Drug Dev. Res.* 1996, 39, 243-252). Enprofilina tiene un valor K<sub>i</sub> reseñado de 7 μM y es un tanto selectiva en la unión a ARs A<sub>2B</sub> humanos. (Véase Robeva, A.S., et al., *Drug Dev. Res.* 1996, 39, 243-252 y Linden, J., et al., *Mol. Pharmacol.* 1999, 56, 705-713). ARs A<sub>2B</sub> se expresan en algunos mastocitos tales como la línea BR de células de mastocitoma canino, que parecen ser la responsable de desencadenar una movilización aguda de Ca<sup>2+</sup> y la desgranulación. (Véase Auchampach, J.A., et al., *Mol. Pharmacol.* 1997, 52, 846-860 y Forsyth, P., et al., *Inflamm. Res.* 1999, 48, 301-307). ARs A<sub>2B</sub> también desencadenan una movilización de Ca<sup>2+</sup> y participan en una liberación retardada de IL8 a partir de mastocitos HMC-1 humanos. Otras funciones asociadas con el AR A<sub>2B</sub> son el control del crecimiento celular y la expresión génica, (Véase Neary, J., et al., *Trends Neurosci.*, 1996, 19, 13-18), la vasodilatación dependiente del endotelio (véase Martin, P.L., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993, 265, 248-253) y la secreción de fluido desde los epitelios intestinales. (Véase Strohmeier, G. R., et al., *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 2387-2394). También se ha informado que la adenosina, actuando a través de los ARs A<sub>2B</sub>, estimula la permeabilidad al cloruro en células que

expresan el regulador de transporte de la fibrosis quística. (Véase Clancy, J. P., et al., Am. J. Physiol. 1999, 276, C361-C369).

Recientemente, Linden et al (patente de EE.UU. Nº 6.545.002) han descrito un nuevo grupo de compuestos y composiciones farmacéuticas que son antagonistas selectivos de los receptores de adenosina A<sub>2B</sub> (ARs).

- 5 Aunque sondas selectivas del subtipo del receptor de adenosina están disponibles para los ARs A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub> y A<sub>3</sub>, se conocen solamente pocos antagonistas selectivos para el receptor A<sub>2B</sub>. Por lo tanto existe una necesidad continua de compuestos que sean antagonistas del receptor A<sub>2B</sub> selectivo.

#### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

- 10 La presente invención proporciona 8-[6-amino-3-piridil]xantinas sustituidas o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables que actúan como antagonistas de receptores de adenosina A<sub>2B</sub>.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 15 Adicionalmente, la invención proporciona un compuesto de la presente invención o estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable para uso en un método terapéutico para el tratamiento de una afección patológica o síntoma en un mamífero tal como un ser humano, en el que la actividad, p. ej., el exceso de actividad, de los receptores A<sub>2B</sub> de adenosina está implicada en uno o más síntomas de la patología y se desea un antagonismo (es decir, bloqueo) para mejorar tales síntomas. Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto o estereoisómero de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para tratar una enfermedad, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad se selecciona de asma, alergias, enfermedades alérgicas (p. ej., rinitis alérgica y sinusitis), enfermedades autoinmunes (p. ej., lupus), enfermedades diarreicas, resistencia a la insulina, diabetes (p. ej., de Tipo I y Tipo II), prevención de la desgranulación de mastocitos asociada con las lesiones por isquemia/reperfusión, ataque al corazón, la inhibición de la angiogénesis en los tejidos neoplásicos y la inhibición de la angiogénesis en la retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárico.

20 La invención proporciona un nuevo compuesto de la presente invención para uso en terapia médica.

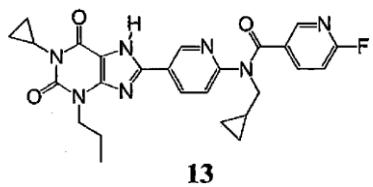
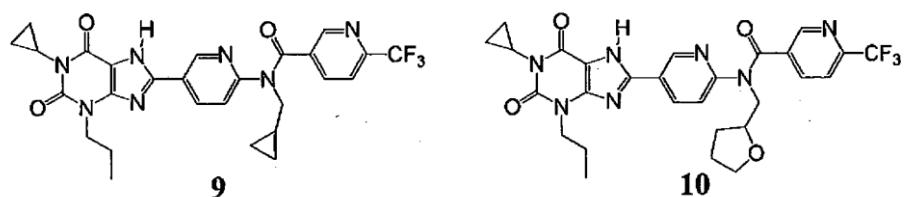
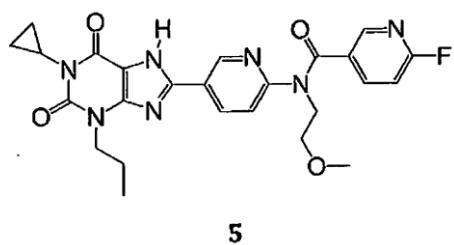
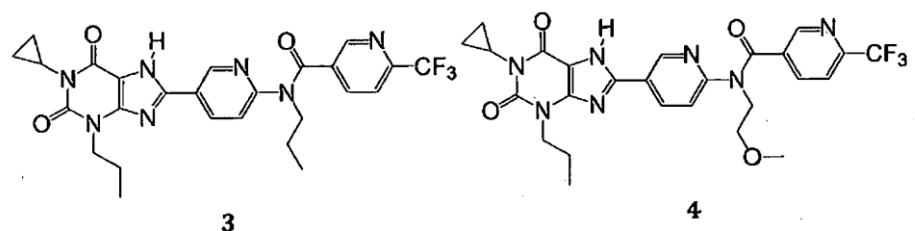
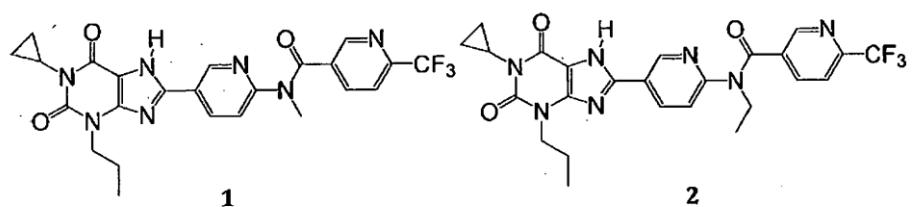
- 25 La invención también proporciona el uso de un nuevo compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección patológica o síntoma en un mamífero, que se asocia con la activación o actividad del receptor A<sub>2B</sub> perjudicial.

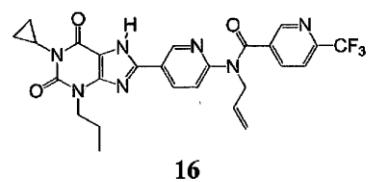
- 30 También se describe un método que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención, que tiene opcionalmente un isótopo radiactivo (radionucleido) tal como, por ejemplo, tritio, yodo radiactivo (p. ej., <sup>125</sup>I para los ensayos de unión para <sup>123</sup>I para la formación de imágenes espectrales) y similares, con sitios del receptor de adenosina A<sub>2B</sub> diana que comprenden dichos receptores, *in vivo* o *in vitro*, con el fin de unirse a dichos receptores. 35 Membranas celulares que comprenden los sitios del receptor de adenosina A<sub>2B</sub> unidos se pueden utilizar para medir la selectividad de los compuestos de ensayo para los subtipos de receptores de adenosina o se pueden utilizar como una herramienta para identificar agentes terapéuticos potenciales para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con la mediación del receptor A<sub>2B</sub>, poniendo en contacto dichos agentes con dichos radioligandos y receptores, y midiendo el grado de desplazamiento del radioligando y/o la unión del agente.

#### 40 MEJORES MODOS PARA LLEVAR A CABO LA INVENCIÓN

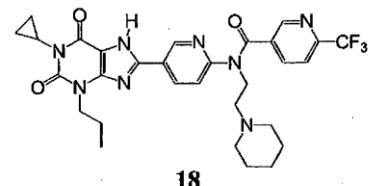
La solicitante ha descubierto que 8-[6-amino-3-piridil]xantinas mostradas más abajo pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con la activación o actividad perjudicial del receptor A<sub>2B</sub>.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto seleccionado de:

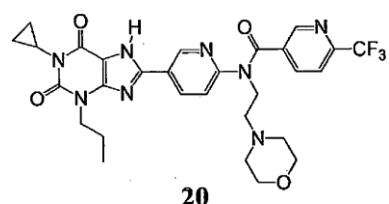




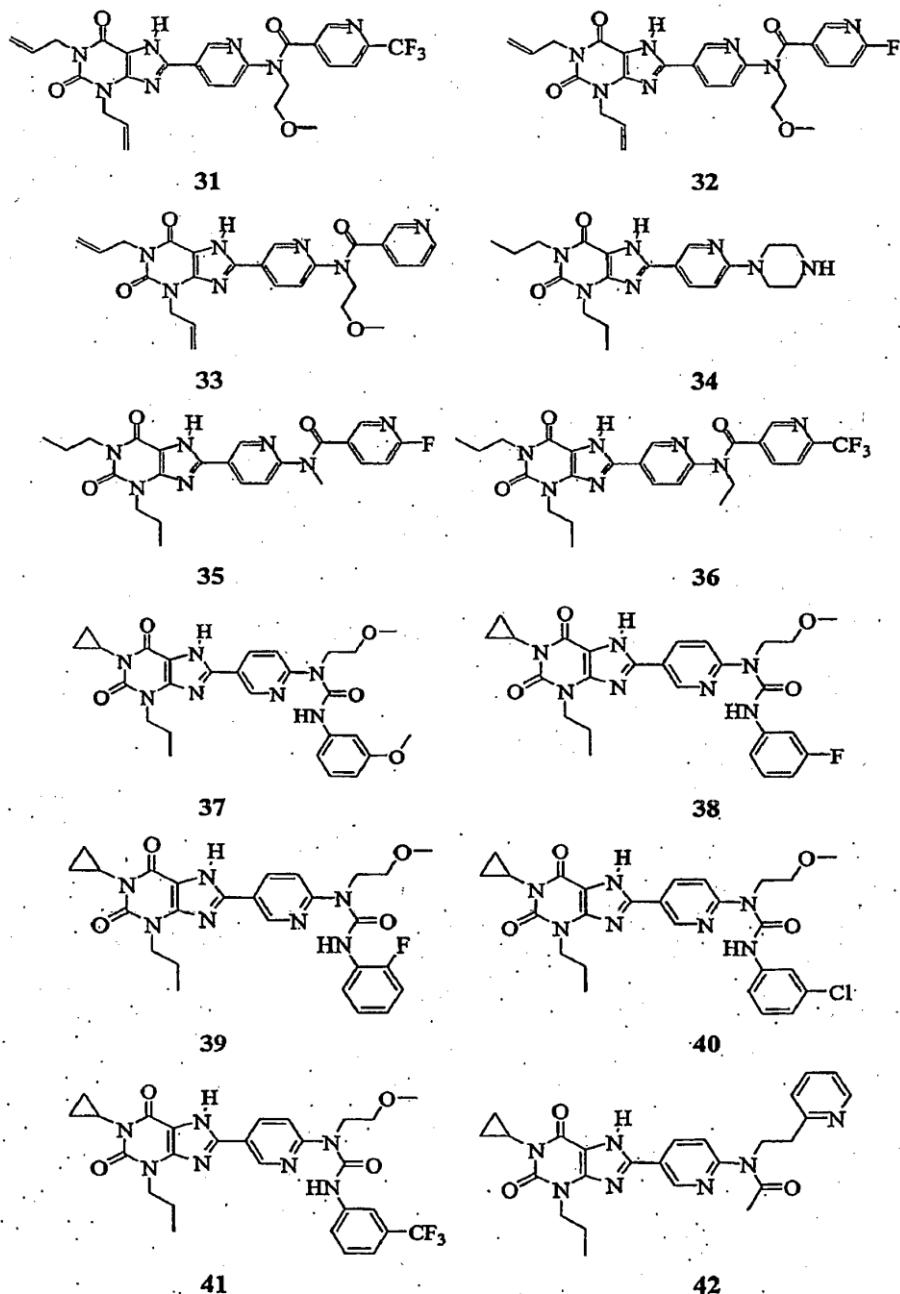
**16**



**18**



**20**



o un esteroisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto arriba descrito; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la presente invención para uso en prevenir o tratar una afección o síntoma patológico en un mamífero, en el que está implicada la actividad de receptores de adenosina A<sub>2B</sub> y se desea el antagonismo de su acción.

10 En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la presente invención o un esteroisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en tratar una enfermedad, en donde la enfermedad se selecciona de asma, alergias, enfermedades alérgicas (p. ej., rinitis alérgica y sinusitis), enfermedades autoinmunes (p. ej., lupus), enfermedades diarreicas, resistencia a la insulina, diabetes, prevención de la desgranulación de mastocitos

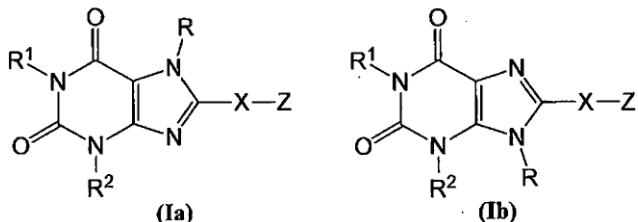
asociada con lesiones por isquemia/reperfusión, ataque al corazón e inhibición de la angiogénesis en los tejidos neoplásicos e inhibición de la angiogénesis en la retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárico.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el compuesto de la presente invención para uso en terapia médica.

En otro aspecto, se proporciona un uso de un compuesto de la invención, para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de una enfermedad en un mamífero.

Se entiende que cualquier aspecto o característica de la presente invención, ya sea caracterizado como preferido o no caracterizado como preferido, puede ser combinado con cualquier otro aspecto o característica de la invención, si dicha otra característica se caracteriza como preferida o no se caracteriza como preferida.

10 Como es reconocido por un experto ordinario en la técnica, el anillo de imidazol de los compuestos de la presente invención puede existir en formas tautoméricas o como tautómeros y, por lo tanto, también se incluyen dentro del alcance de la invención. Los isómeros tautoméricos se representan como las estructuras (Ia) y (Ib):



en donde  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X$ , y  $Z$  son como se definen en esta memoria.

15 Al nombrar o referirse a un compuesto, por ejemplo, se entiende para los fines de la presente solicitud que también se pretende su tautómero correspondiente.

Los términos y expresiones "incluyen", "por ejemplo", "tal como", y similares se utilizan de manera ilustrativa y no pretenden limitar la presente invención.

Los artículos indefinidos "un" y "una" significan "al menos uno/una" o "uno/una o más" cuando se utilizan en esta solicitud, incluyendo las reivindicaciones, a menos que se indique específicamente lo contrario.

20 Se apreciará por los expertos en la técnica que pueden existir compuestos de la invención que tienen un centro quiral y pueden aislarse en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo. Ha de entenderse que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisomérica, o mezclas de las mismas, de un compuesto de la invención, que posee las propiedades útiles descritas en esta memoria; siendo bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral, o mediante separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quiral) y cómo determinar la actividad terapéutica utilizando los ensayos estándares descritos en este documento o utilizando otros ensayos similares que son bien conocidos en la técnica.

25

30 Mamíferos y paciente cubre los mamíferos homeotermos que típicamente están bajo cuidado médico (p. ej., seres humanos y animales domésticos). Ejemplos de mamíferos incluyen (a) felinos, caninos, equinos, bovinos y seres humanos, y (b) seres humanos.

35 "Tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, e incluye: (a) prevenir que se produzca un estado patológico en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predisposto al estado patológico pero que aún no ha sido diagnosticado que lo tiene; (b) inhibir el estado patológico, p. ej., deteniendo su desarrollo; (c) aliviando el estado patológico, p. ej., provocando la regresión del estado patológico hasta que se alcance un punto final deseado; y/o (d) eliminando el estado patológico, p. ej., provocando el cese del estado patológico y/o sus efectos. El tratamiento también incluye la mejoría de un síntoma de una enfermedad (p. ej., disminuyendo el dolor o malestar), en el que dicha mejoría puede o puede no estar afectando directamente la enfermedad (p. ej., causa, transmisión, expresión, etc.).

40 "Sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos, en donde el compuesto parental se modifica haciendo sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos de carácter básico tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos de carácter ácido tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario

- del compuesto original formadas, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no se limitan a las derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de 1,2-etanodisulfónico, 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicolilarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, hidroyoduro, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico y toluenosulfónico.
- 10 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, sales de este tipo pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990, pág. 1445.

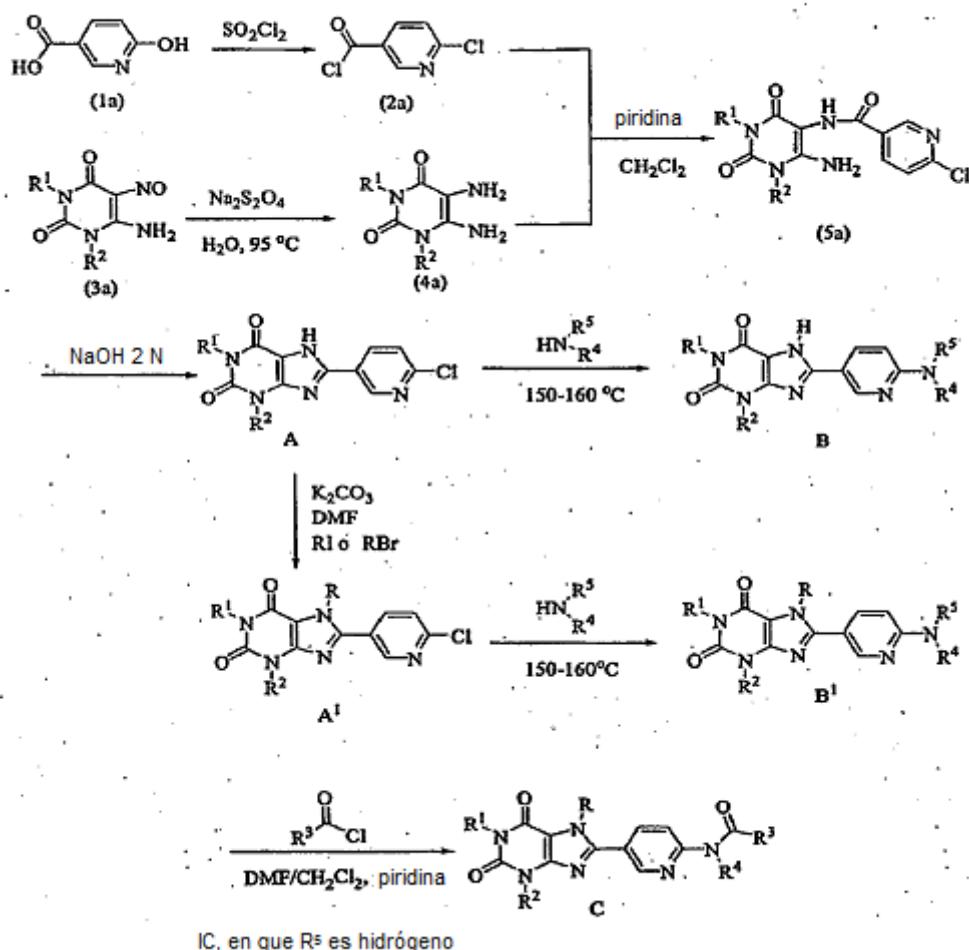
"Cantidad terapéuticamente eficaz" incluye una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación para tratar una indicación listada en esta memoria. "Cantidad terapéuticamente eficaz" también incluye una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados que es eficaz para tratar la indicación deseada. La combinación de compuestos es preferiblemente una combinación sinérgica. La sinergia tal como se describe, por ejemplo, por Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22: 27-55, se produce cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un solo agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente a concentraciones sub-óptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de citotoxicidad más baja, efecto incrementado o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

Valores específicos y preferidos listados para radicales, sustituyentes e intervalos, son sólo para ilustración; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

## SÍNTESIS

- 30 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por los métodos descritos en el documento US 2005/0065341.
- Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar por los métodos descritos en P.J. Scammells, et al., J. Med. Chem. 37, 2704-2712 (1994). Un uracilo diamino-1,3-disustituido se acila con cloruro de 6-cloronicotinoílo en piridina a 5°C. para proporcionar los compuestos de Fórmula (5a). La amida (5a) resultante se cicla mediante reflujo en una disolución acuosa de hidróxido sódico para proporcionar el compuesto A. Cloruro de 6-cloronicotinoílo se prepara sometiendo a reflujo ácido 6-hidroxinicotínico en cloruro de tionilo utilizando DMF como catalizador según se muestra en el Esquema de Reacción 1.
- 40 El compuesto A se puede alquilar con bromuro o yoduro de alquilo para proporcionar compuestos de Fórmula A<sup>1</sup>. Compuestos A o A<sup>1</sup> reaccionan con amina sustituida a 150-160°C en un tubo a presión para dar compuestos de Fórmula B o B<sup>1</sup>. Los compuestos de Fórmula B<sup>1</sup>, en donde R<sup>4</sup> es hidrógeno pueden reaccionar con cloruro de acilo para proporcionar compuestos en que R<sup>4</sup> es -C(O)R<sup>6</sup>(C).

## ESQUEMA DE REACCIÓN 1



Las siguientes abreviaturas se han utilizado en esta memoria:

$[^{125}\text{I}]$ ABA	$[^{125}\text{I}]N^6$ -(4-aminobencil)-adenosina
$[^{125}\text{I}]$ -ABOPX	$[^{125}\text{I}]$ -3-(4-amino-3-yodobencil)-8-oxiacetato-1-propil-xantina
5 AR	receptor de adenosina
CGS 21680	2-[4-[(2-carboxietil)fenil]etil-amino]-5N-N-etylcarbamoil adenosina
CPX	8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina
DMEM	medio de Eagle modificado por Dulbecco
DMF	N,N-dimetilformamida
10 DMSO	dimetilsulfóxido
EDTA	etilendiaminatetraacetato
Células HEK	células de riñón embrionarias humanas
$K_i$	constante de inhibición en equilibrio
NECA	5'-(N-etylcarbamoil)adenosina
15 R-PIA	R-N <sup>6</sup> -fenilisopropiladenosina
TEA	triethylamina
TLC	cromatografía en capa fina
ZM 241385	4-(2-[7-amino-2-{fural}[1,2,4]triazolo[2,3-a]{1,3,5}triazin-5-ilaminoethyl)fenol

Los compuestos de la presente invención se pueden formular como composiciones farmacéuticas y administrar a un huésped mamífero tal como un paciente humano en una diversidad de formas adaptadas a la vía de administración elegida, p. ej., por vía oral o parenteral, por vía intravenosa, intramuscular, tópica, por inhalación o subcutánea. Composiciones farmacéuticas a modo de ejemplo se describen en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", A. Gennaro, ed, 20<sup>a</sup> edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, Pa.

Por lo tanto, los presentes compuestos pueden administrarse sistémicamente, p. ej., por vía oral, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Pueden estar encerrados en cápsulas de gelatina de envuelta dura o blanda, pueden comprimirse en comprimidos o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede combinar con uno o más excipientes y se puede usar en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, oblesas y similares. Composiciones y preparaciones de este tipo deben contener al menos 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 60% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: aglutinantes tales como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, fécula de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo, o se puede añadir un agente aromatizante tal como menta piperita, aceite de gaulteria o aroma de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, ésta puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un soporte líquido tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Pueden estar presentes otros diversos materiales tales como revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con gelatina, cera, goma laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metil- y propil-parabenos como conservantes, un colorante y aromatizante tal como aroma de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material utilizado para preparar cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo puede incorporarse en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

El compuesto activo también puede administrarse vía intravenosa o intraperitoneal por infusión o inyección. Disoluciones del compuesto activo o sus sales pueden prepararse en agua, opcionalmente mezclados con un tensioactivo no tóxico. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina, y mezclas de los mismos y en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir disoluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo que están adaptados para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento. El soporte o vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquida que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por la formación de liposomas, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o por el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede ser provocada por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorbutanol, fenol, ácido sóblico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, tampones o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede ser provocada por el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

Disoluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido por esterilización mediante filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son secado al vacío y técnicas de liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado presente en las disoluciones previamente esterilizadas por filtración. Para la administración tópica, los presentes compuestos pueden aplicarse en forma pura, es decir, cuando son líquidos. Sin embargo, generalmente será deseable administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un soporte dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

Vehículos sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en los que los presentes compuestos pueden disolverse o dispersarse a niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Pueden añadirse adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes pueden

aplicarse a partir de almohadillas absorbentes, utilizadas para impregnar vendajes y otros apósitos o pueden pulverizarse sobre la zona afectada utilizando pulverizadores de tipo bomba o aerosol.

Espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados pueden emplearse también con vehículos líquidos para formar pastas untables, geles, pomadas, jabones y similares, para aplicación directamente a la piel del usuario.

Ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que se pueden utilizar para el suministro de los compuestos de la presente invención a la piel son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase Jacquet et al. (patente de EE.UU.. Nº 4.608.392), Geria (patente de EE.UU.. Nº 4.992.478), Smith et al. (patente de EE.UU.. Nº 4.559.157) y Wortzman (patente de EE.UU.. Nº 4.820.508). Dosificaciones útiles de los compuestos de la presente invención se pueden determinar comparando su actividad *in vitro*, y actividad *in vivo* en modelos animales. Métodos para la extrapolación de las dosificaciones eficaces en ratones, y otros animales, a seres humanos son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase la patente de EE.UU. Nº 4.938.949.

Generalmente, la concentración del o de los compuestos de la presente invención en una composición líquida, tal como una loción, será de (a) aproximadamente 0,1-25% en peso y (b) aproximadamente 0,5-10% en peso. La concentración en una composición semisólida o sólida tal como un gel o un polvo será (a) aproximadamente 0,1-5% en peso y (b) aproximadamente 0,5-2,5% en peso.

La cantidad del compuesto o una sal activa o derivado del mismo, requerida para uso en el tratamiento, variará no sólo con el compuesto o sal particular seleccionado, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que esté siendo tratada y la edad y estado del paciente, y estará en última instancia a la discreción del médico o clínico. En general, sin embargo, una dosis adecuada estará en el intervalo de (a) aproximadamente 1,0-100 mg/kg de peso corporal por día, (b) aproximadamente 10-75 mg/kg de peso corporal por día, y (c ) aproximadamente 5-20 mg por kilogramo de peso corporal por día.

El compuesto se puede administrar convenientemente en forma de dosificación unitaria; p. ej., comprimidos, comprimidos oblongos, etc., que contienen (a) aproximadamente 4-400 mg, (b) aproximadamente 10-200 mg, y (c) aproximadamente 20-100 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

De manera ideal, el ingrediente activo debe administrarse para alcanzar concentraciones en plasma picos del compuesto activo de (a) aproximadamente 0,02-20 µM, (b) aproximadamente 0,1-10 µM, y (c) aproximadamente 0,5-5 µM. Estas concentraciones pueden alcanzarse, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una disolución al 0,005-0,5% del ingrediente activo, o administración por vía oral como un bolo que contiene aproximadamente 4-400 mg del ingrediente activo.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por inhalación de un inhalador, insuflador, atomizador o envase presurizado u otros medios de entrega de un pulverizador de aerosol. Envases presurizados pueden comprender un propelente adecuado tal como dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando un valor para suministrar una cantidad medida. Los inhaladores, insufladores, atomizadores se describen completamente en libros de referencia farmacéutica tales como Remington's Pharmaceutical Sciences Volúmenes 16 (1980) o 18 (1990) Mack Publishing Co.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más sub-dosis al día. La propia sub-dosis puede dividirse adicionalmente, p. ej., en un número de administraciones discretas libremente espaciadas; tales como inhalaciones múltiples de un insuflador o por aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

## EJEMPLOS

### *Farmacología*

La capacidad de los compuestos de la invención de actuar como antagonistas de los receptores de adenosina A<sub>2B</sub> se pueden determinar utilizando modelos farmacológicos que son bien conocidos en la técnica o utilizando para los procesos de ensayo descritos más adelante.

El ADNc del receptor A<sub>2B</sub> de rata se subclonó en el plásmido de expresión pDoubleTrouble utilizando técnicas descritas en Robeva, A. et al., Biochem. Pharmacol., 51, 545-555 (1996). El plásmido se amplificó en células JM109 competentes y el ADN del plásmido se aisló utilizando columnas Wizard Megaprep (Promega Corporation, Madison, WI). Receptores de adenosina A<sub>2B</sub> se introdujeron en células HEK-293 por medio de lipofectina tal como se describe en Felgner, P.L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 7413-7417 (1987).

*Cultivo celular*

Células HEK transfectadas se cultivaron bajo una atmósfera humidificada 5% de CO<sub>2</sub>/95% de O<sub>2</sub> a una temperatura de 37°C. Las colonias se seleccionaron mediante el crecimiento de células en 0,6 mg/mL de G418. Las células transfectadas se mantuvieron en DMEM suplementado con una mezcla de nutriente de Hams F12 (1/1), suero de ternero recién nacido al 10%, glutamina 2 mM y que contiene 50 UI/mL de penicilina, 50 mg/mL de estreptomicina y 0,2 mg/mL de geneticina (G418, Boehringer Mannheim). Las células fueron cultivadas en placas redondas de 10 cm de diámetro y se subcultivaron cuando se crecieron de forma confluente (aproximadamente después de 72 horas).

*Estudios de unión de radioligandos*

**En receptores A<sub>2B</sub>:** Monocapas confluentes de células HEK-A<sub>2B</sub> se lavaron con PBS seguido de tampón A enfriado en hielo (HEPES 10 mM, EDTA 10 mM, pH 7,4) con inhibidores de proteasa (10 µg/mL de benzamidina, fluoruro de fenilmetasulfonilo 100 µM y 2 µg/mL de cada uno de aprotinina, pepstatina y leupeptina). Las células se homogeneizaron en un Polytron (Brinkmann) durante 20 s, se centrifugaron a 30.000 x g y los sedimentos se lavaron dos veces con tampón HE (HEPES 10 mM, EDTA 1 mM, pH 7,4 con inhibidores de proteasa). El sedimento final se resuspendió en tampón HE, se suplementó con 10% de sacarosa y se congeló en partes alícuotas a -80°C. Para ensayos de unión, las membranas se descongelaron y se diluyeron 5-10 veces con HE hasta una concentración final de proteína de aproximadamente 1 mg/mL. Para determinar las concentraciones de proteínas, membranas y patrones de albúmina de suero bovino se disolvieron en NaOH al 0,2%/SDS al 0,01% y la proteína se determinó utilizando fluorescencia con fluorescamina. Stowell, C.P. et al., Anal. Biochem., 85, 572-580 (1978).

Ensayos de unión por saturación para los receptores de adenosina A<sub>2B</sub> de rata se realizaron con [<sup>3</sup>H]ZM214,385 (17 Ci/mmol, Tocris Cookson, Bristol Reino Unido) (Ji, X. et al., Drug Design Discov., 16, 216-226 (1999)) o <sup>125</sup>I-ABOPX (2200 Ci/mmol). Para preparar <sup>125</sup>I-ABOPX, 10 µL de ABOPX 1 mM en metanol/NaOH 1 M (20: 1) se añadieron a 50 µL de tampón fosfato 100 mM, pH 7,3. Se añadieron uno o 2 mCi de Na<sup>125</sup>I, seguido por 10 µL de 1 mg/mL de cloramina-T en agua. Después de la incubación, 20 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 50 µL de 10 mg/mL de metabisulfito Na en agua para interrumpir la reacción. La mezcla de reacción se aplicó a una columna C18 HPLC, eluyendo con una mezcla de metanol y fosfato 5 mM, pH 6,0. Después de 5 min a 35% de metanol, la concentración de metanol se elevó a 100% a lo largo de 15 min. ABOPX que no había reaccionado eluyó en 11-12 minutos; <sup>125</sup>I-ABOPX eluyó a 18-19 min con un rendimiento del 50-60% con respecto al <sup>125</sup>I inicial.

En ensayos de unión en equilibrio la relación de <sup>127</sup>I/<sup>125</sup>I-ABOPX era 10-20/1. Experimentos de unión de radioligando se realizaron por triplicado con un 20-25 µg de proteína de membrana en un volumen total de 0,1 mL de tampón HE, complementado con 1 U/mL de adenosina desaminasa y MgCl<sub>2</sub> 5 mM. El tiempo de incubación fue de 3 h a 21°C. La unión no específica se midió en presencia de NECA 100 µM. Los experimentos de competición se llevaron a cabo utilizando <sup>125</sup>I-ABOPX 0,6 nM. Las membranas se filtraron sobre filtros Whatman GF/C utilizando un recolector de células Brandel (Gaithersburg, MD) y se lavaron 3 veces durante 15-20 segundos con tampón enfriado en hielo (Tris 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, pH 7,4). Valores B<sub>max</sub> y K<sub>D</sub> se calcularon mediante la interpolación de mínimos cuadrados no lineal de Marquardt para modelos de unión de un solo sitio. Marquardt, D. M., J. Soc. Indust. Appl. Math., 11, 431-441, 21 (1963). Los valores de K<sub>i</sub> para los diferentes compuestos se derivaron de los valores de Cl<sub>50</sub> tal como se describe. Linden, J., J. Cycl. Nucl. Res., 8, 163-172 (1982). Los datos de los experimentos repetidos se tabulan como medias ± EMT.

**En otros Receptores de Adenosina:** [<sup>3</sup>H]CPX. Bruns, R. F. et al., Arch Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 335, 59-63 (1987). <sup>125</sup>I-ZM241385 y <sup>125</sup>I-ABA se utilizaron en ensayos de unión de radioligando a membranas derivadas de células HEK-293 que expresan ARs A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub> y A<sub>3</sub> de rata recombinantes, respectivamente. La unión de [<sup>3</sup>H]R-N<sup>6</sup>-fenilisopropiladenosina. Schwabe, U. et al., Arch Naunyn-Schmiedeberg's. Arch. Pharmacol., 313, 179-187 (1980). (<sup>3</sup>H]R-PIA, Amersham, Chicago, IL) a receptores A<sub>1</sub> de membranas corticales cerebrales de rata y de [<sup>3</sup>H]CGS 21680. Jarvis, M. F. et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 251, 888-893 (1989). (Dupont NEN, Boston, MA) a receptores A<sub>2A</sub> de membranas del cuerpo estriado de rata se realizó como se describe. Adenosina desaminasa (3 unidades/mL) estaba presente durante la preparación de las membranas del cerebro, en una pre-incubación de 30 min a 30°C., y durante la incubación con los radioligandos. Todos los compuestos no radiactivos se disolvieron inicialmente en DMSO y se diluyeron con tampón a la concentración final, en donde la cantidad de DMSO nunca excedió de 2%. Las incubaciones se terminaron mediante filtración rápida sobre filtros Whatman GF/B, utilizando un colector de células Brandell (Brandell, Gaithersburg, MD). Los tubos se enjuagaron tres veces con 3 mL de tampón cada una.

Se utilizaron al menos seis concentraciones diferentes de competidor, que abarcan 3 órdenes de magnitud ajustados apropiadamente para la Cl<sub>50</sub> de cada uno de los compuestos. Los valores de Cl<sub>50</sub>, calculados con el método de regresión no lineal implementado (Graph-Pad Prism, San Diego, CA) se convirtieron en valores K<sub>i</sub> aparentes como se describe. Linden, J., J. Cycl. Nucl. Res., 8: 163-172 (1982). Los coeficientes de Hill de los compuestos ensayados estaban en el intervalo de 0,8 a 1,1.

## *Ensayo funcional*

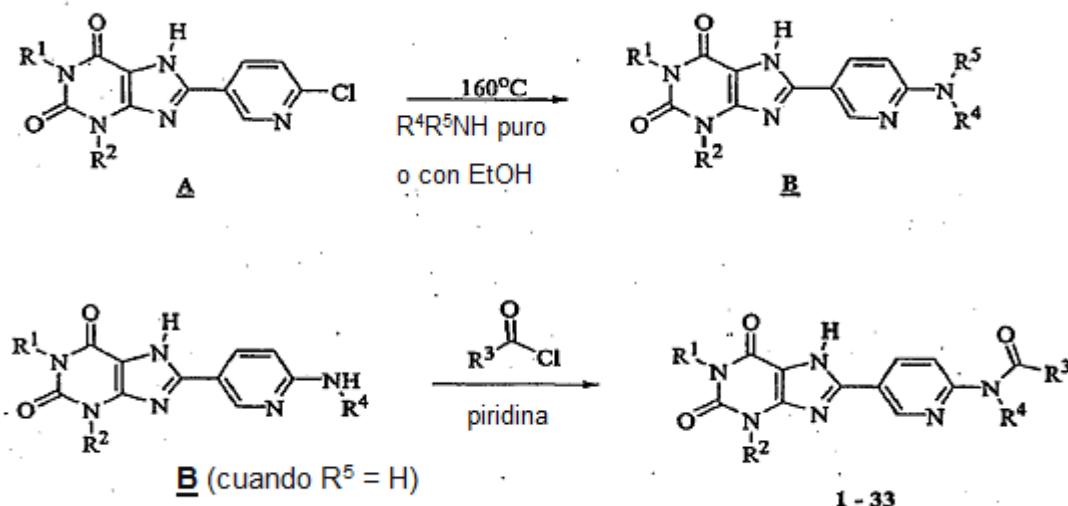
Células HEK-A<sub>2B</sub> de un matraz T75 confluente se aclararon con solución salina tamponada con fosfato (PBS) de Dulbecco exenta de Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup> y luego se incubaron en HBSS exento de Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup> con tripsina al 0,05% y EDTA 0,53 mM hasta que las células se desprendieron. Las células se lavaron dos veces por centrifugación a 250 x g en PBS y se resuspendieron en 10 mL de HBSS compuesto por NaCl 137 mM, KCl 5 mM, MgSO<sub>4</sub> 0,9 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,4 mM, NaHCO<sub>3</sub> 3 mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,6 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,4 mM, glucosa 5,6 mM, y HEPES 10 mM, pH 7,4 y colorante fluorescente sensible a Ca<sup>2+</sup> indo-1-AM (5 μM) 37°C durante 60 min. Las células se lavaron una vez y se resuspendieron en 25 mL de HBSS libre de colorante suplementado con 1 U/ml de adenosina desaminasa y se mantuvieron a temperatura ambiente. Se añadieron antagonistas de los receptores de adenosina preparados como patrones 100X en DMSO o se añadió vehículo y las células y se transfirieron a un baño a 37°C durante 2 minutos. A continuación, las células (1 millón en 2 ml) se transfirieron a una cubeta agitada mantenida a 37°C. dentro de un espectrofluorómetro Aminco SLM 8000 (SML Instruments, Urbana IL). Las relaciones de fluorescencia indo-1 obtenidos a 400 y 485 nm (excitación, 332 nm) se registraron utilizando un ancho de ranura de 4 nm. Se añadió NECA después de un periodo de equilibrio de 100 s.

### 15 Acumulación de AMP cíclico

La generación de AMP cíclico se realizó en tampón DMEM/HEPES (DMEM que contiene HEPES 50 mM, pH 7,4, 37°C.). Cada uno de los pocillos de células se lavó dos veces con tampón DMEM/HEPES, y luego se añadieron 100 µL de adenosina desaminasa (concentración final 10 UI/mL) y 100 µL de disoluciones de rolipram y cilostamida (cada una a una concentración final de 10 µM), seguido por 50 µL del compuesto de ensayo (concentración apropiada) o tampón. Después de 15 minutos, la incubación a 37°C. se terminó separando el medio y añadiendo 200 µL de HCl 0,1 M. Extractos de ácido fueron almacenados a -20°C. hasta el ensayo. Se determinaron las cantidades de AMP cíclico siguiendo un protocolo que utilizaba una proteína de unión a cAMP (PKA) [van der Wenden et al., 1995], con las siguientes modificaciones menores. El tampón de ensayo consistía en K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 150 mM/EDTA 10 mM/BSA FV al 0,2% a pH 7,5. Las muestras (20 mL) se incubaron durante 90 minutos a 0°C. Los materiales incubados se filtraron sobre filtros de microfibra de clase GF/C en un recolector de células Brandel M-24. Los filtros se lavaron adicionalmente 4 veces con 2 mL de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 150 mM/EDTA 10 mM (pH 7,5, 4°C.). Los filtros perforados se contaron en fluido de centelleo Packard Emulsifier Safe después de 2 horas de extracción.

Compuestos representativos de la presente invención han demostrado ser activos en el ensayo de afinidad anterior.

Síntesis y Caracterización



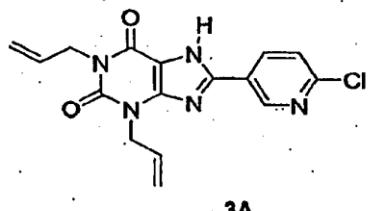
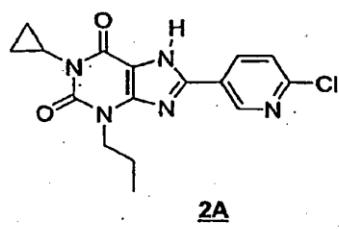
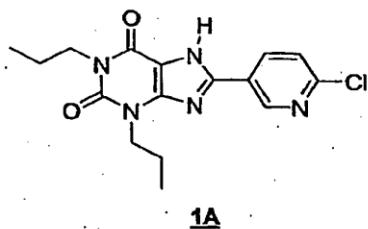
La espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón se realizó en un espectrómetro Varian de 300 MHz y los espectros se tomaron en DMSO-d<sub>6</sub>. Salvo que se señale, los desplazamientos químicos se expresan en ppm campo abajo de ppm respecto de DMSO (2,5 ppm). La espectrometría de masas de ionización por electroproyección se realizó con un espectrómetro de masas ThermoFinnigan LCQ.

35 Todos los derivados de xantina eran homogéneos tal como se juzgó utilizando TLC (gel de sílice 60 F<sub>254</sub>, 0,25 mm, con respaldo de aluminio, EM Science, Gibbstown, NJ) y HPLC (Shimadzu) utilizando una columna analítica Varian

C18 de 5 micras (4,6 mm x 150 mm) en sistema disolvente de gradiente lineal, a un caudal de 1 mL/min. El sistema disolvente utilizado era MeOH (ácido fórmico al 0,1%):H<sub>2</sub>O (ácido fórmico al 0,1%). Los picos se detectaron mediante absorción UV a 300 nm y 254 nm. Los espectros de RMN y de masas demostraron ser consistentes con la estructura asignada.

5 Procesos generales para la preparación de compuestos A de piridilo sustituido con cloro

Cloruro de 6-cloronicotinóilo, preparado a partir de ácido 6-hidroxinicótinico (1,444 g, 10,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) se añadió gota a gota a una disolución de uracilo 5,6-diamino-1,3-disustituido (8 mmol) en piridina seca (8,2 mL), mantenida a 5°C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas adicionales. Se añadió agua (50 mL) para inactivar la reacción. El disolvente se evaporó para proporcionar un aceite de color oscuro. El aceite se sometió a refljo durante 2 h en NaOH 2 N (20 mL). Después de enfriar, el pH se ajustó cuidadosamente a 7 con HCl concentrado. Se formó un sólido y se recogió y se lavó con agua (20 mL), éter (20 mL) y cloroformo (20 mL) para proporcionar un sólido blancuzco. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



**1A: 1,3-dipropil-8-(6-chloro-3-piridil) xantina**

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): δ 0,89 (m, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 3,88 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,00 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,50 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,4 Hz, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz), 9,07 (d, 1H, J = 2,4 Hz).  
MS: m/z 348 (M + H)<sup>+</sup>.

**2A: 1-ciclopropil-3-propil-8-(6-chloro-3-piridil) xantina:**

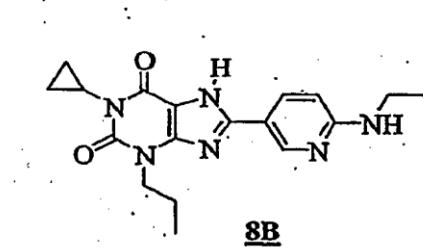
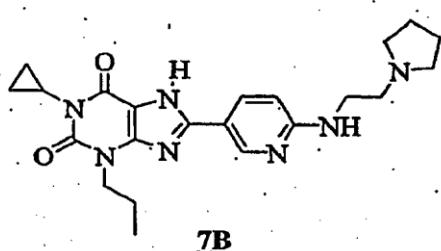
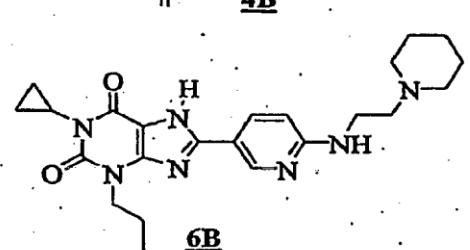
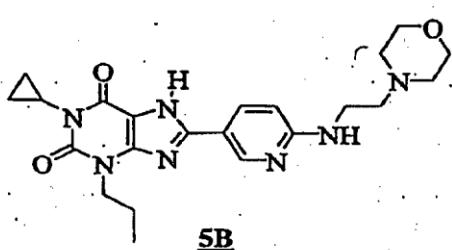
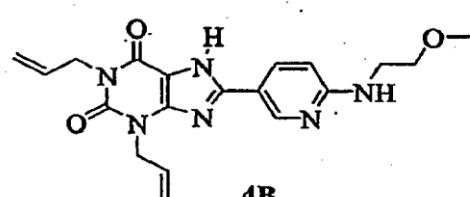
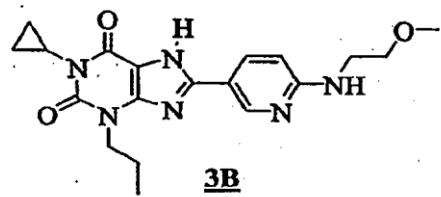
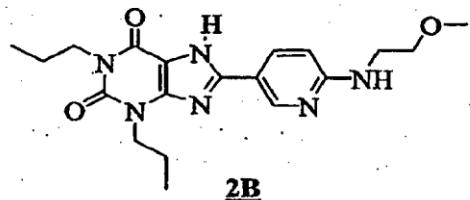
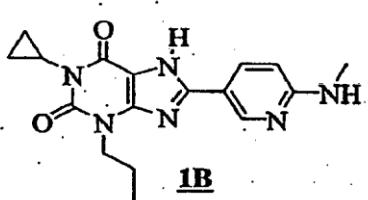
20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): δ 0,72 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, J = 7,8 Hz), 1,03 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 3,98 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,46 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,4 Hz, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz), 9,07 (d, 1H, J = 2,4 Hz).  
MS: m/z 346 (M + H)<sup>+</sup>.

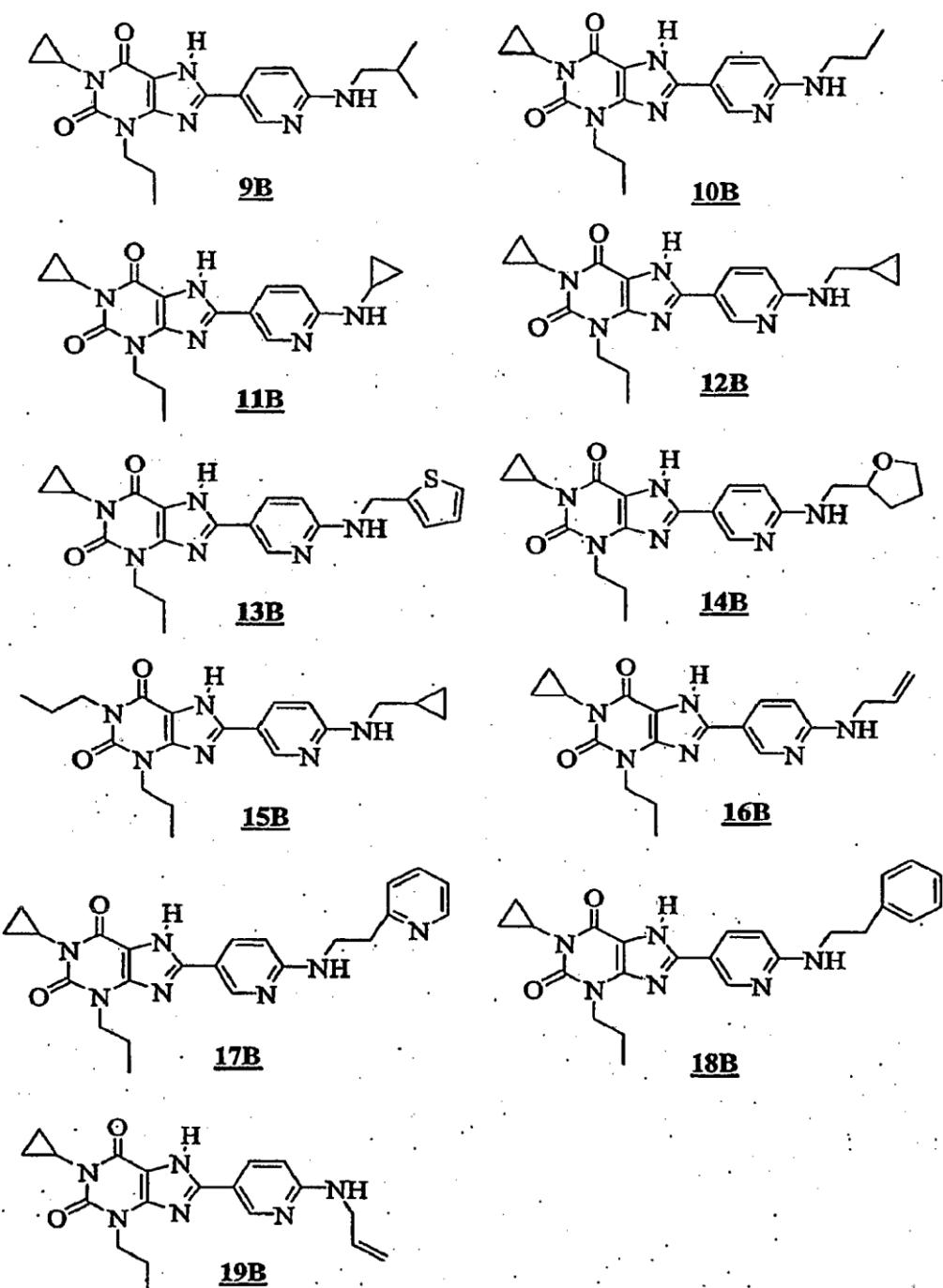
**3A: 1,3-dialil-8-(6-chloro-3-piridil) xantina**

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 4,56 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 4,70 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 5,15 (m, 4H), 5,98 (m, 2H), 7,74 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,50 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,4 Hz, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz), 9,12 (d, 1H, J = 2,4 Hz).  
MS: m/z 344 (M + H)<sup>+</sup>.

*Procedimientos generales para la preparación de compuestos B de piridilo sustituido con amino*

Compuesto A (40 mg) y la amina sustituida correspondiente (0,5 mL o 0,5 g) se dispusieron en un tubo de presión. (Etanol, 4 mL, se añadió como disolvente si la amina es un sólido). El tubo de presión se purgó con argón, se selló y se agitó a 160°C durante 48-60 h. Después de enfriar, se añadió éter (10 mL). El sólido resultante se recogió y se purificó mediante columna de gel de sílice o TLC preparativa (disolvente A: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 20: 1 a 10: 1 o disolvente B: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH: TEA = 20: 1: 0,1 a 4: 1: 0,1).



**1B: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-metilamino-3-piridil]xantina**

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,72 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,03 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,81 (d, 3H, J = 4,5 Hz), 3,96 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,01 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,4 Hz, J<sub>2</sub> = 9,0 Hz), 8,73 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

5

MS: m/z 341 (M + H)<sup>+</sup>.**2B: 1,3-dipropil-8-[6-(2-metoxietil)amino-3-piridil]xantina**

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): δ 0,93 (m, 6H), 1,63 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,53 (s, 4H), 3,91 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,05 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,24 (s (ancho), 1H), 8,06 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,4 Hz, J<sub>2</sub> = 8,7 Hz), 8,71 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

10

MS: m/z 387 (M + H)<sup>+</sup>.

**3B: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(2-metoxietil)amino-3-piridil]xantina**

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,74 (m, 2H), 0,94 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,06 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,52 (s, 4H), 4,00 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,23 (s (ancho), 1H), 8,04 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,4 Hz, J<sub>2</sub> = 8,7 Hz), 8,76 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

5 MS: m/z 385 (M + H)<sup>+</sup>.

**4B: 1,3-dialil-8-[6-(2-metoxietil)amino-3-piridil]xantina**

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 3,32 (s, 3H), 3,52 (s, 4H), 4,55 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 4,68 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 5,15 (m, 4H), 5,95 (m, 2H), 6,64 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,25 (s (ancho), 1H), 8,05 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,4 Hz, J<sub>2</sub> = 9,0 Hz), 8,77 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

10 MS: m/z 383 (M + H)<sup>+</sup>.

**5B: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(2-morfolinoetil)amino-3-piridil]xantina**

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,74 (m, 2H), 0,94 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,06 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,46 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 2,52 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,63 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 4,00 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,23 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 8,04 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,4 Hz, J<sub>2</sub> = 8,7 Hz), 8,75 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

15 MS: m/z 440 (M + H)<sup>+</sup>.

**6B: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(2-(piperidin-1-il)etilamino)-3-piridil]xantina**

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,74 (m, 2H), 0,94 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,07 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 2,51 (m, 6H), 2,65 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 4,00 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,05 (t, 1H), 8,05 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,4 Hz, J<sub>2</sub> = 9,0 Hz), 8,76 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

20 MS: m/z 438 (M + H)<sup>+</sup>.

**7B: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)-3-piridil]xantina**

MS: m/z 424 (M + H)<sup>+</sup>.

*Procedimientos generales para la preparación de compuestos de amida (1-33)*

El compuesto piridilo sustituido con amino **B** (50 mg) se disolvió en piridina (25 mg) a 80-100°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió el cloruro de ácido deseado (4-6 equivalentes) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24-60 h. La reacción se inactivó con hielo y el disolvente se separó y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 96:4) para dar el compuesto **1-36 y 46-51 a un rendimiento de 60-80%**. Los compuestos 6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 17, 19 y 21-51 se proporcionan como ejemplos de referencia.

**1: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-[6-(trifluorometil)nicotinoil]-N-metilamino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después, MeOH 95%. Tiempo de retención = 9,77 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,72 (m, 2H), 0,89 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,01 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,96 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,00 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 1,8 Hz, J<sub>2</sub> = 7,8 Hz), 8,38 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,4 Hz, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz), 8,70 (s, 1H), 8,94 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

35 MS: m/z 514 (M + H)<sup>+</sup>.

**2: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-[6-(trifluorometil)nicotinoil]-N-ethylamino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 10,13 min.

40 <sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,70 (m, 2H), 0,88 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,02 (m, 2H), 1,19 (3H, J = 7,2 Hz), 1,69 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 3,95 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,08 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,96 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,1 Hz, J<sub>2</sub> = 2,1 Hz), 8,36 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,7 Hz, J<sub>2</sub> = 2,1 Hz), 8,66 (s, 1H), 8,96 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

MS: m/z 528 (M + H)<sup>+</sup>.

**3:1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-[6-(trifluorometil)nicotinoil]-N-propilamino)-3-piridil]xantina**

45 Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 10,80 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): <sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): - 0,71 (m, 2H), 0,91 (m, 6H), 1,03 (m, 2H), 1,57-1,73 (m, 4H), 2,61 (m, 1H), 3,92-4,04 (m, 4H), 7,47 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,36 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,7 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 8,66 (s, 1H), 8,95 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

50 MS: m/z 542 (M + H)<sup>+</sup>.

**4:1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-[6-(trifluorometil)nicotinoil]-N-(2-metoxietil)amino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40% -95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 10,08 min.

55 <sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): <sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,71 (m, 2H), 0,88 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,05 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,62 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 3,96 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,21 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,7 Hz),

7,87 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,34 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,7 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 8,66 (s, 1H), 8,95 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

MS: *m/z* 558 (M + H)<sup>+</sup>.

**5: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-(6-fluoronicotinoil)-N-(2-metoxietil)amino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 9,32 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,74 (m, 2H), 0,92 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,06 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,64 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,99 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,22 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 7,18 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,91 (td, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 8,18 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,36 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,1 Hz), 8,76 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

MS: *m/z* 508 (M + H)<sup>+</sup>.

**6: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-nicotinoil-N-(2-metoxietil)amino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 8,53 min.

MS: *m/z* 490 (M + H)<sup>+</sup>.

**7: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-nicotinoil-N-(ciclopropilmethyl)amino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 9,77 min.

MS: *m/z* 486 (M + H)<sup>+</sup>.

**8: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-nicotinoil-N-(ciclopropil)amino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 8,67 min.

MS: *m/z* 472 (M + H)<sup>+</sup>.

**9: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-[6-(trifluorometil)nicotinoil]-N-(ciclopropilmethyl)amino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 10,71 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,19 (m, 2H), 0,41 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,00-1,16 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,96 (m, 4H), 7,47 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,97 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,1 Hz, J<sub>2</sub> = 8,1 Hz), 8,36 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,1 Hz, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz), 8,68 (s, 1H), 8,98 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

MS: *m/z* 554 (M + H)<sup>+</sup>.

**10: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-[6-(trifluorometil)nicotinoil]-N-(tetrahidrofuranilmethyl)amino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 10,31 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,71 (m, 2H), 0,88 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,02 (m, 2H), 1,54-1,96 (m, 6H), 2,61 (m, 1H), 3,57 (dt, 2H, J<sub>1</sub> = 6,9 Hz, J<sub>2</sub> = 3,0 Hz), 3,96 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,04-4,18 (m, 3H), 7,48 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,95 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 8,34 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 8,66 (s, 1H), 8,93 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

MS: *m/z* 584 (M + H)<sup>+</sup>.

**11: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-nicotinoil-N-ethylamino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 8,93 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,72 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,04 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,70 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 3,95 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,06 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 7,33 (m, 2H), 7,80 (dt, 1H, J<sub>1</sub> = 1,5 Hz, J<sub>2</sub> = 8,1 Hz), 8,31 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,4 Hz, J<sub>2</sub> = 8,4 Hz), 8,44 (d, 1H, J = 2,1), 8,53 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,1 Hz, J<sub>2</sub> = 4,8 Hz), 8,99 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

MS: *m/z* 460 (M + H)<sup>+</sup>.

**12: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-nicotinoil-N-propilamino)-3-piridil]xantina**

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,72 (m, 2H), 0,88 (t, 6H, J = 7,5 Hz), 1,02 (m, 2H), 1,57-1,74 (m, 4H), 2,62 (m, 1H), 3,97 (m, 4H), 7,31 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7,8 Hz, J<sub>2</sub> = 0,9 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,68 (dt, 1H, J<sub>1</sub> = 7,8 Hz, J<sub>2</sub> = 1,8 Hz), 8,30 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 8,42 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,51 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 4,8 Hz, J<sub>2</sub> = 1,5 Hz), 8,99 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

Condiciones de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%: Tiempo de retención = 9,7 min.

MS: *m/z* 474 (M + H)<sup>+</sup>.

**13: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-[6-fluoronicotinoil]-N-[ciclopropilmethyl]amino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 10,09 min.

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,15 (m, 2H), 0,39 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 0,89 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,00-1,20 (m, 3H), 1,71 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 7,13 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,1 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,88 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,33 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,1 Hz), 9,00 (d, 1H, J = 2,1 Hz).  
MS: m/z 504 (M + H)<sup>+</sup>.

**14: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-[6-fluoronicotinoil]-N-metilamino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 9,00 min.

10  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,72 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,03 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,97 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,17 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,1 Hz, J<sub>2</sub> = 2,1 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,93 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,36 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7,5 Hz, J<sub>2</sub> = 2,1 Hz), 8,99 (s, 1H).  
MS: m/z 464 (M + H)<sup>+</sup>.

**15: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-nicotinoil-N-alilamino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 9,28 min.

15  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, d<sub>6</sub>):  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): - 0,71 (m, 2H), 0,88 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,03 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 3,95 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,67 (d, 2H, J = 4,5 Hz), 5,16 (m, 2H), 5,92 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,73 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,32 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,48 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 9,0 (s, 1H).  
MS: m/z 472 (M + H)<sup>+</sup>.

**16: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-[6-(trifluorometil)nicotinoil]-N-alilamino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 10,37 min.

20  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, d<sub>6</sub>):  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,73 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,03 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 3,99 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,73 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 5,15-5,30 (m, 2H), 5,91-6,00 (m, 1H), 7,53 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,40 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,1 Hz), 8,73 (s, 1H), 8,95 (d, 1H, J = 2,1 Hz).  
MS: m/z 540 (M + H)<sup>+</sup>.

**17: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-nicotinoil-N-(2-[piperidin-1-il]etil)amino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 4,90 min.

MS: m/z 543 (M + H)<sup>+</sup>.

**18: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-[6-(trifluorometil)nicotinoil]-N-(2-[piperidin-1-il]etil)amino)-3-piridil]xantina**

35 Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 6,63 min.

MS: m/z 611 (M + H)<sup>+</sup>.

**19: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-nicotinoil-N-(2-morfolinoetil)amino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 20%-70% en 10 minutos, después MeOH 70%. Tiempo de retención = 9,44 min.

40 MS: m/z 545 (M + H)<sup>+</sup>.

**20: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-[6-(trifluorometil)nicotinoil]-N-(2-morfolinoetil)amino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 6,36 min.

45  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,73 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,05 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,63 (m, 3H), 3,39 (m, 4H), 3,99 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,20 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,34 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 8,70 (s, 1H), 8,99 (d, 1H, J = 2,4 Hz).  
MS: m/z 613 (M + H)<sup>+</sup>.

**21: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-[6-fluoronicotinoil]-N-(2-[piperidin-1-il]etil)amino)-3-piridil]xantina**

50 Condición de HPLC: gradiente de MeOH 20%-52% en 10 minutos, después MeOH 52%. Tiempo de retención = 13,9 min.

55  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,74 (m, 2H), 0,92 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,06 (m, 2H), 1,45-1,84 (m, 8H), 2,65 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,99 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,45 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,97 (dt, 1H, J<sub>1</sub> = 8,1 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,35 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 9,12 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 10,13 (s, 1H).  
MS: m/z 561 (M + H)<sup>+</sup>.

**22: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-[6-fluoronicotinoil]-N-(2-morfolinoetil)amino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 20%-70% en 10 minutos, después MeOH 70%. Tiempo de retención = 10,13 min.

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,73 (m, 2H), 0,89 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,03 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 2,34 (m, 4H), 2,62 (m, 3H),

3,39 (m, 4H), 3,96 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,16 (m, 2H), 7,14 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,7 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,89 (td, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,29 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,7 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 9,00 (s, 1H).

MS: m/z 563 (M + H)<sup>+</sup>.

**23: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-nicotinoil-N-2-[pirrolidin-1-il]etil)amino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 4,62 min.

10 MS: m/z 529 (M + H)<sup>+</sup>.

**24: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-[6-(trifluorometil)nicotinoil]-N-(2-[pirrolidin-1-il]etil)amino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 6,43 min.

15 MS: m/z 597 (M + H)<sup>+</sup>.

**25: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-[(N-nicotinoil-N-[2-(tiofen-2-il)metil]amino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 10,10 min.

MS: m/z 528 (M + H)<sup>+</sup>.

**26: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-[6-(trifluorometil)nicotinoil]-N-iso-butilamino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 11,06 min.

20  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,71 (m, 2H), 0,88 (m, 9H), 1,02 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 7,48 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,35 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,1 Hz),

25 8,64 (s, 1H), 8,94 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

MS: m/z 556 (M + H)<sup>+</sup>.

**27: 1,3-dipropil-8-[6-(N-nicotinoil-N-(ciclopropilmetil)amino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 10,63 min.

30  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,18 (m, 2H), 0,42 (m, 2H), 0,89 (m, 6H), 1,15 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 3,87 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,01 (m, 4H), 7,34 (m, 2H), 7,71 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,31-8,54 (m, 3H), 8,69 (s, 1H).

MS: m/z 488 (M + H)<sup>+</sup>.

**28: 1,3-dipropil-8-[6-(N-[6-(trifluorometil)nicotinoil]-N-(ciclopropilmetil)amino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 11,46 min.

35  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,18 (m, 2H), 0,42 (m, 2H), 0,89 (m, 6H), 1,16 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 3,87 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,01 (m, 4H), 7,49 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,38 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 8,69 (s, 1H), 9,00 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

MS: m/z 556 (M + H)<sup>+</sup>.

**29: 1,3-dipropil-8-[6-(N-[6-(trifluorometil)nicotinoil]-N-(2-metoxietil)amino)-3-piridil]xantina**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 10,91 min.

40  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,87 (m, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,62 (t, 3H, J = 5,1 Hz), 3,86 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,00 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,31 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,36 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 8,66 (s, 1H), 8,95 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

45 MS: m/z 560 (M + H)<sup>+</sup>.

**30: 1,3-dipropil-8-[6-(N-(6-fluoronicotinoil)-N-(2-metoxietil)amino)-3-piridil]xantina**

50  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,88 (m, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,60 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,86 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,00 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,19 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 7,14 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,7 Hz, J<sub>2</sub> = 2,7 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,88 (dt, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,7 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 8,34 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 8,99 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%: Tiempo de retención = 10,18 min.

MS: m/z 510 (M + H)<sup>+</sup>.

**31: 1,3-dialil-8-[6-(N-[6-(trifluorometil)nicotinoil]-N-(2-metoxietil)amino)-3-piridil]xantina**

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 3,18 (s, 3H), 3,60 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 4,21 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 4,50 (d, 2H, J = 4,5 Hz), 4,64 (d, 2H, J = 4,5 Hz), 5,02-5,15 (m, 4H), 5,83-6,00 (m, 2H), 7,48 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,35 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 8,67 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,95 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%: Tiempo de retención = 9,81 min.

5 MS: m/z 556 (M + H)<sup>+</sup>.

32: 1,3-dialil-8-[6-(N-[6-fluoronicotinoil]-N-(2-metoxietil)amino)-3-piridil]xantina

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 9,00 min.

10 MS: m/z 506 (M + H)<sup>+</sup>.

33: 1,3-dialil-8-[6-(N-nicotinoil-N-(2-metoxietil)amino)-3-piridil]xantina

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 8,28 min.

MS: m/z 488 (M + H)<sup>+</sup>.

15 34: 1,3-dipropil-8-[6-(N-piperazinil)-3-piridil]xantina

Compuesto 34 se puede formar a partir del compuesto 1A por condensación con piperazina.

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 20%-75% en 10 minutos, después MeOH 75%. Tiempo de retención = 9,24 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,87 (q, 6H, J = 7,5 Hz), 1,56 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,78 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 3,52 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 3,85 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,99 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,13 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 9,0 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 8,80 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

MS: m/z 398 (M + H)<sup>+</sup>.

20 35: 1,3-dipropil-8-[6-(N-(6-fluoronicotinoil)-N-(metil)amino)-3-piridil]xantina

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 10,01 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): <sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,88 (m, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,86 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,00 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,16 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,92 (dt, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,36 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,7 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 8,99 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

MS: m/z 466 (M + H)<sup>+</sup>.

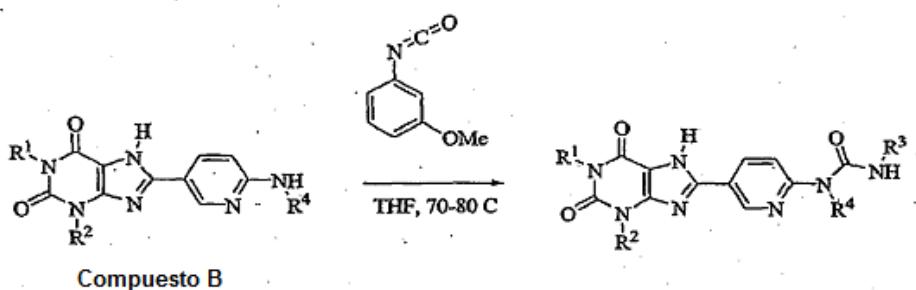
25 36: 1,3-dipropil-8-[6-(N-[6-(trifluorometil)nicotinoil]-N-(etil)amino)-3-piridil]xantina

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 10,87 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,92 (m, 6H), 1,24 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,55-1,78 (m, 4H), 3,90 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,03 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 4,12 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,00 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 1,8 Hz), 8,41 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,1 Hz), 8,71 (s, 1H), 9,01 (d, 1H, J = 1,8 Hz).

<sup>13</sup>C RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 10,95, 11,11, 13,10, 20,79, 20,78, 42,181, 43,12, 44,46, 108,22, 120,26, 120,45, 120,97, 122,87, 135,71, 136,06, 137,75, 146,44, 146,55, 147,00, 148,25, 149,03, 150,61, 154,08, 155,11, 166,48.

MS: m/z 530 (M + H)<sup>+</sup>.



40 Procedimientos generales para la preparación de compuestos de piridilo sustituido con urea 37-41

Compuesto B (50 mg) y el isocianato sustituido correspondiente (3 eq) se dispusieron en un recipiente a presión y se disolvieron en THF seco (~ 5-10 ml). El recipiente de presión se purgó con nitrógeno, se selló y se agitó a 80°C durante 24-72 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró en vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de gradiente o HPLC preparativa.

45

37: 1-(5-(1-ciclopropil-2,3,6,7-tetrahidro-2,6-dioxo-3-propil-1H-purin-8-il)piridin-2-il)-1-(2-metoxietil)-3-(3-metoxifenil)urea

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 12,80 min.

5 MS:  $m/z$  534 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

38: 1-(5-(1-ciclopropil-2,3,6,7-tetrahidro-2,6-dioxo-3-propil-1H-purin-8-il)piridin-2-il)-3-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)urea

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 12,94 min.

10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,77 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,07 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 1,77 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 2,67 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,65 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 4,03 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,23 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 6,91 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 8,47 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 9,14 (s, 1H), 11,20 (s, 1H).

MS:  $m/z$  522 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

39: 11-(5-(1-ciclopropil-2,3,6,7-tetrahidro-2,6-dioxo-3-propil-1H-purin-8-il)piridin-2-il)-3-(2-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)urea

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 13,28 min.

15 MS:  $m/z$  522 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

40: 3-(3-clorofenil)-1-(5-(1-ciclopropil-2,3,6,7-tetrahidro-2,6-dioxo-3-propil-1H-purin-8-il)piridin-2-il)-1-(2-metoxietil)urea

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 13,55 min.

20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,77 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,07 (m, 2H), 1,77 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,67 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,65 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 4,04 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,22 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, 8,4 Hz), 25 7,37 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 7,55 (q, 2H, J = 9,0 Hz), 7,80 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 8,46 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,7 Hz, J<sub>2</sub> = 9,3 Hz), 9,15 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 11,14 (s, 1H).

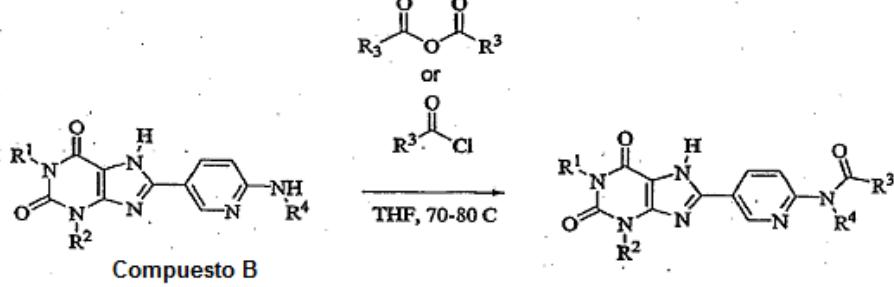
MS:  $m/z$  538 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

41: 1-(5-(1-ciclopropil-2,3,6,7-tetrahidro-2,6-dioxo-3-propil-1H-purin-8-il)piridin-2-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-metoxietil)urea

30 Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 13,30 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,76 (m, 2H), 0,98 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,07 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,77 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 2,67 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,65 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 4,04 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,31 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 25 7,59 (m, 3H), 7,84 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,09 (s, 1H), 8,47 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,4 Hz, J<sub>2</sub> = 8,7 Hz), 9,15 (s, 1H), 11,14 (s, 1H).

35 MS:  $m/z$  572 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.



Procedimientos generales para la preparación de compuestos de piridilo sustituido con amida 42-45

Compuesto B (50 mg) y el correspondiente anhídrido o cloruro de ácido (> 10 eq) se dispusieron en un recipiente de presión y se disolvieron en piridina seca (~ 5-10 ml). Para las reacciones de anhídrido, se añadió DMAP en cantidades catalíticas. El recipiente de presión se purgó con nitrógeno, se selló y se agitó a 80°C durante 24-72 h. Despues de enfriar, la mezcla se concentró en vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de gradiente o HPLC preparativa.

42: N-(5-(1-ciclopropil-2,3,6,7-tetrahidro-2,6-dioxo-3-propil-1H-purin-8-il)piridin-2-il)-N-(2-(piridin-2-il)ethyl)acetamida

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 12,80 min.

45 MS:  $m/z$  474 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

**43: N-[5-(1-ciclopropil-2,6-dioxo-3-propil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)-piridin-2-il]-N-fenetil-benzamida**

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 12,63 min.

5 <sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,72 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,02 (m, 2H), 1,70 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 2,61 (m, 1H), 2,97 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,96 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,23 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,25 (m, 4H), 7,49 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,18 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,7 Hz, J<sub>2</sub> = 8,7 Hz), 9,03 (d, 1H, J = 1,8 Hz).  
MS: m/z 535 (M + H)<sup>+</sup>.

**44: N-(5-(1-ciclopropil-2,3,6,7-tetrahidro-2,6-dioxo-3-propil-1H-purin-8-il)piridin-2-il)-N-(ciclopropilmetyl)benzamida**

10 Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 11,95 min.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,19 (m, 2H), 0,41 (m, 2H), 0,75 (m, 2H), 0,92 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,05 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,75 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 2,65 (m, 1H), 3,97 (m, 4H), 7,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,37 (m, 3H), 7,57 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 8,26 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 2,7 Hz, J<sub>2</sub> = 8,7 Hz), 9,07 (d, 1H, J = 1,8 Hz). MS: m/z 485 (M + H)<sup>+</sup>.

**45: N-(5-(1-ciclopropil-2,3,6,7-tetrahidro-2,6-dioxo-3-propil-1H-purin-8-il)piridin-2-il)-N-(2-(piridin-3-il)etil)pivalamida**

15 Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 9,80 min.

MS: m/z 516 (M + H)<sup>+</sup>.

**46: 1,3-dipropil-8-[6-(N-[6-fluoronicotinoil]metilamino)-3-piridil]xantina**

20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): <sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,88 (m, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,86 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,00 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,16 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,92 (dt, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,36 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 8,7 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 8,99 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 10,01 min.

MS: m/z 466 (M + H)<sup>+</sup>.

**47: 3-bencil-1-(5-(2,3,6,7-tetrahidro-2,6-dioxo-1,3-dipropil-1H-purin-8-il)piridin-2-il)-1-(2-mordolinoetil)urea**

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,77 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,08 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,56 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 3,47 (m, 4H), 4,03 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,15 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,46 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,30-7,40 (m, 5H), 7,60 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,40 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 9,0 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 9,02 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 9,45 (t, 1H, J = 5,4 Hz).

30 Condición de HPLC: gradiente de MeOH 20%-75% en 10 minutos, después MeOH 75%. Tiempo de retención = 10,33 min.

MS: m/z 573 (M + H)<sup>+</sup>.

**48: 3-bencil-1-(5-(1-ciclopropil-2,3,6,7-tetrahidro-2,6-dioxo-3-propil-1H-purin-8-il)piridin-2-il)-1-(2-metoxietil)urea**

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,74 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,08 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,59 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 4,03 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,19 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 4,46 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 7,26-7,40 (m, 5H), 7,58 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,41 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 9,0 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 9,02 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 9,18 (t, 1H, J = 5,7 Hz).

35 Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 11,31 min.

MS: m/z 518 (M + H)<sup>+</sup>.

**49: 1-(5-(1-ciclopropil-2,3,6,7-tetrahidro-2,6-dioxo-3-propil-1H-purin-8-il)piridin-2-il)-1-(2-metoxietil)-3-(4-metoxifenil)urea**

40 <sup>1</sup>H RMN (DMSO, d<sub>6</sub>): 0,77 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,08 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,65 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,79 (s, 3H), 4,04 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 4,24 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 6,94 (dd, 2H, J<sub>1</sub> = 6,9 Hz, J<sub>2</sub> = 2,1 Hz), 7,50 (dd, 2H, J<sub>1</sub> = 6,9 Hz, J<sub>2</sub> = 2,1 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,44 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 9,0 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz), 9,11 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 10,90 (s, 1H).

45 Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95%. Tiempo de retención = 11,47 min.

MS: m/z 534 (M + H)<sup>+</sup>.

**50: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(3-[3,4-difluorofenil)-1-(2,3-dihidroxipropilureido)-3-piridil]xantina**

50 A una disolución de 1-alil-1-[5-(1-ciclopropil-2,6-dioxo-3-propil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)-piridin-2-il]-3-(3,4-difluoro-fenil)-urea (0,102 g, 0,1956 mmol) en acetona y agua (15 mL) se añadió tetróxido de osmio (0,0780 mg, 0,3068 mmol) y 4-metilmorfolina-N-óxido (0,046 mg, 0,3927 mmol). La reacción se agitó a 25°C. durante 72 h momento en el cual se aplicó calor a 40°C, y la reacción se agitó durante otras 48 h. El producto se purificó utilizando una columna de sílice de 43 g que procede con un gradiente de DCM/MeOH de 0-8%. Las fracciones se concentraron, se filtraron y se lavaron con MeOH para dar un sólido blanco.

55 Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95% durante 5 minutos. Tiempo de retención = 11,98 min.

MS: m/z 556 (M + H)<sup>+</sup>.

51: 1-ciclopropil-3-propil-8-[6-(3-trifluoro-m-tolil)-1-(2,3-dihidroxipropil]ureido)-3-piridil]xantina

A una disolución de 1-alil-1-[5-(1-ciclopropil-2,6-dioxo-3-propil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)-piridin-2-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea (0,098 g, 0,1770 mmol) en acetona y agua (15 mL) se añadió tetróxido de osmio (0,055 g, 0,2163 mmol) y 4-metilmorfolina-N-óxido (0,036 g, 0,3073 mmol). La reacción se agitó a 25°C. durante 72 h, momento en el cual calor a 40°C., y la reacción se agitó durante otras 48 h. El producto se purificó utilizando una columna de sílice de 43 g que procede con un gradiente de DCM/MeOH de 0-8%. Las fracciones se concentraron, se filtraron y se lavaron con MeOH para dar un sólido blanco.

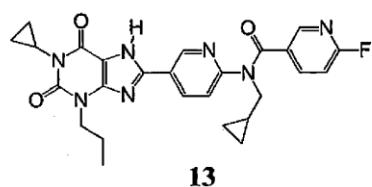
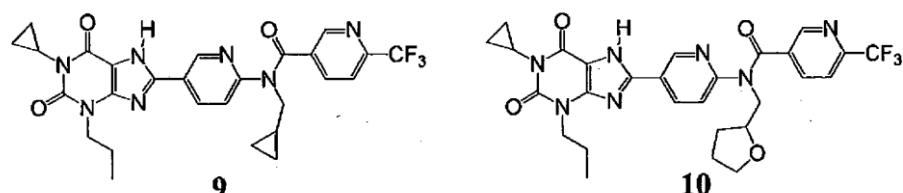
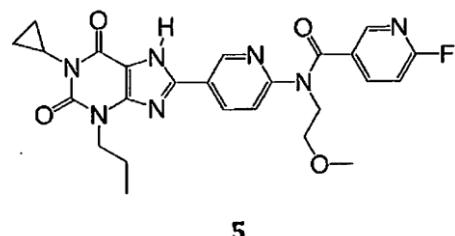
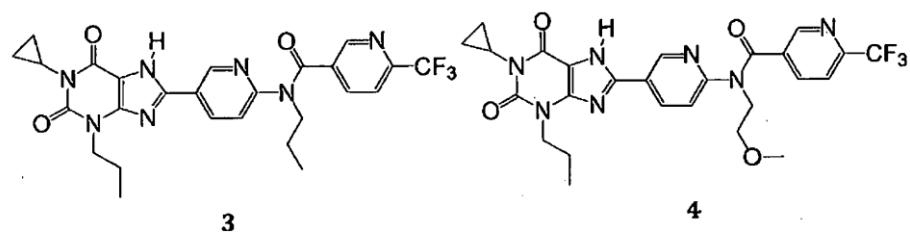
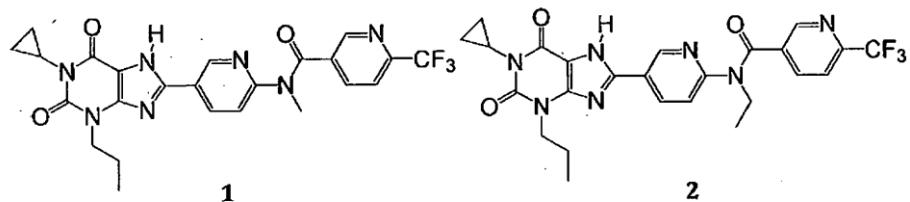
Condición de HPLC: gradiente de MeOH 40%-95% en 10 minutos, después MeOH 95% durante 5 minutos. Tiempo de retención = 13,23 min.

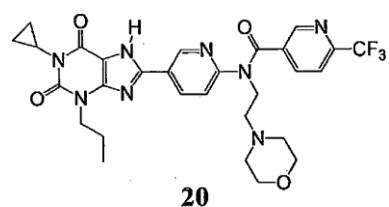
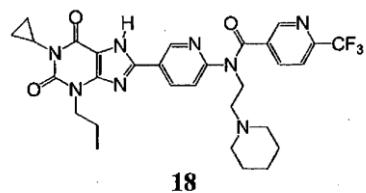
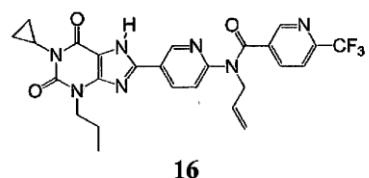
10 MS:  $m/z$  588 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

Son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la vista de las enseñanzas anteriores. Por lo tanto, debe entenderse que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención puede ponerse en práctica de una manera distinta a la descrita específicamente en esta memoria.

## **REIVINDICACIONES**

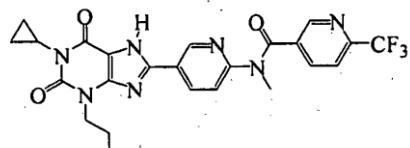
1. Un compuesto seleccionado del grupo:





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

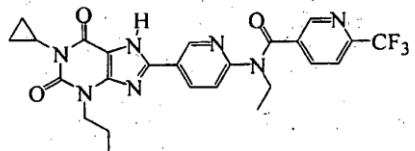


**1**

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

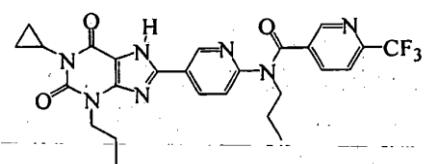
3. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



**2**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

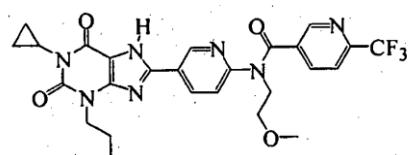
10 4. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

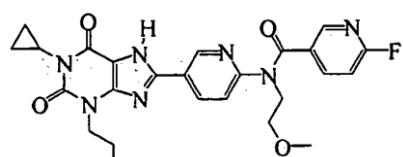
5. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



4

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

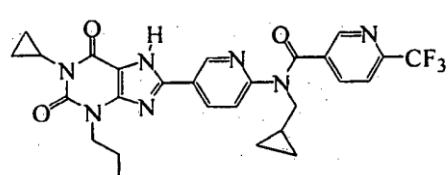
6. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



•

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

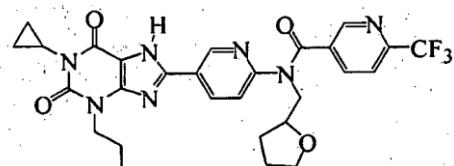


-9

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

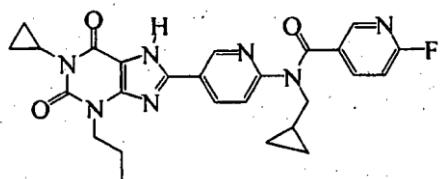
8. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



-1-

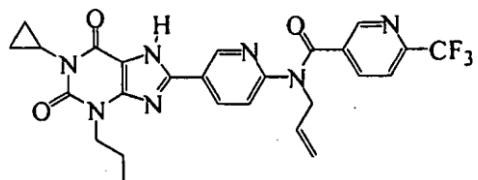
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 9. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

**13**

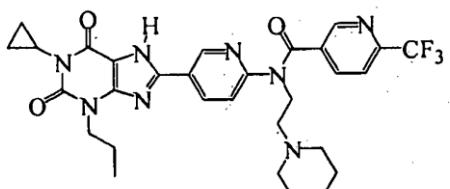
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

**16**

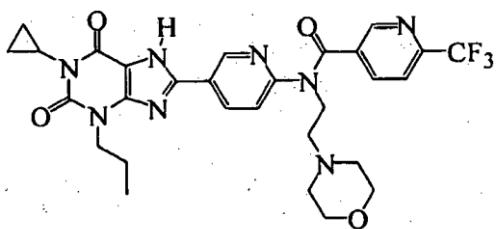
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

**18**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



10

**20**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica, que comprende:

- (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12; y
- (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso en el tratamiento de una afección o síntoma patológico en un mamífero, en donde está implicada la actividad de receptores de adenosina A<sub>2B</sub> y se desea un antagonismo de su acción.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso en el tratamiento de un asma, alergias, enfermedades alérgicas o una enfermedad autoinmune.
16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso en el tratamiento de enfermedades diarreicas, resistencia a la insulina, diabetes, cáncer, lesiones por isquemia/reperfusión, retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárico.
- 5      17. El compuesto de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso en la terapia médica.
18. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de una enfermedad en un mamífero tal como un ser humano.