

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 310**

51 Int. Cl.:

C07D 473/06 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

C07D 473/08 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2004 E 10012271 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2295434**

54 Título: **8-heteroaril xantinas substituidas**

30 Prioridad:

25.08.2003 US 497875 P

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

25.01.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 557 310 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

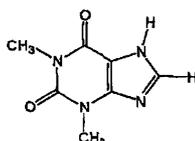
8-heteroaril xantinas substituidas

5 **Campo de la invención**

La presente invención está relacionada con compuestos y composiciones que son antagonistas selectivos de receptores de adenosina (RAs) A_{2B} . Estos compuestos y composiciones son útiles como agentes farmacéuticos.

10 **Antecedentes de la invención**

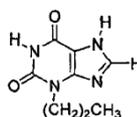
La teofilina de alquixantina (compuesto A) un antagonista débil no selectivo



A

15 (ver Linden, J., et al., *Cardiovascular Biology of Purines*, eds. G. Burnstock, et al., 1998, pp 1-20) es terapéuticamente útil para el tratamiento de asma. No obstante, su uso está asociado con efectos secundarios no deseados, tales como insomnio y diuresis. En años recientes, el uso de teofilina como broncodilatador, para el alivio del asma, ha sido substituido por fármacos de otras clases, p. ej., agonistas adrenérgicos selectivos de β_2 , corticosteroides, y recientemente antagonistas de leucotrieno. Estos compuestos también tienen limitaciones, por lo tanto, aún es deseable el desarrollo de un fármaco del tipo de la teofilina con efectos secundarios reducidos.

20 Ha sido reconocido que la teofilina y su análogo estructural cercano la cafeína bloquean la adenosina endógena, actuando como un modulador local de los receptores de adenosina en el cerebro y otros órganos, a dosis terapéuticamente útiles. La adenosina activa cuatro tipos de receptores de adenosina (RAs) acoplados a proteína G, $A_1/A_{2A}/A_{2B}/A_3$. Enprofilina, (compuesto B), es otro ejemplo de una xantina



B

25 para la que se ha descrito que bloquea los receptores de adenosina A_{2B} y es usada para tratar asma. No obstante, este compuesto bloquea los receptores de adenosina A_1 , A_{2A} y A_3 sólo de manera débil. También ha sido demostrado por LaNoue et al (Patente en EEUU No. 6,060,481) que antagonistas selectivos de adenosina A_{2B} son útiles para mejorar la sensibilidad a la insulina en un paciente.

30 Se ha descrito que concentraciones terapéuticas de teofilina o enprofilina bloquean los receptores A_{2B} humanos, y se ha propuesto que antagonistas selectivos para este subtipo pueden tener utilidad potencial como agentes antiasmáticos. (Ver 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 de K_i reportado 7 μM y es algo selectivo al unirse a RAs A_{2B} humanos. (Ver Robeva, A. S., et al., *Drug Dev. Res.* 1996, 39, 243-252 y Linden, J., et al., *Mol. Pharmacol.* 1999, 56, 705-713). Los RAs A_{2B} son expresados en algunos mastocitos, tales como la línea BR de células de mastocitoma canino, que parecen ser responsables de desencadenar la movilización aguda de Ca^{2+} y la degranulación. (Ver Auchampach, J. A., et al., *Mol. Pharmacol.* 1997, 52, 846-860 y Forsyth, P., et al., *Inflamm. Res.* 1999, 48, 301-307). Los RAs A_{2B} también desencadenan la movilización de Ca^{2+} , y participan en una liberación retardada de IL8 por mastocitos HMC-1 humanos. Otras funciones asociadas al RA A_{2B} son el control del crecimiento celular y la expresión génica, (Ver Neary, J., et al., *Trends Neurosci.* 1996, 19, 13-18) la vasodilatación dependiente del endotelio (Ver Martin, P. L., et al., *J Pharmacol. Exp. Ther.* 1993, 265, 248-253), y la secreción de fluidos por el epitelio intestinal. (Ver Strohmeier, G. R., et al., *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 2387-2394). La adenosina que actúa a través de los RAs A_{2B} ha sido también reportada por estimular la permeabilidad a cloruro en células que expresan el regulador de transporte de la fibrosis quística. (Ver Clancy, J. P., et al., *Am. J. Physiol.* 1999, 276, C361-C369.)

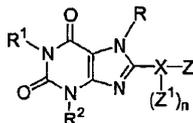
45 Recientemente Linden et al (Patente en EEUU No. 6,545,002) han descrito un nuevo grupo de compuestos y composiciones farmacéuticas que son antagonistas selectivos de receptores de adenosina (RAs) A_{2B} . Antagonistas de receptores de adenosina A_{2B} son descritos en WO03/63800. Estos compuestos se dice que son útiles para tratar

varios estados patológicos, incluyendo asma y diarrea.

A pesar de que hay disponibles investigaciones sobre el receptor de adenosina selectivo por subtipo para los RAs A_1 , A_{2A} , y A_3 , únicamente se conocen unos pocos antagonistas selectivos y no selectivos para el receptor A_{2B} . Por lo tanto, existe una necesidad continuada de compuestos que son antagonistas selectivos del receptor A_{2B} .

Resumen de la Invención

La presente invención proporciona compuestos que actúan como antagonistas de receptores de adenosina A_{2B} . En consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



I

donde los significados de los grupos variables son como se especifica en las reivindicaciones anexas; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I). La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente, la invención proporciona los compuestos arriba mencionados para su uso en un método terapéutico para prevenir o tratar 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 degranulación de mastocitos asociada a daños por isquemia/reperfusión, paro cardíaco, inhibición de la angiogénesis en tejidos neoplásicos, e inhibición de angiogénesis en retinopatía diabética o retinopatía hiperbárica inducida por oxígeno.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de una condición o síntoma patológicos.

Descripción detallada de la invención

Los solicitantes han descubierto que los compuestos de la invención que tienen la fórmula I, pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades o condiciones asociadas a una activación o actividad deletérea del receptor A_{2B} .

Las siguientes definiciones son usadas, salvo que se describa de otra manera: halo es fluoro, cloro, bromo, o iodo. Alquil, alcoxi, alquénil, alquínil, etc designan grupos tanto lineales como ramificados; pero la referencia a un radical individual tal como "propilo" abarca solamente el radical de cadena lineal, un isómero de cadena ramificada tal como "isopropilo" será específicamente referido. Cuando un alquilo puede estar parcialmente insaturado, la cadena alquímica puede comprender uno o más (p. ej. 1, 2, 3, o 4) enlaces dobles o triples en la cadena.

"Ariilo" designa un radical fenilo o un radical carbocíclico bicíclico orto-fusionado que tiene aproximadamente nueve a diez átomos que forman parte del ciclo en el cual al menos un anillo es aromático.

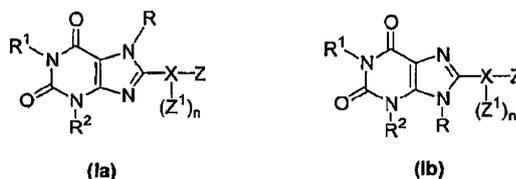
"Ariilalquilo" o "(C₆-C₁₀) aril (C₁-C₈)alquilo" se refiere a un grupo de fórmula ariilo(C₁-C₈) alquil-, donde ariilo y "(C₁-C₈) alquilo" son como definidos aquí.

"Heterociclo" incluye un radical cíclico adosado o enlazado mediante un átomo de nitrógeno o carbono que forma parte del ciclo de un sistema anular monocíclico, bicíclico fusionado, o bicíclico puenteado, saturado o insaturado, que contiene 5-10 átomos que forman parte del ciclo y preferiblemente 5-6 átomos que forman parte del ciclo, que consisten en carbono y uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado del grupo que consisten en oxígeno no peroxídico (-O-), tio (-S-), sulfinilo (-SO-), sulfonilo (-S(O)₂-), amina -N(R⁹)- o grupos -N=, donde R⁹ es como definido aquí, y que opcionalmente contiene 1-3 enlaces dobles (e.g., -CH=CH- o -CH=N-). Heterociclo incluye, por ejemplo, tetrahydrofuril, dihydrofuril, tetrahydroimidazolil, azanorbornil, pirrolidil, piperidil, piperizil, morfolinil, azepinil, 1,3-diazepinil, 1,3-benzodiazepinil, 1,4-benzodiazepinil, 1,5-diazepinil, 1,5-benzodiazepino y similares.

"Heteroarilo" incluye un radical enlazado mediante un átomo cíclico de un anillo aromático monocíclico que contiene 5-10 átomos cíclicos, y preferiblemente de 5-6 átomos cíclicos, que consisten en carbono y uno, dos, tres o cuatro

heteroátomos, cada uno seleccionado del grupo que consiste en oxi no peroxídico (-O-), tio (-S-), sulfinilo (-SO-), sulfonilo (-S(O)₂-) o grupos amina -N(R⁹)-, donde R⁹ es como definido aquí. Grupos heteroarilo preferidos incluyen imidazolil, triazolil, triazinil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, tiodiazolil, pirrolil, pirazinil, tetrazolil, piridinil, pirimidinil, indolil, isoquinolil, quinolil y similares.

5 Tal y como es reconocido por un experto medio en la materia, el anillo imidazol de los compuestos de la presente invención puede existir en formas tautoméricas o como tautómeros, y por lo tanto también están incluidas en el alcance de la invención. Los isómeros tautoméricos son representados como las estructuras (Ia) y (Ib):



10 Al nombrar o referir a un compuestos (I), por ejemplo, se entiende que para los objetivos de la presente solicitud los tautómeros (Ia) y (Ib) también están previstos. Similarmente, al referir a un compuesto (Ia), se entiende que para los objetivos de la presente solicitud los tautómeros (I) y (Ib) también están previstos. Lo mismo se mantiene cierto para referencias al tautómero (Ib).

15 “Opcional” u “opcionalmente” significan que el evento o condición subsiguientemente descrita puede pero no necesita ocurrir, y que la descripción incluye instancias donde el evento o condición ocurre e instancias en las que no. Por ejemplo, “opcionalmente substituido” significa que el substituyente nombrado puede estar presente, pero no necesita estar presente, y la descripción incluye situaciones en las que el substituyente nombrado está incluido y situaciones en las que el substituyente no está incluido.

Los términos “incluye”, “por ejemplo”, “tal como”, y similares son usados de manera ilustrativa y no pretenden limitar la presente invención.

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

30 Se apreciará por los expertos en la materia que compuestos de la invención que tienen un centro quiral pueden existir y ser aisladas en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden presentar polimorfismo. Debe ser entendido que la presente invención incluye cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, o estereoisomérica, o mezclas de las mismas, de un compuesto de la invención, que tiene las propiedades útiles aquí descritas, siendo bien conocido en el estado de la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de una forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral, o mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral) y cómo determinar, por ejemplo, actividad antitumoral, actividad herbicida, u otra actividad terapéutica, usando los ensayos estándar aquí descritos, o usando otros ensayos similares bien conocidos en el estado de la técnica.

40 Valores específicos y preferidos enumerados abajo para radicales, substituyentes, y rangos, son solamente a modo de ilustración; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de los rangos definidos para radicales y substituyentes.

Específicamente, (C₁-C₈)alquilo puede ser metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, 3-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo o el (C₃-C₈) alquilo ramificado; (C₂-C₈) alqueno puede ser vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 4-octenilo o el (C₃-C₈) alqueno ramificado; (C₃-C₈) alqueno puede ser 2-propenilo (alilo), 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 4-octenilo, o el (C₃-C₈)alqueno ramificado; (C₂-C₈) alquino puede ser etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 3-octinilo, 4-octinilo, o el (C₃-C₈) alquino ramificado; (C₃-C₈) alquino puede ser 2-propinilo (propargilo), 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 3-octinilo, 4-octinilo, o el (C₃-C₈) alquino ramificado; (C₁-C₈) alcoxi puede ser metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentoxi, 3-pentoxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi, n-octiloxi, o el (C₃-C₈)alcoxi ramificado; halo (C₁-C₈) alquilo puede ser iodometilo, bromometilo, clorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, o el halo (C₃-C₈) alquilo ramificado; (C₃-C₈) cicloalquilo puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; (C₃-C₈) cicloalquil (C₁-C₈) alquil- puede ser ciclopropilmetilo,

ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletilo o 2-ciclohexiletilo; (C₆-C₁₀) arilo puede ser fenilo, indenilo o naftilo; heterociclo puede ser tetrahydrofurilo, dihydrofurilo, tetrahydroimidazolilo, azanorbornilo, pirrolidilo, piperidilo, piperizilo, morfolinilo, azepinilo, 1,3-diazepinilo, 1,3-benzodiazepinilo, 1,4-diazepinilo 1,4- benzodiazepinilo, 1,5-diazepinilo, o 1,5-benzodiazepino.

5 Arilalquilo puede ser feniletilo, bencilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo, 2-naftilmetilo o 3-naftilmetilo; y heteroarilo puede ser imidazolilo, triazolilo, triazinilo, oxazoilo, isoxazoilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, pirazinilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, isoquinolilo, quinolilo, o un óxido de los mismos.

10 Los grupos (C₁-C₈)alquilo pueden ser metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, y octilo; grupos alqueno son etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, y hexenilo.

Grupos cicloalquilo específicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

15 Grupos cicloalquiloalquilo específicos son ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclopentiletilo, y 2- ciclohexiletilo.

Grupos arilo específicos son fenilo, indenilo o naftilo.

20 Grupos arilalquilo específicos son bencilo y 2-feniletilo.

Grupos haloalquilo específicos son bromoetilo, cloroetilo, fluoroetilo, trifluorometilo, 2,2,2- trifluoroetilo o 3-fluoropropilo.

25 Un valor específico para R es hidrógeno, metilo o etilo.

Otro valor específico para R es hidrógeno.

30 Un valor específico para R¹ es metilo, etilo, alilo, propargilo, i-propilo, n-propilo, n-butilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo.

Otro valor específico para R¹ es metilo, etilo, alilo, propargilo, i-propilo, n-propilo.

Otro valor específico para R¹ es alilo.

35 Un valor específico para R² es ciclopropilo o ciclopropilmetilo, metilo, etilo, alilo, propargilo, i-propilo, n-propilo, n-butilo.

Otro valor específico para R² es, metilo, etilo, alilo, propargilo, i-propilo, n-propilo.

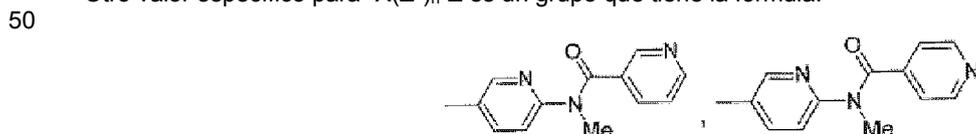
40 Otro valor específico para R² es etilo, n-propilo o alilo.

-X(Z¹)_n-Z es un grupo que tiene la fórmula

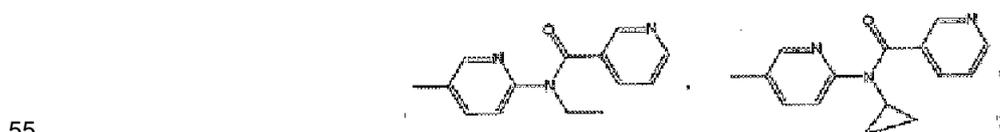


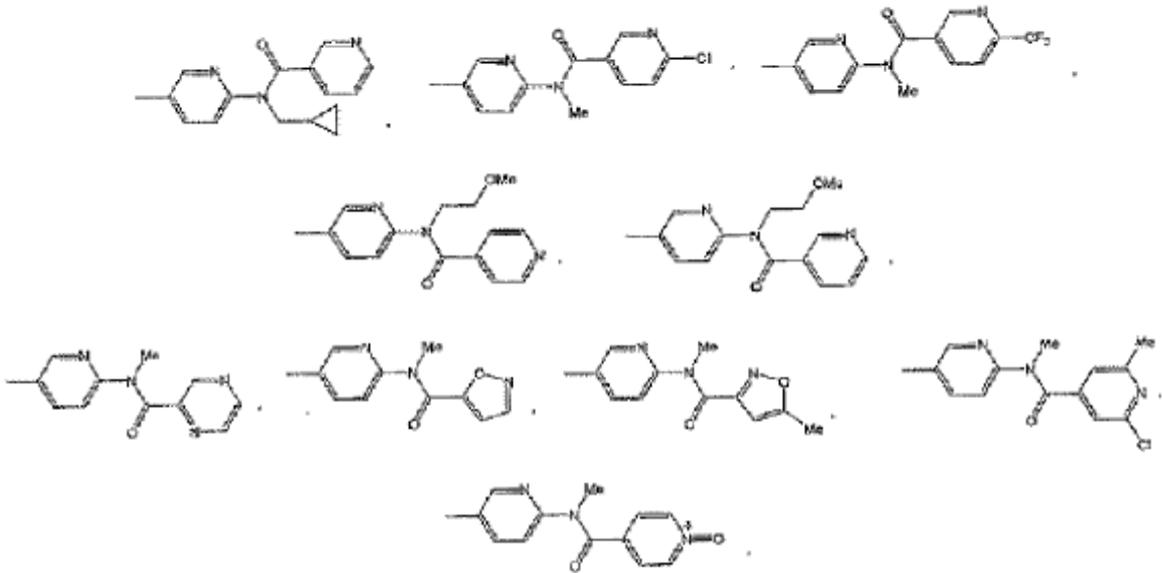
45 como se especifica en las reivindicaciones anexas.

Otro valor específico para -X(Z¹)_n-Z es un grupo que tiene la formula:

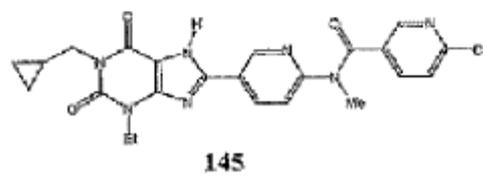
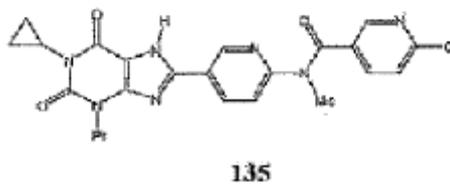
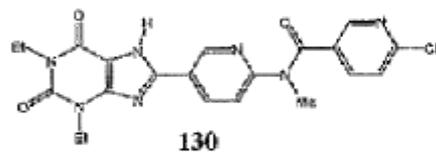
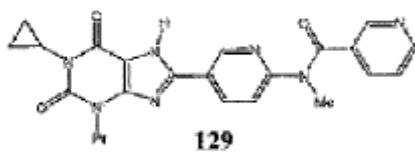
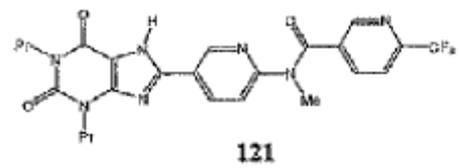
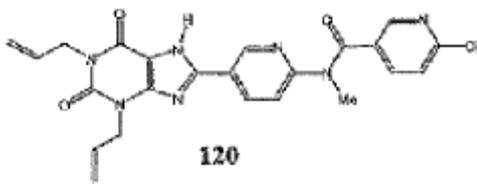
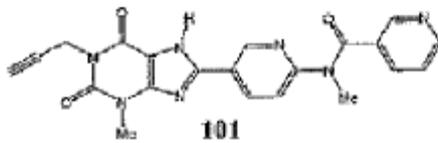
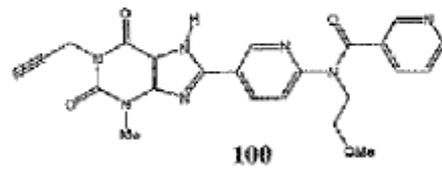
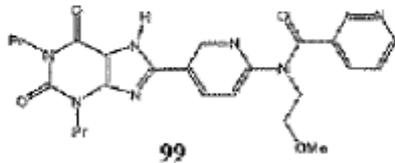
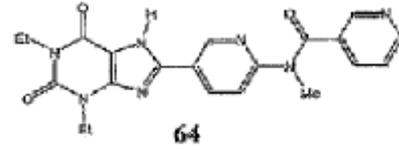
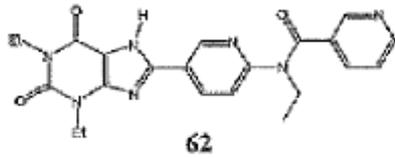
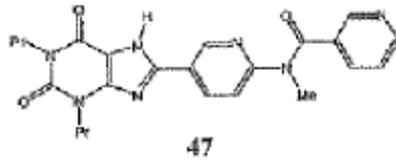


Otro valor específico para -X (Z¹)_n-Z es un grupo de fórmula:





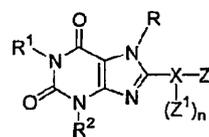
- 5 Un valor específico para Z es $-NR^4R^5$.
- Un valor específico para R^4 es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo.
- 10 Un valor específico para R^5 es $-C(O)R^6$.
- Un valor específico para R^6 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 substituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, halo (C_1-C_8) alquilo, $-C(O)R^a$, $-COOR^a$, y $-C(O)NR^bR^c$.
- 15 Un valor específico para R^6 es piridilo, opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, I, CF_3 , ciano, nitro, $-COOR^a$, o $-CONHR^a$.
- Un valor específico para el compuesto es donde R es hidrógeno, metilo, o etilo; R^1 y R^2 son independientemente metilo, etilo, alilo, propargilo, i-propilo, n-propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, n-butilo; X es 3-piridilo sustituido en la posición 6 con Z, donde Z es $-NR^4R^5$; R^4 es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo y R^5 es $-C(O)R^6$, donde R^6 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 substituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, halo (C_1-C_8) alquilo, $-C(O)R^a$, $-COOR^a$, y $-C(O)NR^bR^c$, y donde R^a , R^b y R^c son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo.
- 25 Los compuestos de la invención pueden tener la fórmula:



Aspectos de la invención

5

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



donde los significados de los grupos variables son como se especifican en las reivindicaciones adjuntas; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En un aspecto de la invención, R es hidrógeno.

En un aspecto de la invención, se proporciona el compuesto anterior, donde R¹ es ciclopropilo o ciclopropilmetilo. En otra variación, R¹ es metilo, etilo, alilo, propargilo, i-propilo, n-propilo, n-butilo. En otra variación más, R¹ es etilo, n-propilo o alilo.

10 En un aspecto de la invención, se proporciona el compuesto anterior donde R² es ciclopropilo o ciclopropilmetilo. En otra variación, R² es metilo, etilo, alilo, propargilo, i-propilo, n-propilo, n-butilo. En otra variación más, R² es etilo, n-propilo o alilo.

15 Z es -NR⁴R⁵.

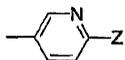
En un aspecto de la invención, se proporciona el compuesto anterior donde R⁴ es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo.

20 En un aspecto de la invención, se proporciona el compuesto anterior donde R⁵ es -C(O)R⁶.

En un aspecto de la invención se proporciona el compuesto anterior donde R⁶ es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, halo (C₁-C₈) alquilo, -C(O)R^a, -COOR^a, y -C(O)NR^bR^c. En otra variación, R⁶ es piridilo, opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, I, CF₃, ciano, nitro, -COOR^a, o -CONHR^a.

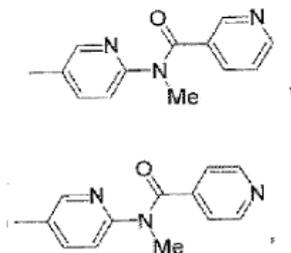
Un valor específico para el compuesto es donde R es hidrógeno, metilo, o etilo; R¹ y R² son independientemente metilo, etilo, alilo, propargilo, i-propilo, n-propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, o n-butilo; X es 3-piridilo sustituido en la posición 6 con Z, donde Z es -NR⁴R⁵; R⁴ es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo y R⁵ es -C(O)R⁶, donde R⁶ es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, halo (C₁-C₈) alquilo, -C(O)R^a, -COOR^a, y -C(O)NR^bR^c, y donde R^a, R^b y R^c son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo.

35 En la invención -X(Z¹)_n-Z tiene la fórmula



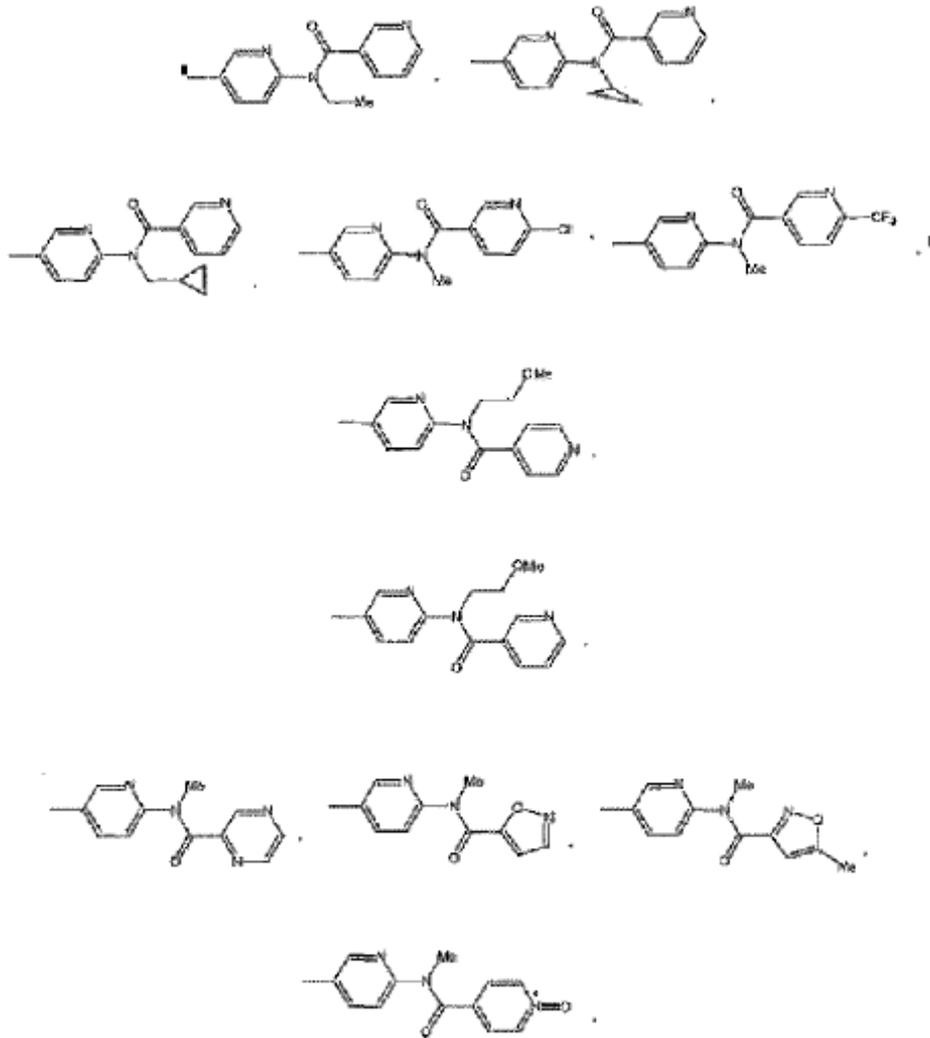
En la invención, se proporciona el compuesto anterior donde Z es -NR⁴R⁵.

40 En una variación de lo anterior, -X (Z¹)_n-Z se selecciona del grupo que consiste en:



45 En otra variación, R¹ y R² son n-propilo; R es hidrógeno y n es cero.

En un aspecto de la invención, se proporciona el compuesto anterior donde -X (Z¹)_n-Z es seleccionado del grupo que consiste en:



En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 1,3-Dipropil-8-[6-[N-nicotinoilmetilamino]-3-piridil]xantina;
- 1,3-Dipropil-8-[6-[N-isonicotinoilmetilamino]-3-piridil]xantina;
- 1,3-Dietil-8-[6-[N-nicotinoiletilamino]-3-piridil]xantina;
- 10 1,3-Dietil-8-[6-[N-nicotinoilmetilamino]-3-piridil]xantina;
- 1,3-Dietil-8-[6-[N-nicotinoilciclopropilamino]-3-piridil]xantina;
- 15 1,3-Diciclopropilmetil-8-[6-[N-nicotinoilmetilamino]-3-piridil]xantina;
- 1,3-Diciclopropilmetil-8-[6-[N-nicotinoiletilamino]-3-piridil]xantina;
- 1,3-Dietil-8-[6-[N-nicotinoil,N-(2-metoxietil)amino]-3-piridil]xantina;
- 20 1,3-Dietil-8-[6-[N-isonicotinoil,N-(2-metoxietil)amino]-3-piridil]xantina;
- 1,3-Dimetil-8-[6-[N-nicotinoilmetilamino]-3-piridil]xantina;
- 25 1,3-Dipropil-8-[6-[N-nicotinoil,N-(2-metoxietil)amino]-3-piridil]xantina;
- 1-Propargil,3-metil-8-[6-[N-nicotinoil,N-(2-metoxietil)amino]-3-piridil]xantina;

1-Propargil,3-metil-8-[6-[N-nicotinoilmetilamino]-3-piridil]xantina;

1,3-Dietil-8-[6-[N-(2-pirazinacarbonil)metilamino]-3-piridil]xantina;

1,3-Dietil-8-[6-[N-(isoxazol-5-carbonil)metilamino]-3-piridil]xantina;

1,3-Dipropil-8-[6-[N-(2-pirazinacarbonil)metilamino]-3-piridil]xantina;

1,3-Dipropil-8-[6-[N-(isoxazol-5-carbonil)metilamino]-3-piridil]xantina;

1,3-Dipropil-8-[6-[N-(Isonicotinoil N-óxido),N-metilamino]-3-piridil]xantina;

1,3-Dietil-8-[6-[N-(Isonicotinoil-N-óxido),N-metilamino]-3-piridil]xantina;

1,3-dialil-8-[6-(N-nicotinoilmetilamino)-3-piridil]xantina;

1,3-dialil-8-[6-(N-(6-cloronicotinoil)metilamino)-3-piridil]xantina;

1,3-dipropil-8-[6-(N-[6-(trifluorometil)nicotinoil]metilamino)-3-piridil]xantina;

1-Ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-[6-(trifluorometil)nicotinoil]metilamino)-3-piridil]xantina;

1-Ciclopropil-3-propil-8-[6-[N-nicotinoilmetilamino]-3-piridil]xantina;

1,3-Dietil-8-[6-(N-((6-cloronicotinoil)metilamino)-3-piridil]xantina;

1-Ciclopropil-3-propil-8-[6-[N-(6-cloronicotinoil)metilamino]-3-piridil]xantina;

1,3-Dietil-8-[6-[N-nicotinoilciclopropilmetilamino]-3-piridil]xantina; y

1-Ciclopropilmetil-3-etil-8-[6-[N-(6-cloronicotinoil)metilamino]-3-piridil]xantina

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, opcionalmente en forma de un estereoisómero único o de mezclas de estereoisómeros de los mismos.

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

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto como especificado anteriormente para uso en un método terapéutico para prevenir o tratar asma, alergias, enfermedades alérgicas o una enfermedad autoinmune, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención a un mamífero con necesidad de tal tratamiento.

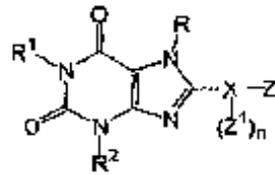
En otro aspecto adicional, se proporciona un compuesto como especificado anteriormente para uso en un método para tratar enfermedades diarreicas, resistencia a la insulina, diabetes, cáncer, isquemia/lesión por reperfusión, retinopatía diabética o retinopatía hiperbárica inducida por oxígeno, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos a un mamífero con necesidad de tal tratamiento.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la presente invención para uso en terapia médica. La invención, para la manufactura de un medicamento útil para el tratamiento de una enfermedad en un mamífero, tal como un humano.

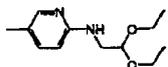
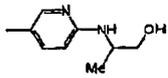
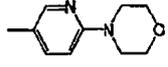
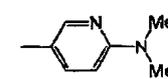
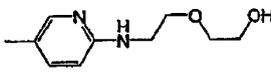
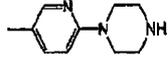
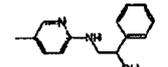
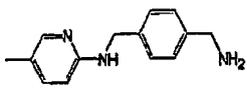
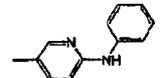
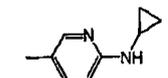
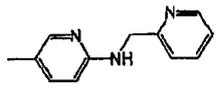
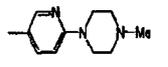
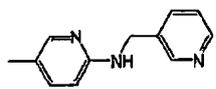
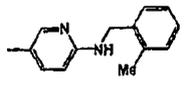
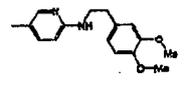
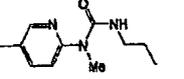
Se entiende que cualquier aspecto o característica de la presente invención, tanto si caracterizados como preferidos o no caracterizados como preferidos pueden ser combinados con cualquier otro aspecto o característica de la invención, tanto si tal otra característica está caracterizada como preferida o no caracterizada como preferida. Por ejemplo, un aspecto o característica descrito como preferido, por ejemplo un grupo R particular, o un grupo R¹ específico para un compuesto particular de la fórmula I puede ser combinado con cualquiera otros grupos tales como R², X, Z, Z¹ etc... para formar un compuesto de la invención que tiene una combinación diferente de substituyentes sin desviarse de la presente invención, como se especifica en las reivindicaciones anexas.

Compuestos adicionales útiles para poner en práctica la invención están representados en la tabla siguiente:

Tabla 1: Actividad de Antagonistas A_{2B}

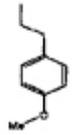
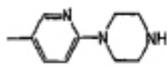
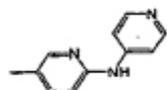
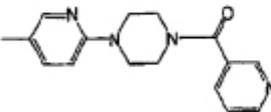
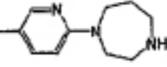
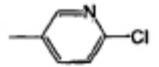
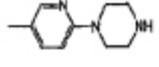
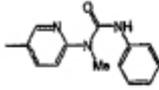
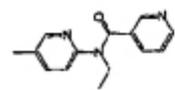
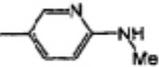
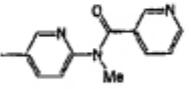
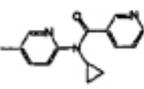
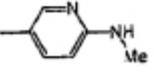


mpd	₁ R	₂ R	R	-X(Z ¹) _n -Z	R _a tA _{2B} K _i (nM)	
	r	r	H		+++	(Compuesto comparativo)
	roparg lo	e	H		++	(Compuesto comparativo)
	r	r	H		+++	(Compuesto comparativo)
	r	r	H		+++	(Compuesto comparativo)
	r	r	H		+++	(Compuesto comparativo)
	r	r	H			(Compuesto comparativo)
	r	r	H			(Compuesto comparativo)
	r	r	H		+++	(Compuesto comparativo)
	r	r	H		++++	(Compuesto comparativo)
0	r	r	H		+++	(Compuesto comparativo)
1	r	r	H			(Compuesto comparativo)
2	r	r	H			(Compuesto comparativo)
3	r	r	H		+++	(Compuesto comparativo)

mpd	1	R	2	R	R	-X(Z ¹) _n -Z	tA ₂₃ K ₁ (nM)	Ra
4	r	P	r	P	H		+++	(Compuesto comparativo)
5	r	P	r	P	H		++++	(Compuesto comparativo)
6	r	P	r	P	H		++++	(Compuesto comparativo)
7	r	P	r	P	H			(Compuesto comparativo)
8	r	P	r	P	H		+ ++	(Compuesto comparativo)
9	r	P	r	P	H		+ ++	(Compuesto comparativo)
0	r	P	r	P	H			(Compuesto comparativo)
1	r	P	r	P	H		+ ++	(Compuesto comparativo)
2	r	P	r	P	H			(Compuesto comparativo)
3	r	P	r	P	H		+ ++	(Compuesto comparativo)
4	r	P	r	P	H			(Compuesto comparativo)
5	r	P	r	P	H			(Compuesto comparativo)
6	r	P	r	P	H			(Compuesto comparativo)
7	r	P	r	P	H			(Compuesto comparativo)
8	r	P	r	P	H			(Compuesto comparativo)
9	r	P	r	P	H			(Compuesto comparativo)

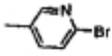
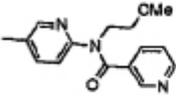
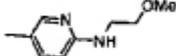
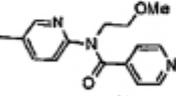
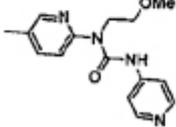
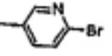
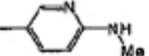
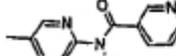
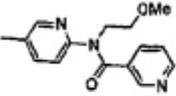
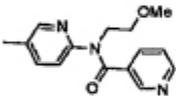
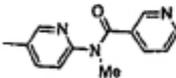
mpd	1	R	2	R	R	-X(Z ¹) _n -Z	R _a tA _{2B} K _I (nM)
0	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
1	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
2	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
3	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
4	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
5	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
6	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
7	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
8	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
9	r	P	r	P	H		++ (Compuesto comparativo)
0	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
1	r	P	r	P	CH 3CH2-		(Compuesto comparativo)
2	r	P	r	P			(Compuesto comparativo)
3	r	P	r	P	CH 3-		(Compuesto comparativo)
4	r	P	r	P	Br		(Compuesto comparativo)

mpd	1	R	2	R	R	-X(Z ¹) _n -Z	R _a tA _{2B} K _i (nM)
5	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
6	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
7	r	P	r	P	H		+ ++
8	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
9	r	P	r	P	H		++ ++
0	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
1	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
2	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
3	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
4	r	P			H		++ (Compuesto comparativo)

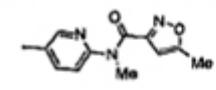
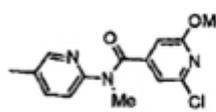
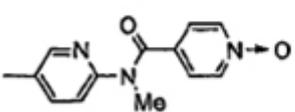
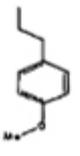
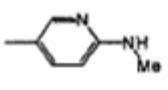
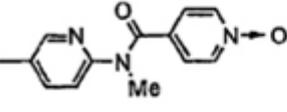
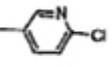
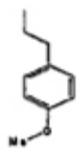
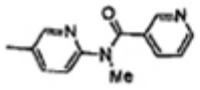
mpd	1 R	2 R	R	-X(Z ¹) _n -Z	R _a tA _{2B} K _i (nM)
5	r P		H		(Compuesto comparativo)
6	r P	r P	H		(Compuesto comparativo)
7	r P	r P	H		(Compuesto comparativo)
8	r P	r P	H		++ ++ (Compuesto comparativo)
9	t E	t E	H		(Compuesto comparativo)
0	t E	t E	H		(Compuesto comparativo)
1	t E	t E	H		++ (Compuesto comparativo)
2	t E	t E	H		+ ++
3	t E	t E	H		(Compuesto comparativo)
4	t E	t E	H		+ ++
5	t E	t E	H		
6			H		(Compuesto comparativo)

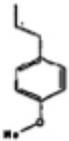
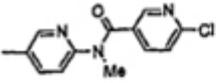
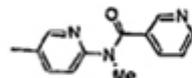
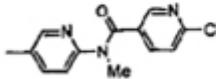
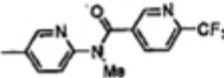
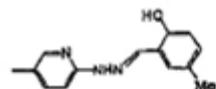
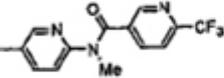
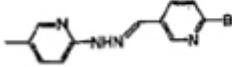
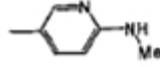
mpd	1 R	2 R	R	-X(Z ¹) _n -Z	Ra tA _{2B} K _i (nM)
7	P ropargilo	M e	H		(Compuesto comparativo)
8	P r	P r	H		+ ++ (Compuesto comparativo)
9			H		+ ++
0			H		+ ++
1	Al lilo	A lilo	H		(Compuesto comparativo)
2		t E	H		(Compuesto comparativo)
3	t E	t E	H		++++ (Compuesto comparativo)
4	t E	t E	H		++++ (Compuesto comparativo)
5	t E	t E	H		++++ (Compuesto comparativo)
6	r P	r P	H		(Compuesto comparativo)
7	t E	t E	H		(Compuesto comparativo)
8	r P	r P	H		++++ (Compuesto comparativo)

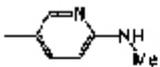
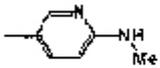
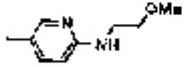
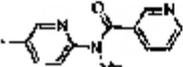
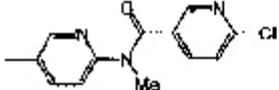
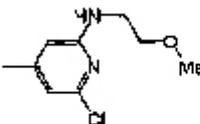
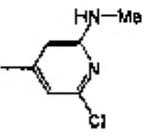
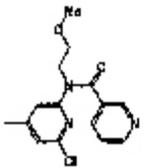
mpd	1	R	2	R	R	-X(Z ¹) _n -Z	tA _{2B} K ₁ (nM)	Ra
9	t	E	t	E	H			(Compuesto comparativo)
0	t	E	t	E	H			(Compuesto comparativo)
1	t	E	t	E	H		++++	(Compuesto comparativo)
2	r	P	r	P	H			(Compuesto comparativo)
3	r	P	r	P	H		+++	(Compuesto comparativo)
4	t	E	t	E	H			(Compuesto comparativo)
5	r	P	r	P	H			(Compuesto comparativo)
6	t	E	t	E	H			(Compuesto comparativo)
7	t	E	t	E	H			(Compuesto comparativo)
8	r	P	r	P	H			(Compuesto comparativo)
9	t	E	t	E	H			(Compuesto comparativo)
0	t	E	t	E	H			(Compuesto comparativo)

mpd	1	R	2	R	R	-X(Z ¹) _n -Z	Ra tA _{2B} K _i (nM)
1	ropargilo	P	e	M	H		(Compuesto comparativo)
2	t	E	t	E	H		(Compuesto comparativo)
3	ropargilo	P	e	M	H		(Compuesto comparativo)
4	t	E	t	E	H		(Compuesto comparativo)
5	t	E	t	E	H		+++ (Compuesto comparativo)
6	e	M	e	M	H		(Compuesto comparativo)
7	e	M	e	M	H		+++ (Compuesto comparativo)
8	e	M	e	M	H		
9	r	P	r	P	H		
00	ropargilo	P	e	M	H		++
01	ropargilo	P	e	M	H		+++
02	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)

mpd	1	R	2	R	R	-X(Z ¹) _n -Z	R _a - t _{A2B} K ₁ (nM)
03	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
04	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
05	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
06	r	P	r	P	H		(Compuesto comparativo)
07	t	E	t	E	H		
08	t	E	t	E	H		+++
09	r	P	r	P	H		+++
10	r	P	r	P	H		+++

mpd	1 R	2 R	R	-X(Z ¹) _n -Z	Ra tA _{2B} K ₁ (nM)
11	r P	r P	H		(Compuesto comparativo) ++++
12	r P	r P	H		(Compuesto comparativo)
13	r P	r P	H		
14	r P		H		(Compuesto comparativo)
15	t E	t E	H		
16	lilo Al	lilo A	H		(Compuesto comparativo)
17	r P		H		(Compuesto comparativo)

mpd	1 R	2 R	R	$-X(Z^1)_n-Z$	$tA_{2B} K_1$ (nM)	Ra
18	r	P		H		(Compuesto comparativo)
19	lilo	Al	A	H		
20	lilo	Al	A	H		++ ++
21	r	P	P	H		++ ++
22		r	P	H		(Compuesto comparativo)
23	t	E	E	H		
24	t	E	E	H		(Compuesto comparativo)
25		t	E	H		(Compuesto comparativo)

mpd	i R	z R	R	-X(Z') _n Z	R _a tA ₂₀ K _i (nM)
26		r P	H		(Compuesto comparativo)
27	r P		H		(Compuesto comparativo)
28		r P	H		(Compuesto comparativo)
29		r P	H		++++
30	t E	t E	H		++++
31	r P	r P	H		(Compuesto comparativo)
32	r P	r P	H		(Compuesto comparativo)
33	r P	r P	H		(Compuesto comparativo)

mpd	1 R	2 R	R	-X(Z ¹) _n -Z	R _a tA _{2B} K ₁ (nM)
34	r P	r P	H		(Compuesto comparativo)
35	 r P	r P	H		
36	t E	 t E	H		(Compuesto comparativo)
37	t E	 t E	H		(Compuesto comparativo)
38	t E	t E	H		(Compuesto comparativo)
39	t E	t E	H		(Compuesto comparativo)
40	t E	t E	H		(Compuesto comparativo)
41	t E	t E	H		(Compuesto comparativo)

mpd	1	R	2	R	R	-X(Z ¹) _n -Z	R _a tA _{2B} K _i (nM)
42	t	E	t	E	H		(Compuesto comparativo)
43	t	E	t	E	H		(Compuesto comparativo)
44	t	E	t	E	H		(Compuesto comparativo) +++
45			t	E	H		++ ++

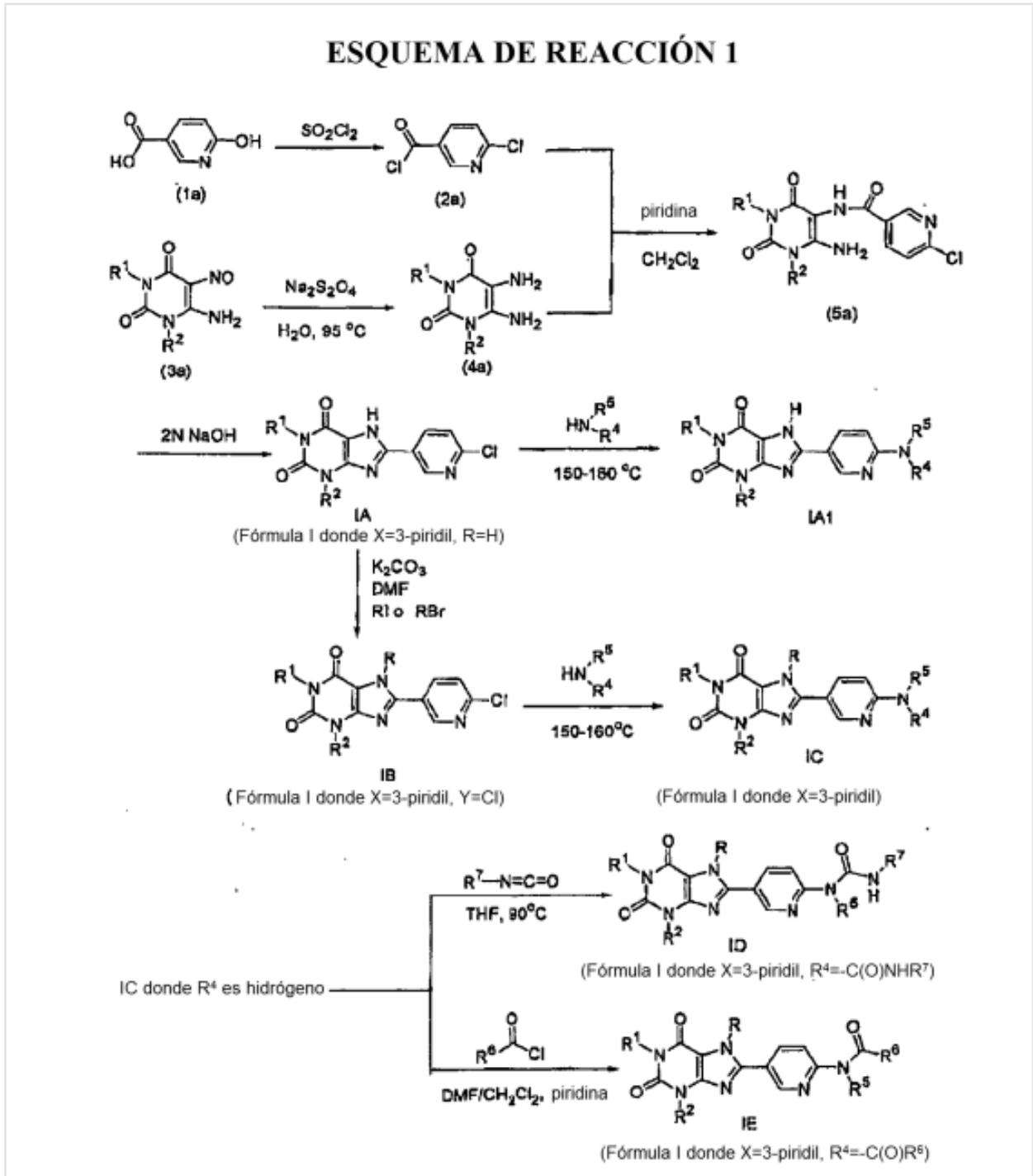
Nota: +: K_i < 10000 nM, ++: K_i < 5000 nM, +++: K_i < 500 nM, ++++: K_i < 100 nM.

5 Síntesis de los compuestos de Fórmula I

10 Los compuestos de Fórmula IA pueden ser preparados mediante los métodos descritos en P. J. Scammells, et al., *J. Med. Chem.* 37,2704-2712 (1994). Un uracilo diamino-1,3-disustituido es acilado con cloruro 6-cloronicotinoílico en piridina a 5°C para proporcionar los compuestos de Fórmula (5a). La amida (5a) resultante es ciclada refluendo en una solución de hidróxido de sodio acuosa para proporcionar el compuesto IA. Cloruro 6-cloronicotinoílico es preparado refluendo ácido 6-hidroxinicotínico en cloruro de tionilo usando DMF como catalizador como se muestra en el Esquema de Reacción 1.

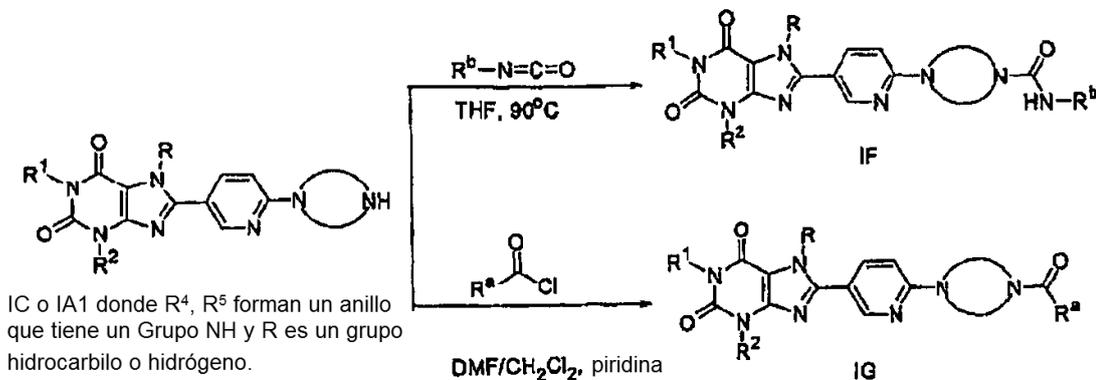
15 El compuesto IA puede ser alquilado con bromuro o yoduro de alquilo para proporcionar los compuestos de Fórmula IB. Los compuestos IA o IB reaccionan con amina sustituida a 150-160 °C en un tubo de presión para dar compuestos de Fórmula IC. Compuestos de Fórmula IC donde R⁴ es hidrógeno pueden reaccionar con isocianato o cloruro de acilo para proporcionar compuestos de Fórmula I donde R⁴ es -C(O)NHR⁷ (ID) o -C(O)R⁶ (IE), respectivamente.

20

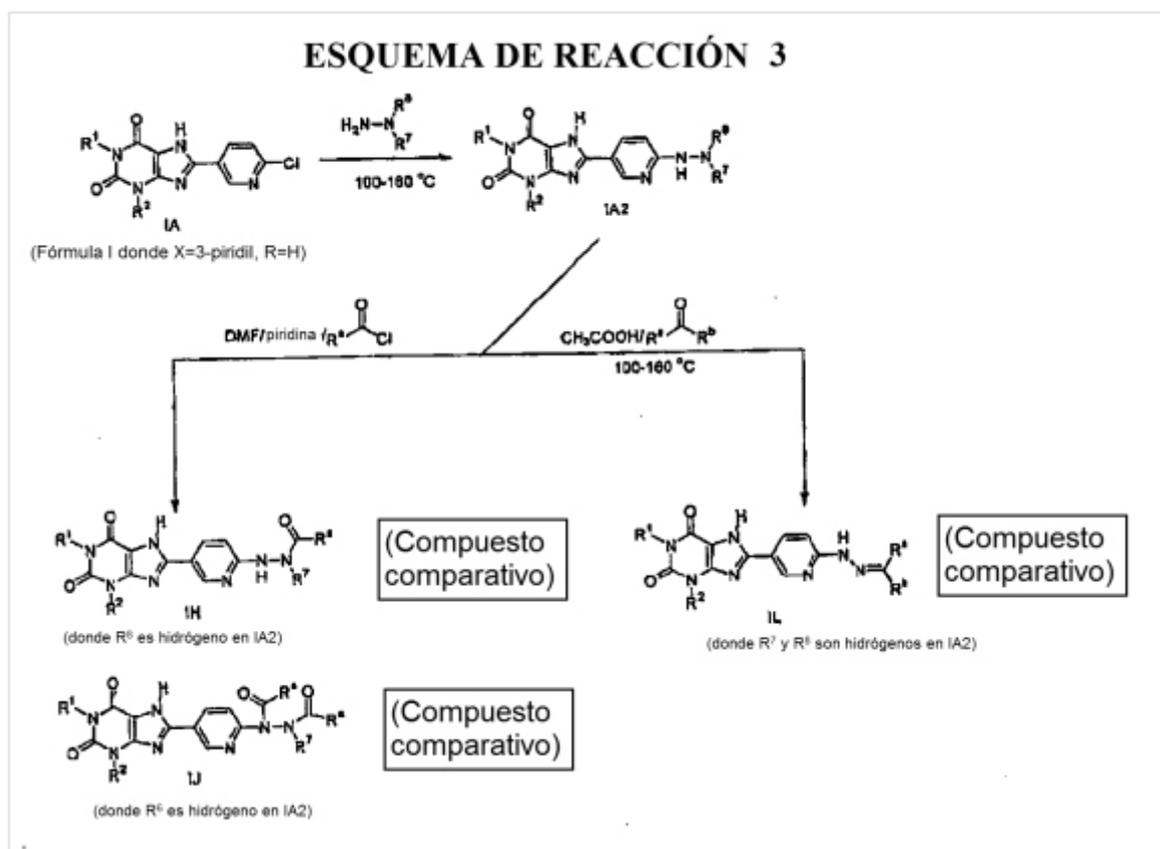


Compuestos de la invención donde Z es $-\text{NR}^4\text{R}^5$ y R^4 y R^5 junto con los átomos a los cuales están enlazados forman un anillo que contiene un grupo NH, p. ej. IC, o IA1, puede ser preparado reaccionando el compuesto con un isocianato o un cloruro de acilo para proporcionar compuestos que tienen Fórmula IF e IG, tal y como mostrado en ESQUEMA 2, debajo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 2



5 El ESQUEMA 3 muestra que el compuesto IA puede reaccionar con hidracina o hidracina sustituida a 100-160 °C para dar compuestos de Fórmula IA2. Los compuestos de Fórmula IA2 donde R⁸ es hidrógeno puede reaccionar con cloruro de acilo para proporcionar compuestos de Fórmula IH e IJ. El compuesto IA puede también reaccionar con cetona o aldehído para dar el compuesto de Formula IL.



10 Las siguientes abreviaturas han sido usadas aquí:

[¹²⁵I] ABA [¹²⁵I]N⁶-(4-aminobencil)-adenosina

¹²⁵I-ABOPX ¹²⁵I-3-(4-amino-3-iodobencil)-8-oxiacetato-1-propil-xantina

15

RA receptor de adenosina

CGS 21680 2-[4-[(2-carboxietil)fenil]etil-amino]-5N-*N*-etilcarbamoil adenosina

	CPX	8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina
5	DMEM	Medio de Cultivo Eagle Modificado
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
10	EDTA	etilendiamintetracetato
	células HEK	células humanas embrionarias de riñón
	Ki	constante de equilibrio de inhibición
15	NECA	5'- (N-etilcarbamoil) adenosina
	R-PIA	R-N ⁶ -fenilisopropiladenosina
20	TEA	trietilamina
	TLC	cromatografía de capa fina
25	ZM 241385	4- (2-[7-amino-2-{fúril}{1,2,4}triazol{2,3-a}{1,3,5} triacín-5- ilaminoetil)fenol

En los casos donde los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales ácidas o básicas no tóxicas estables, la administración de los compuestos como sales podría ser apropiada. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición ácida orgánicas formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, sulfonato de metano, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato, y glicerofosfato. También pueden ser formadas sales inorgánicas adecuadas, incluyendo sales de hidrócloruro, sulfato, nitrato, bicarbonato, y carbonato.

Sales farmacéuticamente aceptables podrían ser obtenidas usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo reaccionando un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado proporcionando un anión fisiológicamente aceptable. Sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o de metal alcalinotérreo (por ejemplo calcio) de ácidos carboxílicos también pueden ser preparadas.

Será apreciado por aquellos expertos en la materia que pueden existir compuestos de la invención que tienen un centro quiral y pueden ser aislados en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden presentar polimorfismo. Debe ser entendido que la presente invención engloba cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisomérica o mezclas de las mismas, de un compuesto de la invención, que tiene las propiedades útiles descritas aquí, siendo bien conocido en la técnica como preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, mediante resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activas, mediante síntesis quiral o mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral). También es convencional determinar la actividad antagonista de adenosina A_{2B} usando pruebas convencionales descritas aquí o usando otras pruebas similares que se conocen bien en la técnica.

Los compuestos de fórmula I pueden ser formulados como composiciones farmacéuticas y administrados a un huésped mamífero, tal como un paciente humano en una variedad de formas adaptadas a la ruta de administración elegida, esto es, oralmente o parentéricamente, mediante rutas intravenosa, intramuscular, tópica, inhalación o subcutánea. Ejemplos de composiciones farmacéuticas están descritas en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", A. Gennaro, ed., 20^a edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

Por lo tanto, los compuestos presentes pueden ser administrados sistémicamente, por ejemplo, oralmente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo asimilable comestible. Pueden ser incluidos en cápsulas de gelatina de cubierta blanda o dura, pueden estar comprimidos en tabletas o pueden ser incorporados directamente con la comida en la dieta del paciente. Para administración terapéutica oral, el compuesto activo puede ser combinado con uno o más excipientes y ser usado en forma de tabletas, tabletas bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, siropes, obleas, y similares. Tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, ser variado y puede convenientemente estar entre aproximadamente 2 hasta aproximadamente 60 % del peso de una forma de dosificación dada. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación efectivo.

Las tabletas, pastillas, píldoras, cápsulas, y similares pueden también contener lo siguiente: aglomerantes tales como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente endulzante tal como sucrosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente saborizante tal como menta, aceite de gaulteria, o aroma de cereza pueden ser añadidos. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, en adición a los materiales del tipo de arriba, un vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un glicol de polietileno. Otros materiales variados pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otra manera la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, tabletas, píldoras o cápsulas pueden estar recubiertos con gelatina, cera, goma laca o azúcar y similares. Un sirope o elixir puede contener el compuesto activo, sucrosa o fructosa con un agente endulzante, parabenos de metilo y propilo como conservantes, un colorante y saborizantes tal como aroma de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado para preparar cualquier forma de dosificación unitaria debería ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Adicionalmente, el compuesto activo puede ser incorporado a preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

El compuesto activo puede ser también administrado de forma intravenosa o intraperitoneal mediante infusión o inyección. Disoluciones del compuesto activo o sus sales pueden ser preparadas en agua, opcionalmente mezclados con un surfactante no tóxico. También pueden ser preparadas dispersiones en glicerol, glicoles de polietileno líquidos, triacetín, y mezclas de los mismos y en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenaje y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo y los cuales están adaptados para su preparación extemporánea de soluciones o dispersiones estériles inyectables o para infusión, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de manufactura y almacenamiento. El portador o vehículo líquido puede ser un disolvente o dispersión líquidos que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, y similares), aceites vegetales, glicerilésteres no tóxicos, y mezclas adecuadas de los mismos. La capacidad e flujo adecuada puede ser mantenida, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de microorganismos puede ser logrado mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, búfer o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede ser lograda mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles son preparados incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de los ingredientes adicionales enumerados arriba, como se requiera, seguido de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones estériles inyectables, los métodos preferidos de preparación son técnicas de deshidratación por vacío o de liofilización, que proporcionan un polvo del ingrediente activo más cualquier otra ingrediente adicional deseado presente en las soluciones previamente esterilizadas por filtración.

Para administración tópica, los presentes compuestos pueden ser aplicados en forma pura, esto es, cuando son líquidos. No obstante, generalmente será deseable administrarlos sobre la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un portador dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

Portadores sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Portadores líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en los cuales los presentes compuestos pueden ser disueltos o dispersados a niveles efectivos, opcionalmente con la ayuda de surfactantes no tóxicos. Adyuvantes tales como fragancias o agentes antimicrobianos adicionales pueden ser adicionados para optimizar las propiedades en un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes pueden ser aplicadas a partir de parches absorbentes, usados para impregnar vendajes u otros apósitos o pulverizadas sobre el área afectada usando un pulverizador del tipo de bombeo o de aerosol.

Espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados también pueden ser empleados con portadores líquidos para formar cremas, geles, ungüentos, jabones untables, y similares, para aplicación directamente sobre la piel del usuario.

Ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que pueden ser usados para administrar los compuestos de fórmula I a la piel son conocidos en la técnica; por ejemplo, ver Jacquet et al. (U.S. Pat. No. 4,608, 392), Geria (U.S. Pat. No. 4,992,478), Smith et al. (U.S. Pat. No. 4,559, 157) y Wortzman (U.S. Pat. No. 4,820, 508). Dosificaciones útiles de los compuestos de fórmula I pueden ser determinadas mediante comparación de su actividad in vitro, y su actividad in vivo en modelos animales. Métodos para la extrapolación de dosificaciones efectivas en ratones, y otros

animales, a humanos son conocidos en la técnica; por ejemplo, ver U.S. Pat. No. 4,938,949.

Generalmente, la concentración del o los compuesto(s) de fórmula I en una composición líquida, tal como una loción, será aproximadamente entre 0.1-25 % en peso, preferiblemente entre 0.5-10 % en peso. La concentración en una composición semi-sólida o sólida tal como un gel o un polvo será aproximadamente entre 0.1-5 % en peso, preferiblemente aproximadamente 0.5-2.5 % en peso.

La cantidad del compuesto o una sal o derivado activo del mismo, requerido para el uso en un tratamiento variará no solamente con la sal particular seleccionada, sino también con la ruta de administración, la naturaleza de la condición a ser tratada y la edad y condición del paciente y será en última instancia a discreción del médico o sanitario que atiende.

En general, no obstante, una dosis adecuada estará en el rango de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal por día, más preferiblemente 5 a aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día.

El compuesto puede ser administrado de manera conveniente en una forma de dosificación unitaria; por ejemplo, tabletas, cápsulas, etc., que contienen 4 a 400 mg, preferiblemente 10 a 200 mg, más preferiblemente, 20 a 100 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

Idealmente, el ingrediente activo debe ser administrado para lograr un pico de concentración en plasma del compuesto activo de aproximadamente 0.02 hasta aproximadamente 20 μM , preferiblemente, aproximadamente 0.1 hasta 10 μM , más preferiblemente, aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 5 μM . Estas concentraciones pueden ser logradas, por ejemplo, mediante inyección intravenosa de una solución al 0.005 hasta 0.5 % de los ingredientes activos, o administrada oralmente como un bolo que contiene aproximadamente 4 a 400 mg del ingrediente activo.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados mediante inhalación mediante un inhalador, insuflador, atomizador o paquete presurizado u otros medios de administrar un pulverizador en aerosol. Los paquetes presurizados pueden comprender un propelente adecuado tal como dióxido de carbono u otro gas adecuado. En caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser determinada proporcionando un valor para suministrar una cantidad medida. Los inhaladores, insufladores, atomizadores están descritos de manera completa en libros farmacéuticos de referencia, tal como Remington's Pharmaceutical Sciences Volúmenes 16 (198) o 18 (1990) Mack Publishing Co.

La dosis deseada puede ser presentada de manera conveniente en una dosis individual o como dosis divididas administradas en intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día. La propia sub-dosis puede estar adicionalmente dividida, p. ej., en un número de administraciones ligeramente separadas; tales como inhalaciones múltiples de un insuflador o mediante aplicación de varias gotas en el ojo.

Todas las patentes, solicitudes de patente, libros y literatura citadas en la descripción son por la presente incorporadas por referencia de manera completa. En el caso de cualquier inconsistencia, la presente descripción, incluyendo cualquier definición proporcionada en ella, prevalecerá. La invención ha sido descrita con referencia a varias realizaciones y técnicas específicas y preferidas. No obstante, se deberá entender que muchas variaciones y modificaciones pueden ser realizadas al tiempo que se permanece dentro del espíritu y alcance de las reivindicaciones anexadas.

La invención será ahora ilustrada mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Farmacología

La capacidad de los compuestos de la invención de actuar como un antagonista de receptor de adenosina A_{2B} puede ser determinada usando modelos farmacológicos que son bien conocidos en la técnica o usando procedimientos de ensayo como descritos a continuación.

El cADN del receptor A_{2B} de rata fue subclonado en el plásmido de expresión pDoubleTrouble usando técnicas descritas en Robeva, A. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 51, 545-555 (1996). El plásmido fue amplificado en células JM109 competentes y ADN plásmido aislado usando columnas Wizard Megaprep (Promega Corporation, Madison, WI). Receptores de adenosina A_{2B} fueron introducidos en células HEK-293 mediante Lipofectin como se describe en Felgner, P. L. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84, 7413-7417 (1987).

Cultivo celular

Células HEK transfectadas fueron crecidas en atmósfera humidificada 5% CO_2 / 95% O_2 a una temperatura de 37°C.

Se seleccionaron colonias por crecimiento de células en 0.6mg/mL G418. Células transfectadas se mantuvieron en DMEM suplementado con mezcla (1/1) de nutrientes Hams F12, 10% de suero de ternero recién nacido, 2 mM de glutamina y conteniendo 50 IU/mL penicilina, 50 mg/mL de estreptomycin, y 0.2 mg/mL de Geneticina (G418, Boehringer Mannheim). Las células fueron cultivadas en placas redondas de 10 cm de diámetro y subcultivadas cuando crecían de manera confluyente (aproximadamente tras 72 horas).

Estudios de unión de radioligandos

En receptores A_{2B}: monocapas confluyentes de células HEK-A_{2B} fueron lavadas con PBS, seguido de tampón A enfriado con hielo (10 mM HEPES, 10 mM EDTA, pH 7.4) con inhibidores de proteasa (10 µg/mL de benzamidina, 100 µM de fluoruro de fenilmetanosulfonilo, y 2 µg/mL de cada uno de aprotinina, pepstatina y leupeptina). Las células fueron homogeneizadas en un Polytron (Brinkmann) durante 20 s, centrifugadas a 30,000 x g, y los pellets fueron lavados dos veces con tampón HE (10 mM HEPES, 1 mM EDTA, pH 7.4 con inhibidores de proteasa. El pellet final fue resuspendido en tampón HE, suplementado con 10% de sucrosa y congelado en alícuotas a -80 °C. Para los ensayos de unión las membranas fueron descongeladas y diluidas 5-10 veces con HE hasta una concentración final de proteína de aproximadamente 1 mg/mL. Para determinar las concentraciones de proteína, las membranas, y estándar de albúmina de suero bovino fueron disueltos en 0.1% NaOH / 0.01% SDS y la proteína fue determinada usando fluorescencia de fluorescamina. Stowell, C. P. et al., Anal. Biochem., 85, 572-580 (1978).

Los ensayos de unión de saturación para receptores de adenosina de rata A_{2B} fueron realizados con [³H] ZM214,385 (17 Ci/mmol, Tocris Cookson, Bristol UK) (Ji, X. et al., Drug Design Discov., 16, 216-226 (1999)) o ¹²⁵I-ABOPX (2200 Ci/mmol). Para preparar ¹²⁵I-ABOPX, 10 µL de ABOPX 1 mM en metanol/ 1M NaOH (20:1) fue adicionado a 50 µL de tampón fosfato 100 mM, pH 7.3. Uno o 2 mCi de Na¹²⁵I fueron adicionados, seguido de 10 µL de 1 mg/mL de T-cloramina en agua. Tras la incubación, 20 minutos a temperatura ambiente, 50 µL de 10 mg/mL de metabisulfito de Na en agua fue adicionado para detener la reacción. La mezcla de reacción fue aplicada a una columna HPLC C18, eluyendo con una mezcla de metanol y 5 mM de fosfato, pH 6.0. Tras 5 min en 35% de metanol, la concentración de metanol fue incrementada hasta 100% a lo largo de 15 min. ABOPX sin reaccionar eluyó en 11-12 minutos; ¹²⁵I-ABOPX eluyó a 18-19 min en un rendimiento de 50-60% con respecto al ¹²⁵I inicial.

En los ensayos de unión en equilibrio el ratio de ¹²⁷I/¹²⁵I-ABOPX fue 10-20/1. Los experimentos de unión de radioligandos fueron realizados por triplicado con 20-25 µg de proteína de membrana en un volumen total de 0.1 mL de tampón HE suplementado con 1 U/mL de deaminasa de adenosina y 5mM MgCl₂. El tiempo de incubación fue de 3 h a 21°C. la unión no específica fue medida en la presencia de 100 µM NECA. Los experimentos de competencia fueron realizados usando 0.6 nM de ¹²⁵I-ABOPX. Las membranas fueron filtradas con filtros Whatman GF/C usando un recolector de células Brandel (Gaithersburg, MD) y lavadas 3 veces durante 15-20 segundos con tampón enfriado con hielo (10 mM Tris, 1 mM MgCl₂, pH 7.4). Los valores B_{max} y K_D fueron calculados mediante interpolación mínima cuadrática no lineal de Marquardt para modelos de unión a sitio único. Marquardt, D. M., J. Soc. Indust. Appl. Math., 11, 431-441. 21 (1963). Los valores K_i para diferentes compuestos fueron derivados de los valores de IC₅₀ como descrito. Linden, J., J. Cycl. Nucl. Res., 8, 163-172 (1982). Datos de experimentos replicados están tabulados como medias ± SEM.

En otros receptores de adenosina: [³H] CPX. Bruns, R. F. et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 335, 59-63 (1987). ¹²⁵I-ZM241385 y ¹²⁵I-ABA fueron usados en ensayos de unión de radioligandos a membranas derivadas de células HEK-293 que expresan RAs A₁, A_{2A} y A₃ recombinantes de rata, respectivamente. Unión de [³H]R-N⁶-fenilisopropiladenosina. Schwabe, U. et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 313, 179-187 (1980). ([³H]R-PIA, Amersham, Chicago, IL) a receptores A₁ de membranas cerebrales corticales de rata y de [³H]CGS 21680. Jarvis, M. F. et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 251, 888-893 (1989). (Dupont NEN, Boston, MA) a receptores A_{2A} de membranas de cuerpo estriado de rata fueron realizados como se describe. Deaminasa de adenosina (3 unidades/mL) fue presentada durante la preparación de las membranas de cerebro, en una pre-incubación de 30 min a 30°C, y durante la incubación con radioligandos. Todos los compuestos no radioactivos fueron inicialmente disueltos en DMSO, y diluidos con tampón hasta la concentración final, donde la cantidad de DMSO nunca excedió el 2%. Las incubaciones fueron terminadas mediante filtración rápida con filtros Whatman GF/B, usando un recolector de células Brandell (Brandell, Gaithersburg, MD). Los tubos fueron enjuagados 3 veces con 3 mL de tampón cada uno.

Al menos seis concentraciones diferentes de competidores, abarcando 3 órdenes de magnitud ajustados de manera apropiada para el IC₅₀ de cada compuesto, fueron usados. Los valores IC₅₀, calculados con el método de regresión no lineal implementado en (Graph-Pad Prism, San Diego, CA), fueron convertidos a valores K_i aparentes como se describe. Linden, J., J. Cycl. Nucl. Res., 8:163-172 (1982). Los coeficientes de Hill de los compuestos ensayados estuvieron en el intervalo de 0.8 a 1.1.

Ensayo funcional:

Células HEK-A_{2B} de un matraz T75 confluyente fueron enjuagados con tampón fosfato salino (PBS) Dulbecco libre de Ca²⁺ y Mg²⁺ y luego incubados con HBSS (solución balanceada salina de Hank) libre de Ca²⁺ y Mg²⁺ con 0.05 % de tripsina y 0.53 mM EDTA hasta que las células se despegaron. Las células fueron enjuagadas dos veces mediante

centrifugación a 250 x g in PBS y resuspendidas en 10 mL de HBSS compuesto por 137 mM NaCl, 5 mM KCl, 0.96 mM MgSO₄, 1.4 mM CaCl₂, 3 mM NaHCO₃, 0.6 mM Na₂HPO₄, 0.4 mM KH₂PO₄, 5.6 mM glucosa, y 10 mM HEPES, pH 7.4 y el colorante fluorescente sensible a Ca²⁺ indo-1-AM (5 μM). Las células fueron enjuagadas una vez y resuspendidas en 25 mL de HBSS libre de colorante suplementado con 1 U/ml de adenosina deaminasa y mantenidas a temperatura ambiente. Los antagonistas de receptores de adenosina preparados como lotes de 100X en DMSO o vehículo fueron añadidos y las células transferidas a un baño a 37 °C durante 2 min. Entonces las células (1 millón en 2 ml) fueron transferidas a una cubeta con agitación mantenida a 37 °C en el interior de un espectrofluorómetro Aminco SLM 8000 (SML instruments, Urbana IL). Los ratios de fluorescencia indo-1 obtenidos a 400 y 485 nm (excitación, 332 nm) fueron registrados usando un ancho de ranura de 4 nm. Se adicionó NECA tras un período de equilibración de 100 s.

Acumulación de AMP cíclica

La generación de AMP cíclica fue realizada en tampón DMEM/HEPES (DMEM que contiene 50 mM HEPES, pH 7.4, 37°C). Cada pocillo de células fue lavado dos veces con tampón DMEM/HEPES, y después fueron adicionados 100 μM de adenosina deaminasa (concentración final 10 IU/mL) y 100 μM de soluciones de rolipram y cilostamida (cada una a una concentración final de 10 μM), seguido de 50 μM del compuesto a testar (concentración apropiada) o tampón. Después de 15 minutos, la incubación a 37 °C fue finalizada retirando el medio y adicionando 200 μL de 0.1 M HCl. Los extractos ácidos fueron almacenados a -20 °C hasta ser ensayados. Las cantidades de AMP cíclico fueron determinadas 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 del ensayo consistía en 150 mM K₂HPO₄/10 mM EDTA/ 0.2% BSA FV a pH 7.5. Las muestras (20 mL) fueron incubadas durante 90 minutos a 0 °C. Los incubados fueron filtrados sobre filtros de microfibras de vidrio GF/C en un recolector de células Brandel M-24. Los filtros fueron enjuagados adicionalmente 4 veces con 2 mL 150 mM K₂HPO₄/10 mM EDTA (pH 7.5, 4 °C). Los filtros perforados fueron recuentados en líquido de centelleo Emulsifier Safe de Packard después de 2 horas de extracción.

Los datos disponibles de ensayar la afinidad para los compuestos de la invención son reportados en la Tabla 1. Los datos reportados para el término A_{2B} es el nivel de desplazamiento de la unión específica a [¹²⁵I]ABOPX en receptores de rata A_{2B} (rA_{2B}) expresado en células HEK-293).

Síntesis y caracterización

Se llevó a cabo espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón en un espectrómetro Varian-300 MHz y los espectros fueron tomados en DMSO-d₆ o CDCl₃. A no ser que se indique lo contrario, los desplazamientos químicos están expresados como ppm campo abajo con respecto a tetrametilsilano o en ppm relativas con respecto a DMSO (2.5 ppm). Se realizó una espectrometría de masa de ionización por electro spray (ESI) con un espectrómetro de masas ThermoFinnigan LCQ.

Todos los derivados de xantina fueron homogéneos según la determinación usando cromatografía de capa fina (gel de sílice 60 F₂₅₄, 0.25 mm, láminas de aluminio, EM Science, Gibbstown, NJ) y HPLC (Shimadzu) usando una columna analítica de 5 micrones Varian C18 (4.6 mm x 150 mm) en un gradiente lineal o un sistema de disolvente isocrático, a un ratio de flujo de 1 ml/ min. El sistema de disolvente usado fue MeOH (0.1 % ácido fórmico):H₂O (0.1 % ácido fórmico). Los picos fueron detectados mediante absorción de UV a 232 nm y 254 nm. Los espectros NMR y de masas fueron consistentes con la estructura asignada.

Ejemplo 1. Procedimiento general

Preparación de cloruro de 6-cloronicotinoilo:

Ácido 6-hidroxinicotínico (1.444 g, 10.4 mmol) fue suspendido en cloruro de tionilo (8 ml). Se adicionó DMF (0.50 ml). La mezcla fue refluída durante 2h. Tras permitir enfriar la reacción, se retiró cloruro de tionilo mediante corriente de nitrógeno y el residuo fue secado al vacío durante la noche y usado directamente en el siguiente paso

Preparación de 1,3-dipropil-8-(6-cloro-3-piridil)xantina (1) (Compuesto comparativo):

Cloruro de 6-cloronicotinoilo, preparado a partir de ácido 6-hidroxinicotínico (1.44 g, 10.4 mmol), en CH₂Cl₂ (20 ml) fue adicionado gota a gota a una solución de 5, 6-diamino-1,3-dipropiluracilo (1.81 g, 8 mmol) en piridina seca (8.2 ml) mantenida a 5 °C. La reacción fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante 3 horas adicionales. Se adicionó agua (50 ml) para detener la reacción. El disolvente fue evaporado para dar un aceite de color oscuro. El aceite fue refluído durante 2 h en NaOH 2N (20 ml). Tras enfriar, el pH fue cuidadosamente ajustado a 7 con HCl concentrado. Se formó un sólido y fue recolectado y lavado con agua (20 ml), éter (20 ml) y cloroformo (20 ml) para proporcionar un sólido blanquecino (1.9 g). El producto fue usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimientos generales para la reacción de 1,3-dipropil-8-(6-cloro-3-piridil)xantina (1) con aminas substituidas.

El Compuesto 1 (40 mg, 0.115 mmol) y la amina substituida correspondiente (0.5 ml o 0.5 g) fueron colocados en un

5 tubo de presión. (Etanol, 4 ml, fue adicionado como disolvente si el punto de fusión de la amina está por encima de 80 °C.) El tubo de presión fue purgado con argón, sellado y agitado a 160 °C durante 48-60 h. Tras enfriar, se adicionó éter (10 ml). El sólido resultante fue recolectado y purificado mediante columna de gel de sílice o cromatografía de capa fina preparativa (Eluyente A: CH₂Cl₂ : MeOH = 20 : 1 hasta 10 : 1 o Eluyente B: CH₂Cl₂ : MeOH : TEA = 20 : 1 : 0.1 hasta 4 : 1 : 0.1).

Procedimientos generales para la preparación de los compuestos urea:

10 El compuesto piridilo amino sustituido (IC) (10 mg) fue suspendido en THF seco (5 ml) en un tubo de presión. Se adicionó el isocianato (0.25 ml). La mezcla fue agitada a 90 °C durante 48 h. Tras enfriar, el disolvente fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía de capa fina preparativa (CH₂Cl₂ : MeOH = 11 : 1).

Procedimientos generales para la preparación de compuestos amida:

15 El compuesto piridilo amino sustituido (15 mg) y el cloruro de ácido deseado (4-6 equivalentes) fue suspendido en DMF seco (2 ml). Se adicionó piridina (0.1 - 0.15 ml) a la mezcla. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente fue retirado y el residuo fue purificado mediante columna de gel de sílice o cromatografía de capa fina preparativa (CH₂Cl₂ : MeOH = 11 : 1 o Acetato de Etilo : Hexano: MeOH = 15 : 85 : 5).

20 Preparación de 1,3-Dietil-8-[6-hidrazino-3-piridil]xantina (138) (Compuesto comparativo):

El Compuesto 1 (500 mg, 1.44 mmol) e hidrazina (4 ml) fueron colocados en un tubo de presión.

25 Se adicionó etanol (30 ml). El tubo de presión fue purgado con argón, sellado y agitado a 100 - 160 °C durante 10-16 h. Tras enfriar, el sólido resultante fue recolectado y lavado con metanol y éter para dar compuesto 138 (40 mg). El producto fue usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimientos generales para la preparación de compuestos de Fórmula IL:

30 El Compuesto 138 (31.5 mg, 0.1 mmol) fue suspendido en ácido acético (5 ml) en un tubo de presión. Se adicionó el aldehído o cetona (0.12 mmol). El tubo de presión fue purgado con argón, sellado y agitado a 100-160 °C durante 2-10 h. Tras enfriar, el sólido resultante fue recolectado y purificado en columna de gel de sílice o cromatografía de capa fina preparativa (CH₂Cl₂ : MeOH = 20 : 1 hasta 10 : 1) para dar el compuesto de Fórmula IL.

35 Ejemplos

Los siguientes compuestos de la invención fueron preparados usando los procedimientos descritos aquí anteriormente.

40 Compuesto 1: 1,3-Dipropil-8-(6-cloro-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): 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, J₁=2.4 Hz, J₂= 8.4 Hz), 9.07 (d, 1H, J=2.4 Hz).

45 MS: m/z 348 (M+H)⁺.

Compuesto 2: 1-Propil-3-propargil-8-(6-cloro-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

MS: m/z 316 (M+H)⁺.

50 Compuesto 3: 1,3-Dipropil-8-(6-etilamino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.89 (m, 6H), 1.14 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.84 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.2 Hz), 6.52 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.09 (t, 1H), 8.00 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.7 Hz), 8.72 (d, 1H, J=2.4 Hz).

55 MS: m/z 357 (M+H)⁺.

Compuesto 4: 1,3-Dipropil-8-(6-(2-hidroxietil)amino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

60 ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.85 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.2 Hz), 4.73 (t, 1H, J=5.4 Hz), 6.57 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.11 (t, 1H), 7.99 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.7 Hz), 8.70 (d, 1H, J=2.4 Hz).

65 MS: m/z 373 (M+H)⁺.

ES 2 557 310 T3

Compuesto 5: 1,3-Dipropil-8-[6-(4-acetilpiperazinil)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.84 (m, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 3.52 (m, 8H), 3.81 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.96 (t, 2H, J=7.2 Hz), 6.92 (d, 1H, J=8.7 Hz), 8.14 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.7 Hz), 8.79 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 440 (M+H)⁺.

Compuesto 6: 1,3-Dipropil-8-[6-(bencilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.87 (m, 6H), 1.54 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 3.84 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.98 (t, 2H, J=7.2 Hz), 4.54 (d, 2H, J=6.5 Hz), 6.61 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.22 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.66 (t, 1H, J=6.0 Hz), 8.02 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.7 Hz), 8.71 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 419 (M+H)⁺.

Compuesto 7: 1,3-Dipropil-8-[6-(1-piperidinil)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.63 (m, 10H), 3.61 (t, 4H, J=5.7 Hz), 3.85 (t, 2H, J=7.2 Hz), 4.00 (t, 2H, J=7.2 Hz), 6.91 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.12 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.79 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 397 (M+H)⁺.

Compuesto 8: 1,3-Dipropil-8-(6-pirrolidinilpirid-3-il)xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.55 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.95 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 3.85 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.00 (t, 2H, J=7.5 Hz), 6.54 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.12 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.79 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 383 (M+H)⁺.

Compuesto 9: 1,3-Dipropil-8-[6-[4-metil(perhidro-1,4-diazaepin-1-il)]-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.47 (m, 5H), 2.60 (m, 2H), 3.64 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.77 (m, 2H), 3.85 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.2 Hz), 6.73 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.12 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.78 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 426 (M+H)⁺.

Compuesto 10: 1,3-Dipropil-8-(6-metilamino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.81 (d, 3H, J=4.5 Hz), 3.85 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.5 Hz), 6.52 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.08 (q, 1H, J=4.5 Hz), 8.01 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.7 Hz), 8.73 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 343 (M+H)⁺.

Compuesto 11: 1,3-Dipropil-8-[6-(4-metoxibencilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.87 (m, 6H), 1.59 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.87 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.98 (t, 2H, J=7.2 Hz), 4.45 (d, 2H, J=6.3 Hz), 6.58 (d, 1H, J=9.0 Hz), 6.87 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.25 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.60 (t, 1H), 8.01 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.71 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 449 (M+H)⁺.

Compuesto 12: 1,3-Dipropil-8-[6-(3-metilpiperidino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 9H), 1.14 (m, 1H), 1.40 - 1.80 (m, 8H), 2.55 (dt, 1H, J₁=2.1 Hz, J₂=10.5 Hz), 2.86 (dt, 1H, J₁=2.1 Hz, J₂=10.5 Hz), 3.85 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.00 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.30 (d, 2H, J=13.5 Hz), 6.92 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.10 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.79 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 411 (M+H)⁺.

Compuesto 13: 1,3-Dipropil-8-[6-(2-hidroxipropil)amino-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.87 (m, 6H), 1.08 (d, 3H, J=6.0 Hz), 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.85 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.76 (d, 1H, J=4.5 Hz), 6.60 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.10 (t, 1H, J=6.0 Hz), 7.99 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.69 (d, 1H, J=2.4 Hz).

ES 2 557 310 T3

MS: m/z 387 (M+H)⁺.

Compuesto 14: 1,3-Dipropil-8-[6-(2,2-dimetoxietil)amino-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

5 ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.29 (s, 6H), 3.45 (t, 2H, J=5.7 Hz), 3.85 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.49 (t, 1H, J=5.4 Hz), 6.62 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.19 (t, 1H, J=5.7 Hz), 8.00 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.71 (d, 1H, J=2.4 Hz).

10 MS: m/z 417 (M+H)⁺.

Compuesto 15: 1,3-Dipropil-8-[6-(1-hidroxi-2-propil)amino-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

15 ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.12 (d, 3H, J=6.6 Hz), 1.56 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.85 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.98 (t, 2H, J=7.2 Hz), 4.74 (t, 1H, J=5.4 Hz), 6.56 (d, 1H, J=9.0 Hz), 6.90 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.98 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.69 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 387 (M+H)⁺.

20 Compuesto 16: 1,3-Dipropil-8-(6-morfolino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.87 (m, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.85 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.2 Hz), 6.94 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.17 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.83 (d, 1H, J=2.4 Hz).

25 MS: m/z 399 (M+H)⁺.

Compuesto 17: 1,3-Dipropil-8-(6-dimetilamino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

30 ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.55 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 3.09 (s, 6H), 3.85 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.2 Hz), 6.73 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.13 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.80 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 357 (M+H)⁺.

Compuesto 18: 1,3-Dipropil-8-[[6-(2-hidroxietoxi)etilamino]-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

35 ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.49 (m, 8H), 3.85 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.59 (t, 1H, J=5.4 Hz), 6.58 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.15 (t, 1H), 8.00 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.71 (d, 1H, J=2.4 Hz), 13.42 (s, 1H).

40 MS: m/z 417 (M+H)⁺.

Compuesto 19: 1,3-Dipropil-8-(6-piperazino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

45 ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.87 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.78 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 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, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.80 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 398 (M+H)⁺.

Compuesto 20: 1,3-Dipropil-8-[6-(2-hidroxi-2-fenilet)amino-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

50 ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.87 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.85 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.2 Hz), 4.76 (m, 1H), 5.55 (d, 1H, J=4.5 Hz), 6.63 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.20-7.40 (m, 6H), 8.00 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.7 Hz), 8.72 (d, 1H, J=2.4 Hz), 13.42 (s, 1H).

55 MS: m/z 449 (M+H)⁺.

Compuesto 21: 1,3-Dipropil-8-[6-(4-aminometilbencilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

60 ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.86 (m, 6H), 1.55 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.84 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.97 (t, 2H, J=7.2 Hz), 4.50 (d, 1H, J=6.0 Hz), 6.57 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.27 (s, 4H), 7.54 (t, 1H, J=6.0 Hz), 8.00 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.68 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 448 (M+H)⁺.

65 Compuesto 22: 1,3-Dipropil-8-(6-fenilamino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

ES 2 557 310 T3

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.55 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 3.86 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.01 (t, 2H, J=7.5 Hz), 6.93 (m, 2H), 7.29 (t, 2H, J=7.8 Hz), 7.68 (d, 2H, J=7.8 Hz), 8.19 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.87 (d, 1H, J=2.4 Hz), 9.45 (s, 1H).

5 MS: m/z 405 (M+H)⁺.

Compuesto 23: 1,3-Dipropil-8-(6-ciclopropilamino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

10 ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.44 (m, 2H), 0.72 (m, 2H), 0.87 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 3.85 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.5 Hz), 6.66 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.36 (d, 1H, J=2.7 Hz), 8.10 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.74 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 369 (M+H)⁺.

15 Compuesto 24: 1,3-Dipropil-8-[6-(6-piridilmetilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

20 ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.84 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.98 (t, 2H, J=7.2 Hz), 4.62 (d, 2H, J=6.0 Hz), 6.67 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.25 (m, 2H), 7.73 (m, 2HO), 8.04 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.7 Hz), 8.51 (d, 1H, J=4.8 Hz), 8.69 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 420 (M+H)⁺.

Compuesto 25: 1,3-Dipropil-8-(6-(4-metilpiperazino)-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

25 ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.87 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.38 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.59 (t, 4H, J=4.8 Hz), 3.85 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.00 (t, 2H, J=7.5 Hz), 6.93 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.15 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.81 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 412 (M+H)⁺.

30 Compuesto 26: 1,3-Dipropil-8-[6-(3-piridilmetilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

35 ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.87 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 3.84 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.98 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.56 (d, 2H, J=5.7 Hz), 6.63 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.33 (dd, 1H, J₁=4.5 Hz, J₂=7.8 Hz), 7.71 (m, 2H), 8.04 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.7 Hz), 8.43 (dd, 1H, J₁=1.8 Hz, J₂=4.5 Hz), 8.55 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.71 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 420 (M+H)⁺.

Compuesto 27: 1,3-Dipropil-8-[6-(2-metilbencilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

40 ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.87 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.85 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.2 Hz), 4.50 (d, 2H, J=5.4 Hz), 6.62 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.10-7.25 (m, 4H), 7.51 (t, 1H, J=5.4 Hz), 8.01 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.7 Hz), 8.72 (d, 1H, J=2.4 Hz).

45 MS: m/z 433 (M+H)⁺.

Compuesto 28: 1,3-Dipropil-8-[6-[2-(3,4-dimetoxifenil)etilamino]-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

50 ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.87 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.77 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.49 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.85 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.5 Hz), 6.55 (d, 1H, J=9.0 Hz), 6.74 (dd, 1H, J₁=1.8 Hz, J₂=8.4 Hz), 6.85 (m, 2H), 7.17 (t, 1H, J=5.4 Hz), 8.01 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.73 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 493 (M+H)⁺.

55 Compuesto 29: 1,3-Dipropil-8-[6-[(N-propilcarbamoil), metilamino]-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

60 ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 9H), 1.54 (m, 4H), 1.72 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.30 (d, 3H, J=5.4 Hz), 3.86 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.01 (t, 2H, J=7.5 Hz), 7.43 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.01 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.99 (d, 1H, J=2.4 Hz), 9.29 (t, 1H, 5.4 Hz).

MS: m/z 428 (M+H)⁺.

Compuesto 30: 1,3-Dipropil-8-[6-(3-pentilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

65 ¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 12H), 1.37-1.65 (m, 6H), 1.72 (m, 2H), 3.84 (m, 3H), 3.98 (t, 2H, J=7.2 Hz), 6.54 (d, 1H, J=8.7 Hz), 6.90 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.96 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.7 Hz), 8.67 (d, 1H, J=2.4 Hz).

ES 2 557 310 T3

MS: m/z 399 (M+H)⁺.

Compuesto 31: 1,3-Dipropil-8-[6-(2,2-difeniletilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.86 (m, 6H), 1.54 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.82-4.00 (m, 6H), 4.36 (t, 1H, J=7.5 Hz), 6.53 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.15-7.34 (m, 11H), 7.97 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.75 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 509 (M+H)⁺.

Compuesto 32: 1,3-Dipropil-8-[6-[2-(1-etilpirrolidinometilamino)]-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.04 (t, 2H, J=7.2 Hz), 1.50-1.86 (m, 8H), 2.12 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.84 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.5 Hz), 6.60 (d, 1H, J=9.0 Hz), 6.98 (br, 1H), 7.99 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.70 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 440 (M+H)⁺.

Compuesto 33: 1,3-Dipropil-8-[6-(3-metoxibencilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.87 (m, 6H), 1.54 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.85 (t, 2H, J=7.8 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.8 Hz), 4.51 (d, 2H, J=6.0 Hz), 6.61 (d, 1H, J=9.0 Hz), 6.70-6.91 (m, 3H), 7.22 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.64 (t, 1H, J=6.0 Hz), 8.02 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.71 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 449 (M+H)⁺.

Compuesto 34: 1,3-Dipropil-8-[6-[(N-fenilcarbamoil)metilamino]-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.86 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.02 (t, 2H, J=7.5 Hz), 7.04 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.32 (t, 2H, J=7.5 Hz), 7.48 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.60 (m, 3H), 8.47 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 9.12 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 462 (M+H)⁺.

Compuesto 35: 1,3-Dipropil-8-[6-(furfurilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 3.87 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.52 (d, 2H, J=5.7 Hz), 6.27 (d, 1H, J=3.0 Hz), 6.38 (m, 1H), 6.3 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.56 (m, 2H), 8.03 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.73 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 409 (M+H)⁺.

Compuesto 36: 1,3-Dipropil-8-[6-[2-(4-metoxifenil)etilamino]-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.77 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.47 (q, 2H, J=7.5 Hz), 3.71 (s, 3H), 3.85 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.2 Hz), 6.55 (d, 1H, J=9.0 Hz), 6.85 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.16 (d, 2H, J=8.4 Hz), 8.00 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.73 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 463 (M+H)⁺.

Compuesto 37: 1,3-Dipropil-8-[6-(2-metoxibencilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.86 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.87 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.98 (t, 2H, J=7.2 Hz), 4.48 (d, 2H, J=6.0 Hz), 6.62 (d, 1H, J=9.0 Hz), 6.87 (t, 1H, J=7.2 Hz), 6.98 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.20 (m, 2H), 7.46 (t, 1H, J=6.0 Hz), 8 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.70 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 449 (M+H)⁺.

Compuesto 38: 1,3-Dipropil-8-[6-(propilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 9H), 1.53 (m, 4H), 1.72 (m, 2H), 3.24 (q, 2H, J=6.3 Hz), 3.85 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.98 (t, 2H, J=7.5 Hz), 6.53 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.13 (t, 1H, J=5.7 Hz), 7.99 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.7 Hz), 8.70 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 371 (M+H)⁺.

Compuesto 39: 1,3-Dipropil-8-[6-(ciclopentilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.40-1.75 (m, 10H), 1.72 (m, 2H), 3.84 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.2 Hz), 4.17 (m, 1H), 6.52 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.10 (d, 1H, J=6.6 Hz), 7.99 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.7 Hz), 8.70 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 397 (M+H)⁺.

Compuesto 40: 1,3-Dipropil-8-[6-(ciclohexilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.13-1.91 (m, 14H), 1.72 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.84 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.98 (t, 2H, J=7.5 Hz), 6.52 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.00 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.97 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.69 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 411 (M+H)⁺.

Compuesto 41: 1,3-Dipropil-7-etil-8-(6-cloro-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.33 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.59 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 3.87 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.5 Hz), 7.74 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.19 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.4 Hz), 8.74 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 376 (M+H)⁺.

Compuesto 42: 1,3-Dipropil-7-(3-fluoropropil-8-(6-cloro-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 3.89 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.98 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.29 (t, 1H, J=5.4 Hz), 4.43 (m, 3H), 7.75 (dd, 1H, J₁=0.6 Hz, J₂=8.4 Hz), 8.19 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.4 Hz), 8.74 (dd, 1H, J₁=0.6 Hz, J₂=2.4 Hz).

MS: m/z 408 (M+H)⁺.

Compuesto 43: 1,3-Dipropil-7-metil-8-(6-cloro-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.87 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.86 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.01 (s, 3H), 7.74 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.26 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.4 Hz), 8.82 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 362 (M+H)⁺.

Compuesto 44: 1,3-Dipropil-7-(2-bromoetil)-8-(6-cloro-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.59 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.99 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.66 (t, 2H, J=6.0 Hz), 7.76 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.21 (dd, 1H, J₁=2.7 Hz, J₂=8.1 Hz), 8.76 (d, 1H, J=2.7 Hz).

MS: m/z 456 (M+H)⁺.

Compuesto 45: 1,3-Dipropil-8-[6-(2-tiofenometilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.85 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.70 (d, 2H, J=6.0 Hz), 6.60 (d, 1H, J=8.7 Hz), 6.94-7.03 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H, J₁=1.5 Hz, J₂=5.1 Hz), 7.70 (t, 1H, J=6.0 Hz), 8.04 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.7 Hz), 8.75 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 425 (M+H)⁺.

Compuesto 46: 1,3-Dipropil-8-[6-[(N-(4-metoxifenilcarbamoil)metilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.89 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.87 (t, 2H, J=7.2 Hz), 4.02 (t, 2H, J=7.2 Hz), 6.89 (dd, 2H, J=6.9 Hz), 7.48 (m, 3H), 8.47 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 9.11 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 492 (M+H)⁺.

Compuesto 47: 1,3-Dipropil-8-[6-[N-nicotinoilmetilamino]-3-piridil]xantina

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.87 (m, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.86 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.2 Hz), 7.35 (dd, 1H, J₁=7.8 Hz, J₂=7.8 Hz), 7.41 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.71 (dt, 1H, J₁=1.5 Hz, J₂=8.4 Hz), 8.32 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.4 Hz), 8.46 (d, 1H, J=2.1), 8.54 (dd, 1H, J₁=2.1 Hz, J₂=4.8 Hz), 8.98 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 448 (M+H)⁺.

Compuesto 48: 1,3-Dipropil-8-[6-[(N-(4-fluorofenilcarbamoil) metilamino]-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.88 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.03 (t, 2H, J=7.5 Hz), 7.15 (t, 2H, J=8.7 Hz), 7.49 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.62 (m, 2H), 8.47 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 9.12 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 480 (M+H)⁺.

Compuesto 49: 1,3-Dipropil-8-[6-[N-isonicotinoilmetilamino]-3-piridil)xantina

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.85 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.5 Hz), 7.26 (d, 2H, J=5.4 Hz), 7.46 (d, 1H, J=8.7 Hz), 8.34 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.7 Hz), 8.54 (d, 2H, J=5.4 Hz), 8.96 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 448 (M+H)⁺.

Compuesto 50: 1,3-Dipropil-8-[6-[N-metoxicarbonilmetilamino]-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

MS: m/z 401 (M+H)⁺.

Compuesto 51: 1,3-Dipropil-8-[6-[N-fenilcarbamoil,N-(2-fenilcarbamoiloietil)amino]-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 3.87 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.03 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.34 (m, 4H), 6.92-7.57 (m, 11H), 8.44 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.7 Hz), 9.12 (d, 1H, J=2.4 Hz), 9.58 (s (br), 1H).

MS: m/z 611 (M+H)⁺.

Compuesto 52: 1,3-Dipropil-8-{6-[4-(N-fenilcarbamoil)]piperazino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 3.86 (t, 2H, J=7.2 Hz), 4.01 (t, 2H, J=7.2 Hz), 6.93 (t, 1H, J=7.8 Hz), 6.99 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.23 (t, 2H, J=7.8 Hz), 7.46 (d, 2H, J=7.8 Hz), 8.19 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.61 (s, 1H), 8.85 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 517 (M+H)⁺.

Compuesto 53: 1,3-Dipropil-8-{6-[4-(N-isonicotinoil)]piperazino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.86 (t, 2H, J=7.2 Hz), 4.00 (t, 2H, J=7.2 Hz), 6.96 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.44 (d, 2H, J=5.1 Hz), 8.19 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.69 (d, 2H, J=5.1 Hz), 8.84 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 503 (M+H)⁺.

Compuesto 54: 1-propil-3-(4-metoxifenil) etil-8-(6-cloro-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.84 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.53 (m, 2H), 2.93 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.83 (t, 2H, J=7.2 Hz), 4.20 (t, 2H, J=7.2 Hz), 6.81 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.12 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.68 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.44 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.4 Hz), 8.98 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 440 (M+H)⁺.

Compuesto 55: 1-Propil-3-(metoxifeniletil)-8-(6-piperazino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.84 (m, 3H), 1.52 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.77 (m, 4H), 2.94 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.51 (m, 4H), 3.69 (s, 1H), 3.83 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.20 (t, 2H, J=7.5 Hz), 6.83 (d, 2H, J=8.4 Hz), 6.89 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.14 (d, 2H, J=8.4 Hz), 8.14 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.82 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 490 (M+H)⁺.

Compuesto 56: 1,3-Dipropil-8-[6-(4-piridilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.87 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 3.87 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.03 (t, 2H, J=7.5 Hz), 6.30

ES 2 557 310 T3

(d, 2H, J=7.8 Hz), 7.94 (d, 1H, J=8.7 Hz), 8.53 (d, 1H, J=7.8 Hz), 8.60 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.7 Hz), 9.17 (d, 1H, J=2.4 Hz).

MS: m/z 407 (M+H)⁺.

5

Compuesto 57: 1,3-Dipropil-8-{6-[4-(N-nicotinoil)]piperazino-3-piridil}xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.88 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 3.46-3.83 (m, 8H), 3.88 (t, 2H, J=7.5 Hz), 4.00 (t, 2H, J=7.5 Hz), 6.96 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.50 (dd, 1H, J₁=7.8 Hz, J₂=7.8 Hz), 7.89 (d, J=7.5 Hz), 8.19 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.66 (m, 2H), 8.84 (d, 1H, J=2.4 Hz).

10

MS: m/z 503 (M+H)⁺.

Compuesto 58: 1,3-Dipropil-8-[6-(hexahidro-1,4-diazaepin-1-il)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

15

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 0.87 (m, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 2.66 (t, 2H, J=5.4 Hz), 2.86 (t, 2H, J=5.4 Hz), 3.68 (m, 4H), 3.85 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.99 (t, 2H, J=7.5 Hz), 6.72 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.10 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=9.0 Hz), 8.77 (d, 1H, J=2.4 Hz).

20

MS: m/z 412 (M+H)⁺.

Compuesto 59: 1,3-Dietil-8-(6-cloro-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

¹H NMR (DMSO, d₆): δ 1.14 (t, 3H, J=6.9 Hz), 1.26 (t, 3H, J=6.9 Hz), 3.94 (q, 2H, J=6.9 Hz), 4.09 (q, 2H, J=6.9 Hz), 7.68 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.46 (dd, 1H, J₁=2.4 Hz, J₂=8.4 Hz), 9.07 (d, 1H, J=2.4 Hz).

25

MS: m/z 320 (M+H)⁺.

Compuesto 60: 1,3-Dietil-8-(6-piperazino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

30

MS: m/z 370 (M+H)⁺.

Compuesto 61: 1,3-Dietil-8-[6-[(N-fenilcarbamoil)metilamino]-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)

35

MS: m/z 434 (M+H)⁺.

Compuesto 62: 1,3-Dietil-8-[6-[N-nicotinoiletilamino]-3-piridil]xantina

MS: m/z 434 (M+H)⁺.

40

Compuesto 63: 1,3-Dietil-8-(6-metilamino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

MS: m/z 315 (M+H)⁺.

45

Compuesto 64: 1,3-Dietil-8-[6-[N-nicotinoilmetilamino]-3-piridil]xantina

MS: m/z 420 (M+H)⁺.

Compuesto 65: 1,3-Dietil-8-[6-[N-nicotinoilciclopropilamino]-3-piridil]xantina

50

MS: m/z 446 (M+H)⁺.

Compuesto 66: 1,3-Diciclopropilmetil-8-(6-metilaminopiridin-3-il)xantina (Compuesto comparativo)

55

MS: m/z 367 (M+H)⁺.

Compuesto 67: 1-Propargil-3-metil-8-(6-metilamino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)

MS: m/z 311 (M+H)⁺.

60

Compuesto 68: 8-[6-(2,5-diaza-biciclo [2.2.2] octa-2-il)-piridin-3-il]-1,3-dipropil-3,7-dihidro-purina-2,6-diona (Compuesto comparativo)

MS: m/z 410 (M+H)⁺.

65

Compuesto 69: 1,3-Diciclopropilmetil-8-[6-[N-nicotinoilmetilamino]-3-piridil]xantina

ES 2 557 310 T3

- MS: m/z 472 (M+H)⁺.
- 5 Compuesto 70: 1,3-Dicilopropilmetil-8-[6-[N-nicotinoiletilamino]-3-piridil]xantina
- MS: m/z 486 (M+H)⁺.
- Compuesto 71: 1,3-Dialil-8-(6-metilamino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
- 10 MS: m/z 339 (M+H)⁺.
- Compuesto 72: 1-Ciclopropilmetil-3-etil-8-(6-metilaminopiridin-3-il)xantina (Compuesto comparativo)
- MS: m/z 342 (M+H)⁺.
- 15 Compuesto 73: 1,3-Dietil-8-[6-(2-piridilmetilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)
- MS: m/z 392 (M+H)⁺.
- 20 Compuesto 74: 1,3-Dietil-8-[6-(3-piridilmetilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)
- MS: m/z 392 (M+H)⁺.
- Compuesto 75: 1,3-Dietil-8-[6-(3-metoxibencilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)
- 25 MS: m/z 421 (M+H)⁺.
- Compuesto 76: 1,3-Dipropil-8-[6-[2-(3-piridil)-etilamino]-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)
- 30 MS: m/z 434 (M+H)⁺.
- Compuesto 77: 1,3-Dietil-8-[6-[2-(3-piridil)-etilamino]-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)
- MS: m/z 406 (M+H)⁺.
- 35 Compuesto 78: 1,3-Dipropil-8-[6-[2-(2-piridil)-etilamino]-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)
- MS: m/z 434 (M+H)⁺.
- 40 Compuesto 79: 1,3-Dietil-8-[6-[2-(2-piridil)-etilamino]-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)
- MS: m/z 406 (M+H)⁺.
- Compuesto 80: 1,3-Dietil-8-(6-pirrolidinilpirid-3-il)xantina (Compuesto comparativo)
- 45 MS: m/z 355 (M+H)⁺.
- Compuesto 81: 1,3-Dietil-8-[6-[2-(1-pirrolidinil)-etilamino]-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)
- 50 MS: m/z 398 (M+H)⁺.
- Compuesto 82: 1,3-Dipropil-8-(6-(2-metoxietil)amino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
- MS: m/z 387 (M+H)⁺.
- 55 Compuesto 83: 1,3-Dipropil-8-(6-(2-acetilaminoetil)amino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
- MS: m/z 414 (M+H)⁺.
- 60 Compuesto 84: 1,3-Dietil-8-(6-bromo-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
- MS: m/z 364 (M+H)⁺.
- Compuesto 85: 1,3-Dipropil-8-[6-[4-(2-piridil)-piperazino]-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)
- 65 MS: m/z 475 (M+H)⁺.

- Compuesto 86: 1,3-Dietil-8-{6-[4-(2-piridil)-piperazino]-3-piridil}xantina (Compuesto comparativo)
 5 MS: m/z 447 (M+H)⁺.
- Compuesto 87: 1,3-Dietil-8-[6-(trans-2,5-dimetilpiperazino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)
 MS: m/z 398 (M+H)⁺.
- 10 Compuesto 88: 1,3-Dipropil-8-{6-[4-(2-pirimidinil)-piperazino]-3-piridil}xantina (Compuesto comparativo)
 MS: m/z 476 (M+H)⁺.
- 15 Compuesto 89: 1,3-Dietil-8-{6-[4-(2-pirimidinil)-piperazino]-3-piridil}xantina (Compuesto comparativo)
 MS: m/z 448 (M+H)⁺.
- Compuesto 90: 1,3-Dietil-8-(6-(2-metoxietil)amino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
 20 MS: m/z 359 (M+H)⁺.
- Compuesto 91: 1-Propargil, 3-metil-8-(6-Bromo-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
 MS: m/z 360 (M+H)⁺.
- 25 Compuesto 92: 1,3-Dietil-8-[6-[N-nicotinoil,N-(2-metoxietil)amino]-3-piridil]xantina
 MS: m/z 464 (M+H)⁺.
- 30 Compuesto 93: 1-Propargil, 3-metil-8-(6-(2-metoxietil)-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
 MS: m/z 355 (M+H)⁺.
- 35 Compuesto 94: 1,3-Dietil-8-[6-[N-isonicotinoil,N-(2-metoxietil)amino]-3-piridil]xantina
 MS: m/z 464 (M+H)⁺.
- Compuesto 95: 1-(5-(1,3-Dietil-2,3,6,7-tetrahidro-2,6-dioxo-1H-purin-8-il) piridin-2-il)-1-(2-metoxietil)-3-(piridina-4-il)
 40 urea (Compuesto comparativo)
 MS: m/z 479 (M+H)⁺.
- Compuesto 96: 1,3-Dimetil-8-(6-bromo-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
 45 MS: m/z 460 (M+H)⁺.
- Compuesto 97: 1,3-Dimetil-8-(6-metilamino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
 MS: m/z 287 (M+H)⁺.
- 50 Compuesto 98: 1,3-Dimetil-8-[6-[N-nicotinoilmetilamino]-3-piridil]xantina
 MS: m/z 392 (M+H)⁺.
- 55 Compuesto 99: 1,3-Dipropil-8-[6-[N-nicotinoil,N-(2-metoxietil)amino]-3-piridil]xantina
 MS: m/z 492 (M+H)⁺.
- 60 Compuesto 100: 1-Propargil, 3-metil-8-[6-[N-nicotinoil,N-(2-metoxietil)amino]-3-piridil]xantina
 MS: m/z 359 (M+H)⁺.
- 65 Compuesto 101: 1-Propargil, 3-metil-8-[6-[N-nicotinoilmetilamino]-3-piridil]xantina
 MS: m/z 416 (M+H)⁺.

ES 2 557 310 T3

- Compuesto 102: 1,3-Dipropil-8-(2,6-dicloro-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
MS: m/z 382 (M+H)⁺.
- 5 Compuesto 103: 1,3-Dipropil-8-(2,6-dimetilamino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
MS: m/z 372 (M+H)⁺.
- 10 Compuesto 104: 1,3-Dipropil-8-(2,6-di (2-metoxietil)-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
MS: m/z 460 (M+H)⁺.
- 15 Compuesto 105: 1,3-Dipropil-8-[2,6-di [N-nicotinoilmetilamino]-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
MS: m/z 582 (M+H)⁺.
- 20 Compuesto 106: 1,3-Dipropil-8-[2,6-di [N-nicotinoil,N-metoxietil]-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
MS: m/z 670 (M+H)⁺.
- 25 Compuesto 107: 1,3-Dietil-8-[6-[N- (2-pirazinacarbonil) metilamino]-3-piridil)xantina
MS: m/z 421 (M+H)⁺.
- 30 Compuesto 108: 1,3-Dietil-8-[6-[N-(isoxazol-5-carbonil) metilamino]-3-piridil)xantina
MS: m/z 410 (M+H)⁺.
- 35 Compuesto 109: 1,3-Dipropil-8-[6-[N-(2-pirazinacarbonil)metilamino]-3-piridil)xantina
MS: m/z 449 (M+H)⁺.
- Compuesto 110: 1,3-Dipropil-8-[6-[N-(isoxazol-5-carbonil)metilamino]-3-piridil)xantina
MS: m/z 438 (M+H)⁺.
- 40 Compuesto 111: 1,3-Dipropil-8-[6-[N-(5-metilisoxazol-3-il-3-carbonil)metilamino]-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
MS: m/z 452 (M+H)⁺.
- 45 Compuesto 112: 1,3-Dipropil-8-[6-[N-(2-cloro-6-metoxipiridinil-4-carbonil),N-metilamino]-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
MS: m/z 512 (M+H)⁺.
- 50 Compuesto 113: 1,3-Dipropil-8-[6-[N-(Isonicotinoil N-óxido),N-metilamino]-3-piridil)xantina
MS: m/z 464 (M+H)⁺.
- 55 Compuesto 114: 1-propil-3- (4-metoxifenil)etil-8-(6-metilamino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
MS: m/z 435 (M+H)⁺.
- 60 Compuesto 115: 1,3-Dietil-8-[6-[N-(isonicotinoil N-óxido),N-metilamino]-3-piridil)xantina
MS: m/z 436 (M+H)⁺.
- 65 Compuesto 116: 1,3-Dialil-8-(6-cloro-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
MS: m/z 344 (M+H)⁺.
- Compuesto 117: 1-propil-3-(4-metoxifenil)etil-8-[6-(N-nicotinoilmetilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)
MS: m/z 540 (M+H)⁺.

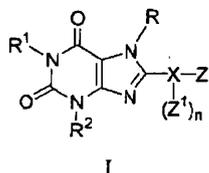
- Compuesto 118: 1-propil-3-(4-metoxifenil)etil-8-[6-(N-(6-cloronicotinoil)metilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)
 MS: m/z 574 (M+H)⁺.
- 5
- Compuesto 119: 1,3-dialil-8-[6-(N-nicotinoilmetilamino)-3-piridil]xantina
 MS: m/z 444 (M+H)⁺.
- 10
- Compuesto 120: 1,3-dialil-8-[6-(N-(6-cloronicotinoil) metilamino)-3-piridil]xantina
 MS: m/z 478 (M+H)⁺.
- 15
- Compuesto 121: 1,3-dipropil-8-[6-(N-[6-(trifluorometil)_nicotinoil]metilamino)-3-piridil]xantina
 MS: m/z 516 (M+H)⁺.
- Compuesto 122: 1,3-dietil-8-[6-(2-hidroxi-5-metil)benzaldehído hidrazono]-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)
 MS: m/z 434 (M+H)⁺.
- 20
- Compuesto 123: 1-Ciclopropil-3-propil-8-[6-(N-[6-(trifluorometil)_nicotinoil]metilamino)-3-piridil]xantina
 MS: m/z 446.
- 25
- Compuesto 124: 1,3-dietil-8-[6-(bromopiridina-3-carbaldehídehidrazono)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)
 MS: m/z 483 (M+H)⁺.
- 30
- Compuesto 125: 1-Ciclopropil-3-etil-8-(6-metilamino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
 MS: m/z 327 (M+H)⁺.
- 35
- Compuesto 126: 1-Ciclopropil-3-propil-8-(6-metilamino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
 MS: m/z 341 (M+H)⁺.
- Compuesto 127: 1-Propil-3-ciclopropil-8-(6-metilamino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
 MS: m/z 341 (M+H)⁺.
- 40
- Compuesto 128: 1-Ciclopropil-3-propil-8-(6-(2-metoxietil)amino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
 MS: m/z 385 (M+H)⁺.
- 45
- Compuesto 129: 1-Ciclopropil-3-propil-8-[6-[N-nicotinoilmetilamino]-3-piridil]xantina
 MS: m/z 446 (M+H)⁺.
- 50
- Compuesto 130: 1,3-Dietil-8-[6-(N-(6-cloronicotinoil) metilamino) -3-piridil]xantina
 MS: m/z 454 (M+H)⁺.
- 55
- Compuesto 131: 1,3-Dipropil-8-(2-cloro-6-metoxietilamino-4-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
 MS: m/z 421 (M+H)⁺.
- Compuesto 132: 1,3-Dipropil-8-(2-cloro-6-metilamino-4-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
 MS: m/z 377 (M+H)⁺.
- 60
- Compuesto 133: 1,3-Dipropil-8-[2-[N-nicotinoil,N-(2-metoxietil)amino]-6-cloro-4-piridil]xantina (Compuesto comparativo)
 MS: m/z 527 (M+H)⁺.
- 65

ES 2 557 310 T3

- Compuesto 134: 1,3-Dipropil-8-[2-[N-nicotinoil,N-metilamino]-6-cloro-4-piridil]xantina (Compuesto comparativo)
MS: m/z 482 (M+H)⁺.
- 5 Compuesto 135: 1-Ciclopropil-3-propil-8-[6-[N-(6-cloronicotinoil)metilamino]-3-piridil]xantina
MS: m/z 480 (M+H)⁺.
- 10 Compuesto 136: 1-Etil-3-ciclopropil-8-(6-metilamino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
MS: m/z 327 (M+H)⁺.
- 15 Compuesto 137: 1-Etil-3-ciclopropil-8-(6-(2-metoxietil)amino-3-piridil)xantina (Compuesto comparativo)
MS: m/z 371 (M+H)⁺.
- 20 Compuesto 138: 1,3-Dietil-8-[6-hidrazino-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)
MS: m/z 316 (M+H)⁺.
- 25 Compuesto 139: 1,3-Dietil-8-[6-(ciclopropilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)
MS: m/z 341 (M+H)⁺.
- 30 Compuesto 140: 1,3-Dietil-8-[6-(ciclopropilmetilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)
MS: m/z 355 (M+H)⁺.
- 35 Compuesto 141: N⁻[5-(1,3-dietil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)-piridin-2-il]-hidrazida (Compuesto comparativo)
MS: m/z 421 (M+H)⁺.
- 40 Compuesto 142: N-[5-(1,3-dietil-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)-piridin-2-il]-N'-(piridina-3-carbonil)-hidrazida (Compuesto comparativo)
MS: m/z 526 (M+H)⁺.
- 45 Compuesto 143: 1,3-Dietil-8-[6-(etilamino)-3-piridil]xantina (Compuesto comparativo)
MS: m/z 329 (M+H)⁺.
- 50 Compuesto 144: 1,3-Dietil-8-[6-[N-nicotinoilciclopropilmetilamino]-3-piridil]xantina
MS: m/z 460 (M+H)⁺.
- Compuesto 145: 1-Ciclopropilmetil-3-etil-8-[6-[N-(6-cloronicotinoil)metilamino]-3-piridil]xantina
MS: m/z 480 (M+H)⁺.

REIVINDICACIONES

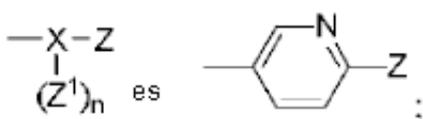
1. Un compuesto de formula I:



5 donde:

R es hidrógeno, metilo o etilo;

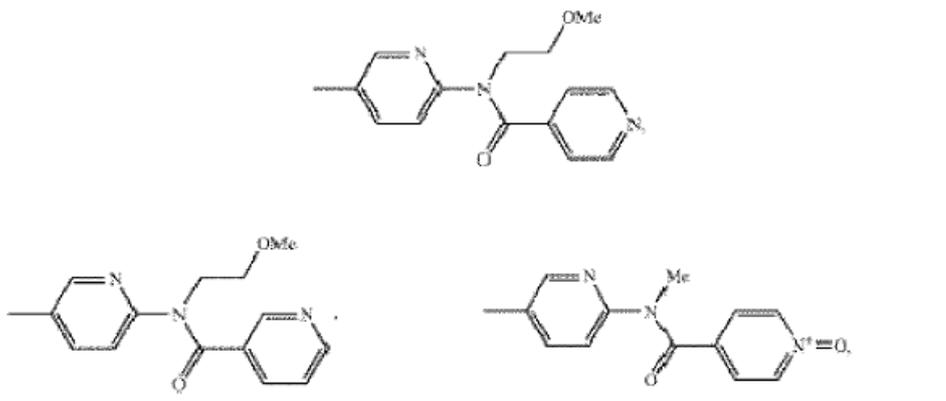
10 R¹ y R² son independientemente metilo, etilo, alilo, propargilo, i-propilo, n-propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, o n-butilo;



15 Z es -NR⁴R⁵;

R⁴ es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo y R⁵ es -C(O)R⁶, donde R⁶ es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, ciano, nitro, halo (C₁-C₈) alquilo, -C(O)R^a, -COOR^a, y -C(O)NR^bR^c, y donde R^a, R^b y R^c son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo;

20 o donde -X(Z¹)_n-Z se selecciona del grupo que consiste en



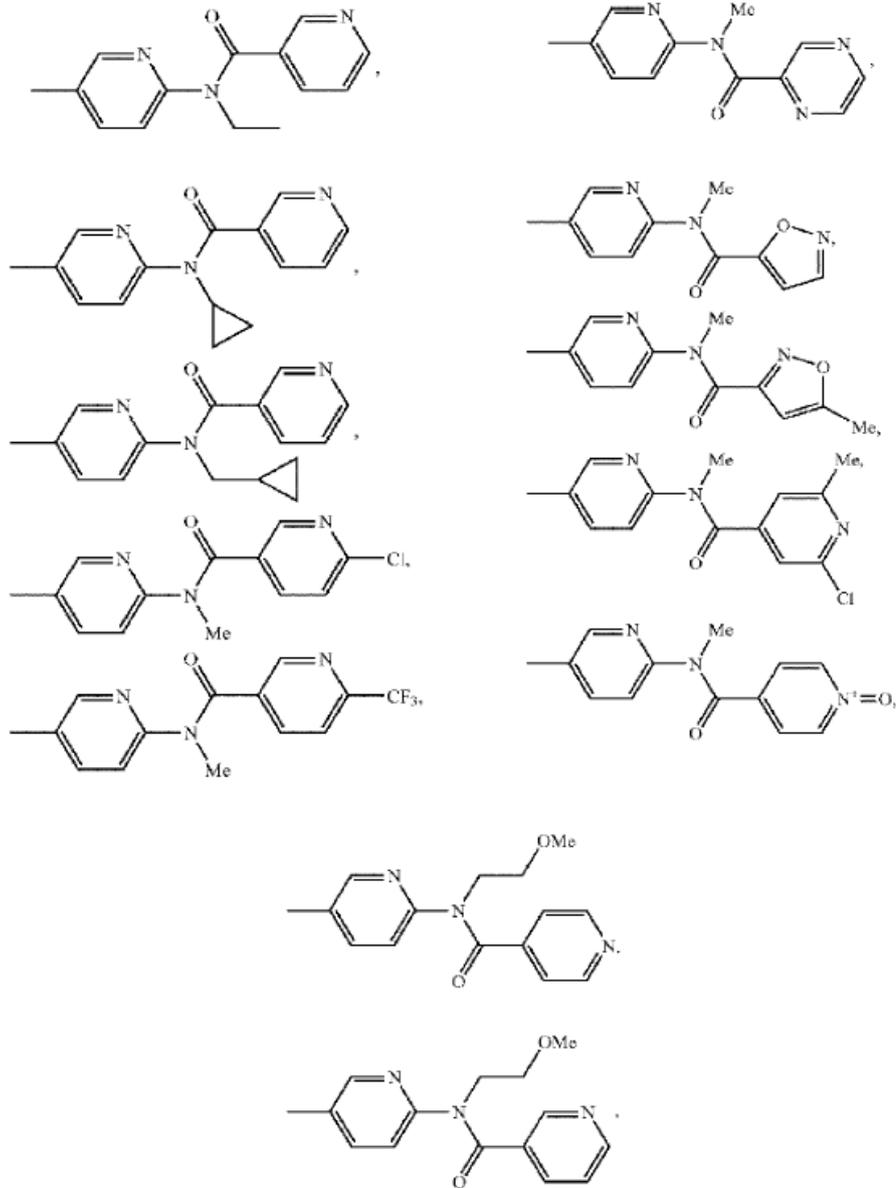
25 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde -X(Z¹)_n-Z se selecciona del grupo que consiste en:



30 3. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ y R² son n-propilo y R es hidrógeno.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde -X(Z¹)_n-Z se selecciona del grupo que consiste en:



- 5
5. Una composición farmacéutica que comprende:
- (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1; y
- (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10
6. El compuesto de la reivindicación 1, para uso en un método para el tratamiento o prevención de una condición o síntoma patológicos.
7. Un compuesto de la reivindicación 1, para uso en el tratamiento o prevención de asma, alergias, enfermedades alérgicas o una enfermedad autoinmune en un mamífero.
- 15
8. Un compuesto de la reivindicación 1, para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades diarreas, resistencia a insulina, diabetes, cáncer, daños por isquemia/reperfusión, degranulación de mastocitos asociada a daños por isquemia/reperfusión, paro cardíaco, retinopatía diabética o retinopatía hiperbárica inducida por oxígeno.