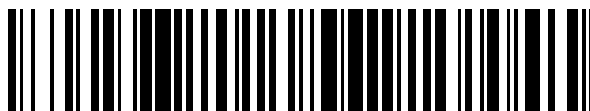


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 828**

51 Int. Cl.:

C07D 473/34 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2009 E 09728154 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014 EP 2260038**

54 Título: **Derivados de purina como agonistas selectivos de los receptores A₃ de adenosina**

30 Prioridad:

31.03.2008 US 40985

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

20.03.2015

73 Titular/es:

**THE UNITED STATES OF AMERICA, AS
REPRESENTED BY THE SECRETARY,
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN
SERVICES (100.0%)**

**Office of Technology Transfer National Institutes
of Health 6011 Executive Boulevard Suite 325
MSC 7660
Bethesda, Maryland 20892-7660, US**

72 Inventor/es:

**JACOBSON, KENNETH A. y
MELMAN, ARTEM**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 531 828 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de purina como agonistas selectivos de los receptores A₃ de adenosina

Antecedentes de la invención

La adenosina extracelular actúa como un modulador local en cuatro subtipos de receptores de adenosina, concretamente, A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃, que están implicados en numerosos procesos fisiológicos y patofisiológicos. Fredholm et al., Pharmacol. Rev. 2001; 53: 527-52. Por ejemplo, la adenosina atenúa los efectos de la isquemia en el corazón y en el cerebro. Actuando a través del receptor de adenosina A_{2A}, reprime la inflamación prolongada; Ohta et al., Nature 2001; 414: 916-920; y causa vasodilatación e inhibe la agregación de las plaquetas, aumentando de este modo la cantidad de oxígeno disponible para un órgano en estrés. Los agonistas de adenosina selectivos de los receptores de adenosina A₃ son de interés como agentes cerebroprotectores, cardioprotectores, y agentes anticáncer, von Lubitz et al., Eur. J. Pharmacol., 1994, 263: 59-67; Liu et al., Cardiovasc Res., 1994, 28: 1057-61; Strickler et al., J. Clin. Invest., 1996, 98: 1773-9; Fishman et al., Oncogene, 2004, 23: 2465-71.

La utilidad potencial de los agentes selectivos de A₁ y A₂ en aplicaciones terapéuticas se ha visto limitada por los efectos secundarios que los acompañan, dada la naturaleza ubicua de los receptores A₁ y A₂. La distribución del receptor de adenosina A₃, por contraste, es bastante limitada, encontrándose principalmente en el sistema nervioso central, cerebro, testículos, y sistema inmunitario, donde parece que está implicado en la modulación de la liberación desde las células cebadas de mediadores de la reacción de hipersensibilidad inmediata (Ramkumar et al., J. Biol. Chem., 268, 16887-16890 (1993)). La distribución limitada del receptor de adenosina A₃ proporciona una base para predecir que los compuestos selectivos de A₃ pueden ser más útiles que los compuestos selectivos de A₁ y A₂ como agentes terapéuticos potenciales.

Tchilibon, S., et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 1745-1758 describen ciertos nucleósidos de adenina disustituida con (N)-metanocarba-2,N⁶ como agonistas de los receptores de adenosina A₃ muy potentes y selectivos. El documento WO 2006/031505 A1 describe ciertos derivados de purina como agonistas de los receptores de adenosina A₃ y A₁.

Por consiguiente, hay un gran interés por encontrar agonistas de los receptores de adenosina A₃, como se demuestra por la actividad de obtención de patentes en esta área; véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos 5.773.423 y 5.688.774; y la solicitud de patente de Estados Unidos publicada N° 2003/0216412 A1. Por lo tanto, existe el deseo de agonistas de los receptores de adenosina A₃, especialmente aquellos que son selectivos del receptor de adenosina A₃ en comparación con los receptores de adenosina A₁ y A₂.

Breve resumen de la invención

La invención proporciona agonistas selectivos de A₃, particularmente nucleósidos de N-metanocarba-adenina, por ejemplo, con sustituyentes seleccionados en las posiciones 2, N⁶, 2', 3', 4', y/o 5', composiciones farmacéuticas que comprenden dichos nucleósidos, y métodos de uso de los mismos, por ejemplo, en un método para activar selectivamente un receptor de adenosina A₃ de un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un nucleósido de la invención. Los compuestos de la invención presentan selectividades similares como agonistas del receptor A₃ frente al receptor A₁ que son independientes de la especie.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

La Figura 1 representa un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 3 y 4 de acuerdo con una realización de la invención. Reactivos y condiciones: (a) 3-clorobencilamina; (b) MeNH₂, EtOH; (c) Me₃SiC≡CH, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, DMF, Et₃N; (d) TFA, MeOH, H₂O; (e) n-Bu₄NF, THF.

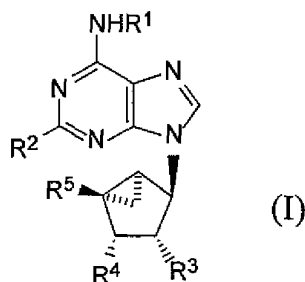
La Figura 2 representa un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 26, 10, y 11 de acuerdo con una realización de la invención. Reactivos y condiciones: (f) 3-yodobencilamina; (g) MeNH₂, EtOH; (h) HC≡C(CH₂)₃COOCH₃, CuI, DMF, Et₃N; (i) TFA, MeOH, H₂O; (j) H₂NCH₂CH₂NH₂; (k) Ac₂O.

La Figura 3 representa un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 37 a 41 de acuerdo con una realización de la invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa en el concepto de que los análogos de adenosina que tienen un anillo constrictor y que tienen opcionalmente sustituyentes lipófilos grandes en las posiciones C-2 y/o N⁶ deberían presentar una alta selectividad como agonistas del receptor de adenosina A₃ frente a los receptores de adenosina A₁ y A_{2A} tanto para los receptores de adenosina humanos como de ratón y/o de rata.

Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I):



en la que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₆, dicalquilo C₃-C₈-alquilo C₁-C₆, bicicloalquil C₇-C₁₂-alquilo C₁-C₆, tricicloalquil C₇-C₁₄-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₄, aril C₆-C₁₄-alquilo C₁-C₆, diaril C₆-C₁₄-alquilo C₁-C₆, aril C₆-C₁₄-alcoxi C₁-C₆, heterociclil-alquilo C₁-C₆, heterociclilo, 4-[[[4-[[[(2-amino-alquil C₁-C₆)amino]-carbonil]-alquil C₁-C₆]anilino]carbonil]alquil C₁-C₆]arilo C₆-C₁₄, y aril C₆-C₁₄-cicloalquilo C₃-C₈, en donde la porción arilo o heterociclilo de R¹ está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, amino, hidroxilo, carboxi, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo C₆-C₁₄, hidroxi-alquilo C₁-C₆, hidroxi-alqueno C₂-C₆, hidroxi-alquino C₂-C₆, carboxi-alquilo C₁-C₆, carboxi-alqueno C₂-C₆, carboxi-alquino C₂-C₆, aminocarbonil-alquilo C₁-C₆, aminocarbonil-alqueno C₂-C₆, aminocarbonil-alquino C₂-C₆, y cualquier combinación de los mismos; y la porción alquilo o cicloalquilo de R¹ está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, amino, alquilo, alcoxi, arilo, hidroxialquilo, hidroxialqueno, hidroxialquino, aminocarbonilalcoxi, y arilalcoxi, y cualquier combinación de los mismos;

R² se selecciona del grupo que consiste en yodo, alquilo C₁-C₂₀, cicloalquil C₇-C₁₂-alquilo C₁-C₂₀, bicicloalquil C₇-C₁₂-alquilo C₁-C₂₀, bicicloalqueno C₇-C₁₂-alquilo C₁-C₂₀, aril C₆-C₁₄-alquilo C₁-C₂₀, alqueno C₂-C₂₀, cicloalquil C₇-C₁₂-alqueno C₂-C₂₀, bicicloalquil C₇-C₁₂-alqueno C₂-C₂₀, bicicloalqueno C₇-C₁₂-alqueno C₂-C₂₀, aril C₆-C₁₄-alqueno C₂-C₂₀, alquino C₂-C₂₀, alquil C₁-C₂₀-alquino C₂-C₂₀, cicloalquil C₇-C₁₂-alquino C₂-C₂₀, bicicloalquil C₇-C₁₂-alquino C₂-C₂₀, bicicloalqueno C₇-C₁₂-alquino C₂-C₂₀, aril C₆-C₁₄-alquino C₂-C₂₀, y la porción alquilo, cicloalquilo, o arilo de R² está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, azufre, carboxi, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, trialkilsililo, y cualquier combinación de los mismos; o R² se selecciona del grupo que consiste en amino (alquilamino)_n alquilaminocarbonilo en donde n es 1 a 6, aminoalquilcarbonilaminoalquilaminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo cuyo extremo amino está unido a una etiqueta, amino (alquilamino)_n alquilaminocarbonilo en donde n es 1 a 6 cuyo extremo amino está unido a una etiqueta, y aminoalquilcarbonilaminoalquilaminocarbonilo cuyo extremo amino está unido a una etiqueta;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino, tiol, ureido, alquil C₁-C₆ carbonilamino, hidroxi-alquilo C₁-C₆, e hidrazinilo; y

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, di(alquil C₁-C₃)aminocarbonilo, alquiltio C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, hidrazinilo, amino-alquilo C₁-C₃, hidroxi-alquilo C₁-C₃, cicloalquilamino C₃-C₆, hidroxilamino, y alqueno C₂-C₃; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la condición de que cuando R² es yodo, R³ y R⁴ son hidroxilo, y R⁵ es metilaminocarbonilo, R¹ no es 3-clorobencilo.

El término "arilo" se refiere a restos aromáticos tales como fenilo, naftilo, antraceno, y bifenilo. El término "heterociclilo" se refiere a anillos de 3-7 miembros que pueden ser saturados o insaturados, que comprenden carbono y uno o más heteroátomos tales como O, N, y S, y opcionalmente hidrógeno; opcionalmente en combinación con uno o más anillos aromáticos. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen piridilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazinilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, pirrolidinilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo, tetrahidrotiofenilo, purinilo, pirimidinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, oxazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, benzoxazolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, quinolinilo, e isoquinolinilo.

Los grupos alquilo, alcoxi, y alquilamino pueden ser lineales o ramificados. Cuando un grupo arilo está sustituido con un sustituyente, p. ej., halo, amino, alquilo, hidroxilo, alcoxi, y otros, el hidrógeno del anillo aromático está reemplazado con el sustituyente y esto puede tener lugar en cualquiera de los hidrógenos disponibles, p. ej., en las posiciones 2, 3, 4, 5, y/o 6 ya que la posición 1 es el punto de unión del grupo arilo en el compuesto de la presente invención.

El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo. Los ejemplos de bicicloalquilo incluyen norbornilo, s-endonorbomilo, carbametilciclopentilo, y biciclohexilo. Un ejemplo de un tricicloalquilo es adamantilo.

Cuando un grupo está sustituido con azufre, un átomo de hidrógeno del grupo está reemplazado con un átomo de azufre o con un átomo de azufre oxidado. El átomo de azufre puede estar monosustituido con un grupo alquilo o arilo para formar un grupo tiol, o puede estar disustituido con grupos alquilo y/o arilo para formar un grupo tioéter. Cuando el átomo de azufre está oxidado, el átomo de azufre oxidado es una parte de un grupo sulfoxido o de un grupo sulfona.

En una realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , aril C_6-C_{14} -alquilo C_1-C_6 , diaril C_6-C_{14} -alquilo C_1-C_6 , aril C_6-C_{14} -cicloalquilo C_3-C_8 , y heterociclil-alquilo C_1-C_6 , en donde la porción arilo o heterociclilo de R^1 está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, amino, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , arilo C_6-C_{14} , hidroxil-alquilo C_1-C_6 , hidroxil-alqueno C_2-C_6 , hidroxil-alquino C_2-C_6 , aminocarbonil-alcoxi C_1-C_6 , y aril C_6-C_{14} -alcoxi C_1-C_6 , y cualquier combinación de los mismos. Preferiblemente, R^1 se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopentilo, bencilo, difeniletilo, fenil-ciclopropilo, difenil-ciclopropilo, y 2,2-difeniletilo, en donde la porción fenilo de R^1 está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, amino, hidroxilo, carboxi, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fenoxi, hidroxil-alquilo C_1-C_6 , hidroxil-alqueno C_2-C_6 , hidroxil-alquino C_2-C_6 , y cualquier combinación de los mismos. En una realización específica, R^1 es bencilo.

En otra realización, R^1 es metilo. En una realización más, R^1 es ciclopentilo o 7-norbornilo. Otras realizaciones incluyen aquellas en las que R^1 es trans-2-fenil-1-ciclopropilo o 2,2-difeniletilo.

Un ejemplo específico de R^1 es bencilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, amino, metilo, metoxi, fenoxi, hidroximetilo, hidroxipropilo, carboxipropilo, alcóxicarbonilpropilo, aminocarbonil-metoxi, y benciloxi, y cualquier combinación de los mismos. Cuando el grupo bencilo está monosustituido, la sustitución puede estar en la posición 2, 3, o 4 del grupo bencilo, y está preferiblemente en la posición 3 del grupo bencilo. Son ejemplos específicos de grupos bencilo sustituido, 3-clorobencilo, 3-bromobencilo, 3-yodobencilo, 3-(3-hidroxipropil)bencilo, y 2,5-dimetoxibencilo.

En cualquiera de las realizaciones expuestas antes, R^2 se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en yodo, alquino C_2-C_{20} , cicloalquil C_7-C_{12} alquino C_2-C_{20} , bicicloalquil C_7-C_{12} -alquino C_2-C_{20} , bicicloalqueno C_7-C_{12} alquino C_2-C_{20} , y aril C_6-C_{14} -alquino C_2-C_{20} . Más preferiblemente, R^2 es alquino C_2-C_{20} . Opcionalmente, R^2 está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, azufre, carboxi, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, trialquilsililo, y cualquier combinación de los mismos. Alquino. Más preferiblemente, R^2 es alquino C_2-C_{20} . Opcionalmente, R^2 está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, azufre, carboxi, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, trialquilsililo, y cualquier combinación de los mismos. Más preferiblemente, R^2 está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, trialquilsililo, y cualquier combinación de los mismos.

En cualquiera de las realizaciones expuestas antes, R^3 y R^4 se seleccionan independientemente preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino, mercapto (esto es, SH), y ureido, y más preferiblemente R^3 y R^4 son hidroxilo.

En cualquiera de las realizaciones expuestas antes, R^5 se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en alquil C_1-C_3 -aminocarbonilo, di(alquil C_1-C_3)aminocarbonilo, alquiltio C_1-C_3 -alquilo C_1-C_3 , halo-alquilo C_1-C_3 , aminoalquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 , y cicloalquilamino C_3-C_6 , más preferiblemente R^5 es alquil C_1-C_3 -aminocarbonilo o di(alquil C_1-C_3)aminocarbonilo, y aún más preferiblemente R^5 es metilaminocarbonilo.

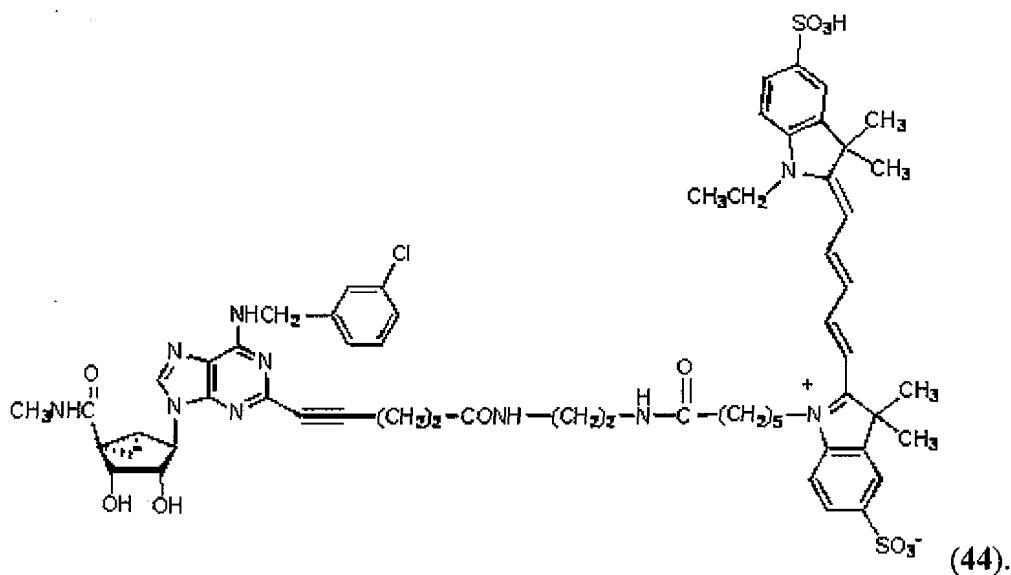
Ejemplos específicos de los compuestos de la invención son los compuestos en los que R^1 es 3-clorobencilo, R^3 y R^4 son hidroxilo, y R^5 es metilaminocarbonilo, y R^2 es etinilo, 2-trimetilsililetinilo, 1-pentinilo, 5-carbometoxi-1-pentinilo, 5-carboxi-1-pentinilo, 5-(2-aminoetil)aminocarbonil-1-pentinilo, o yodo; y R^1 es 2,5-dimetoxibencilo, R^2 es yodo, R^3 y R^4 son hidroxilo, y R^5 es metilaminocarbonilo.

De acuerdo con una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en el que R^2 se selecciona del grupo que consiste en carboxialquilalquino, alcóxicarbonilalquilalquino, aminoalquilaminocarbonilalquil-alquino, amino (alquilamino)_n alquilaminocarbonilo en donde n es 1 a 6, aminoalquilcarbonilaminoalquilaminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo cuyo extremo amino está ligado a una etiqueta, colorante, o grupo indicador, amino (alquilamino)_n alquilaminocarbonilo en donde n es 1 a 6 cuyo extremo amino está ligado a una etiqueta, colorante, o grupo indicador, aminoalquilcarbonilaminoalquilaminocarbonilo cuyo extremo amino está ligado a una etiqueta, colorante, o grupo indicador por ejemplo, un colorante, particularmente un colorante fluorescente. La etiqueta puede ser un grupo radioactivo tal como ^{125}I .

En una realización particular, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en el que R^1 es 3-clorobencilo, R^2 se selecciona del grupo que consiste en $C\equiv C(CH_2)_2COOH$, $C\equiv C(CH_2)_4COOH$, $C\equiv C(CH_2)_2COOCH_3$, $C\equiv C(CH_2)_4COOCH_3$,

R^3 y R^4 son hidroxilo, y R^5 es metilaminocarbonilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un ejemplo específico de un compuesto de la fórmula I, en el que R^1 es 3-clorobencilo y R^2 es $C\equiv C(CH_2)_2CONH(CH_2)_2NHCO-(CH_2)_5Cy5$ es el compuesto 44.

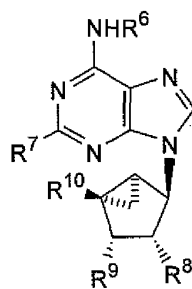


Entre los compuestos de la invención sustituidos con N^6 -3-clorobencilo, 5'-N-metilamida, el análogo 3 con 2-etinilo, N^6 -3-clorobencilo, presentó valores de K_i en los receptores de adenosina A_3 humanos y de ratón, de 1,30 nM y 0,85 nM, respectivamente, mientras que presentaba selectividades para los receptores de adenosina A_3 frente a A_1 de 134 para los humanos y 53,6 para los de ratón. Otros análogos del análogo con N^6 -3-clorobencilo tales como el derivado 4 de 2-(2-trimetilsililetinilo), el derivado 5 de 2-(1-pentinilo), el derivado 6 de 2-(5-metoxycarbonil-1-pentinilo), el derivado 7 de 2-(5-carboxi-1-pentinilo), y el derivado 8 de 2-(5-(2-aminoetil)aminocarbonil-1-pentinilo) presentaron todos valores de K_i en el receptor de adenosina A_3 humano de aproximadamente 2 nM o menos, con una selectividad para el receptor de adenosina A_3 humano frente al receptor de adenosina A_1 humano de 160 a 6260, a la vez que presentaban valores de K_i en el receptor de adenosina A_3 de ratón de aproximadamente 8,7 nM o menos, con una selectividad para el receptor de adenosina A_3 de ratón frente al receptor de adenosina A_1 de ratón de 35,6 a 229. Así, la relación de las selectividades para los receptores de adenosina A_3 a A_1 en los receptores humanos en comparación con la de los receptores de adenosina de ratón observadas para los análogos con 2-alquinilo, N^6 -3-clorobencilo de la invención varió de aproximadamente 1,4 a 5,7. El derivado 1 de 2-yodo, N^6 -3-clorobencilo y el derivado 2 de 2-yodo, 2,5-dimetoxibencilo presentaron valores de K_i en el receptor de adenosina A_3 humano de 3,6 nM y 1,3, respectivamente, con selectividades para los receptores de adenosina A_3/A_1 de 610 y 2360, respectivamente, mientras que la relación de las selectividades para los receptores de adenosina A_3/A_1 observadas en los receptores de adenosina humanos frente a la de los de ratón fueron 12,1 y 3,4, respectivamente. Los compuestos 12, 13, 14, 17-20, 31, 37, y 40 presentaron valores de K_i en el receptor de adenosina A_3 humano de aproximadamente 2 nM o menos con selectividades de hasta aproximadamente 1900 para el receptor de adenosina A_3 humano frente al receptor de adenosina A_1 humano.

En cambio, el análogo 13 con 2-cloro, N⁶-3-clorobencilo presentó una selectividad para los receptores de adenosina A₃/A₁ en los receptores de adenosina humanos que fue 87 veces mayor que la observada con los receptores de adenosina de ratón, y presentó una selectividad solamente 10,3 veces mayor para los receptores de adenosina A₃ frente a los receptores de adenosina A₁ con los receptores de adenosina de ratón.

Los compuestos de la fórmula I tienen la ventaja de que a partir de estos compuestos se pueden preparar congéneres funcionalizados. Por ejemplo, partiendo del extremo amina o carboxilo de R^2 , se pueden unir covalentemente varios restos. Así, por ejemplo, se pueden unir covalentemente vehículos para mejorar la administración del fármaco. Para proporcionar uniones multivalentes se pueden unir covalentemente dendrímeros, p. ej., dendrímeros de poliamina PAMAM, tales como dendrímeros G3. Para explorar interacciones distales con los receptores de adenosina se pueden unir grupos o restos indicadores. Se pueden unir covalentemente a los extremos amina o carboxilo, sondas espectroscópicas tales como sondas fluorescentes, sondas ESR, o sondas NMR. Otros farmacóforos se pueden unir covalentemente a los extremos amina o carboxilo de tal modo que se pueden producir fármacos que actúan dualmente, por ejemplo, un agonista del receptor de adenosina A_1 se puede unir a un agonista del receptor de adenosina A_3 o un agonista de $P2Y_1$ $P2Y_2$, $P2Y_4$, $P2Y_6$, o $P2Y_{11}$, un antagonista del receptor $M1$, o un antagonista del receptor de adenosina A_1 se pueden unir a un agonista del receptor de adenosina A_3 . Los extremos amina o carboxilo se podrían unir también covalentemente a aminoácidos, péptidos, ácidos nucleicos, glucósidos, y una o más moléculas pequeñas. Ejemplos de otras sondas incluyen sondas de receptores opiáceos. Son ejemplos de sondas fluorescentes BODIPY y FITC. Cy3B es otro ejemplo de un colorante de cianina.

La presente invención proporciona también compuestos de la fórmula:



Fórmula II

en la que;

- 5 R^6 es aril C_6-C_{14} -alquilo C_1-C_6 en donde el arilo C_6-C_{14} está sustituido con un grupo representado por $C\equiv C-(CH_2)_n-COR^{11}$ en donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste en OH, OR^{12} , $NR^{13}R^{14}$, en donde R^{12} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_1-C_6 , dicicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_1-C_6 , bicicloalquil C_7-C_{12} -alquilo C_1-C_6 , tricicloalquil C_7-C_{14} -alquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{14} , aril C_6-C_{14} -alquilo C_1-C_6 , diaril C_6-C_{14} -alquilo C_1-C_6 ;
- R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , y $(CH_2)_nR^{15}$ en donde R^{15} es $NR^{16}R^{17}$, en donde R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , y COR^{18} en donde R^{18} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; en donde n es un número entero de 1 a 10;
- 10 R^7 se selecciona del grupo que consiste en bromo, cloro, yodo, alquilo C_1-C_{20} , cicloalquil C_7-C_{12} -alquilo C_1-C_{20} , bicicloalquil C_7-C_{12} -alquilo C_1-C_{20} , bicicloalquenil C_7-C_{12} -alquilo C_1-C_{20} , aril C_6-C_{14} -alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} , cicloalquil C_7-C_{12} -alquenilo C_2-C_{20} , bicicloalquil C_7-C_{12} -alquenilo C_2-C_{20} , bicicloalquenil C_7-C_{12} -alquenilo C_2-C_{20} , aril C_6-C_{14} -alquenilo C_2-C_{20} , alquinilo C_2-C_{20} , cicloalquil C_7-C_{12} -alquinilo C_2-C_{20} , bicicloalquil C_7-C_{12} -alquinilo C_2-C_{20} , bicicloalquenil C_7-C_{12} -alquinilo C_2-C_{20} , aril C_6-C_{14} -alquinilo C_2-C_{20} , y la porción alquilo, cicloalquilo, o arilo de R^7 está opcionalmente sustituida con uno o más
- 15 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, azufre, carboxi, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, trialquilsililo, y cualquier combinación de los mismos;
- R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino, tiol, ureido, alquil C_1-C_6 - carbonilamino, hidroxil-alquilo C_1-C_6 , e hidrazinilo; y
- 20 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en alquil C_1-C_3 -aminocarbonilo, di(alquil C_1-C_3)aminocarbonilo, alquiltio C_1-C_3 -alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , hidrazinilo, aminoalquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 , cicloalquilamino C_3-C_6 , hidroxilamino, y alquenilo C_2-C_3 ; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la condición de que cuando R^7 es cloro, R^8 y R^9 son hidroxilo, y R^{10} es metilaminocarbonilo, R^8 no es 3-(3-hidroxipropinil)bencilo.
- 25 En una realización adicional, R^6 es bencilo sustituido con $C\equiv C-(CH_2)_n-COR^{11}$, en donde n es como se define en la presente memoria. Preferiblemente, R^{11} se selecciona del grupo que consiste en OH, OR^{12} , y $NR^{13}R^{14}$. Cuando R^{11} es OR^{12} , preferiblemente R^{12} es alquilo C_1-C_6 .
- En otra realización, R^{11} es $NR^{13}R^{14}$. En una realización más, R^{13} y R^{14} son ambos hidrógeno. En otra realización R^{13} es hidrógeno y R^{14} es $(CH_2)_nR^{15}$ en donde R^{15} es $NR^{16}R^{17}$, en donde R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , y COR^{18} en donde R^{18} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , y en donde n se define en la
- 30 presente memoria.
- En cualquiera de las realizaciones de la fórmula II, R^7 se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en cloro, bromo, yodo, alquinilo C_1-C_{20} , cicloalquil C_7-C_{12} -alquinilo C_1-C_{20} , bicicloalquil C_7-C_{12} -alquinilo C_1-C_{20} , bicicloalquenil C_7-C_{12} -alquinilo C_1-C_{20} , y aril C_6-C_{14} -alquinilo C_1-C_{20} . Más preferiblemente, R^7 se selecciona del grupo que consiste en cloro, bromo, y yodo.
- 35 En cualquiera de las realizaciones de la fórmula II, R^8 y R^9 se seleccionan independientemente preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino, tiol, y ureido, y más preferiblemente R^8 y R^9 son hidroxilo.
- En cualquiera de las realizaciones de la fórmula II, R^{10} se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en alquil C_1-C_3 -aminocarbonilo, di(alquil C_1-C_3)aminocarbonilo, alquiltio C_1-C_3 -alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , aminoalquilo C_1-C_3 , hidroxil-alquilo C_1-C_3 , y cicloalquilamino C_3-C_6 , más preferiblemente R^{10} es alquil C_1-C_3 -aminocarbonilo o di(alquil C_1-C_3)aminocarbonilo, y aún más preferiblemente R^{10} es metilaminocarbonilo.
- 40 Son ejemplos específicos de los compuestos de la invención representados por la fórmula II los compuestos en los que R^6 es 3-(5-carboxi-1-pentinilo), R^7 es cloro, R^8 y R^9 son hidroxilo, y R^{10} es metilamino-carbonilo; R^6 es 3-(5-(2-aminoetil)aminocarbonil-1-pentinilo), R^7 es cloro, R^8 y R^9 son hidroxilo, y R^{10} es metilaminocarbonilo; y R^6 es 3-(5-(2-acetamidoetil)aminocarbonil-1-pentinilo), R^7 es cloro, R^8 y R^9 son hidroxilo, y R^{10} es metilamino-carbonilo.
- 45 Entre los compuestos de la invención sustituidos con 2-cloro, 5'-N-metilamida, el N⁶-3-(3-hidroxil-1-propinil)bencilo derivado 16, el N⁶-3-(5-carboxi-1-pentinil)bencilo derivado 9, el N⁶-3-(5-(2-aminoetil)aminocarbonil-1-pentinil)bencilo derivado 10, y el

N⁶-3-(5-(2-acetamidoetil)aminocarbonil-1-pentil)bencilo derivado 11, presentaron valores de K₁ en el receptor de adenosina A₃ humano de 2,9 nM, 17,1 nM, 5,21 nM, y 2,88 nM, respectivamente, con una selectividad para el receptor de adenosina A₃ humano frente al receptor de adenosina A₁ humano de 900, 19, 52, y 63, respectivamente, mientras que presentan valores de K_i en el receptor de adenosina A₃ de ratón de 1,94 nM a 14,4 nM. La relación de las selectividades del receptor de adenosina A₃ frente al receptor de adenosina A₁ para los receptores humanos en comparación con la de los receptores de adenosina de ratón observadas para los compuestos de la invención con bencilo 2-cloro, N⁶-sustituido, fue de 0,4 a 15,7. Todos los compuestos de la invención fueron solamente débilmente activos en los receptores de adenosina A₂ tanto humanos como de ratón. Esto se compara con el análogo 13 con 2-cloro, N⁶-3-clorobencilo ya expuesto en la presente memoria, que presentó una selectividad considerablemente más baja para el receptor de adenosina A₃ frente al receptor de adenosina A₁ con los receptores de adenosina de ratón y una selectividad sustancialmente más baja para el receptor de adenosina A₃ frente al receptor de adenosina A₁ para los receptores de adenosina de ratón en comparación con los receptores de adenosina humanos.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por cualquier método adecuado. Por ejemplo, los intermedios 22-25 se pueden preparar por el método de Tchilibon et al., J Med. Chem., 2005, 48, 1745-1758. Se hace reaccionar éster etílico del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-cloro-2-yodo-purin-9-il]-2',3'-isopropiliden-biciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (22) con aminas primarias para introducir R¹ en la posición N⁶ del residuo de purina mediante el desplazamiento de cloruro. La posterior aminación del grupo éster 5' genera una N-alquilamida (p. ej., N-metilamida) en la posición 5'. Por alquilación de Sonogashira en la posición C-2 se introduce R² en donde R² es alquínulo. La hidrólisis del grupo isopropilidino proporciona los compuestos deseados con R² = alquínulo.

El éster metílico del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[2,6-dicloro-purin-9-il]-2',3'-isopropiliden-biciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (24) reacciona con 3-yodobencilamina para introducir un grupo 3-yodobencilamino en la posición N⁶ del residuo de purina mediante el desplazamiento de cloruro. La posterior aminación del grupo éster 5' genera una N-alquilamida (p. ej., N-metilamida) en la posición 5'. La alquilación de Sonogashira en la posición 3 del anillo fenilo seguida por hidrólisis del grupo isopropilidino, proporciona los compuestos deseados que tienen grupos bencilamino 3-alquilados en N⁶.

La preparación de derivados de aminocarbonilalquínulo se realiza mediante (a) acoplamiento de Sonogashira utilizando alcóxicarbonilalquínulos, seguido por aminólisis con diaminoetano, para dar amidas. El 2-(aminoetil)aminocarbonilalquínulo 10 se acila, p. ej., con anhídrido acético, para obtener el (2-acetamidoetil)aminocarbonilalquínulo derivado 11. Los compuestos 31-44 se pueden preparar siguiendo el esquema de reacción descrito en la Fig. 3.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha descrito antes y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz, p. ej., una cantidad terapéuticamente eficaz, incluyendo una cantidad profilácticamente eficaz, de uno o más de los compuestos mencionados, o sales de los mismos, de la presente invención.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables para uso en la composición farmacéutica de la presente invención incluyen las derivadas de ácidos minerales, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y ácidos orgánicos, tales como los ácidos tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico, maleico y arilsulfónico, por ejemplo, los ácidos bencenosulfónico y p-toluenosulfónico.

El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser cualquiera de los que se utilizan convencionalmente y está limitado solamente por consideraciones físico-químicas, tales como la solubilidad y la falta de reactividad con el compuesto, y por la vía de administración. Podrá ser apreciado por los expertos en la técnica que, en adición a las composiciones farmacéuticas descritas a continuación, los compuestos de la presente invención se pueden formular como complejos de inclusión, tales como complejos de inclusión de ciclodextrinas, o liposomas.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables descritos en la presente memoria, por ejemplo, vehículos, adyuvantes, excipientes, o diluyentes, son bien conocidos por los expertos en la técnica y están fácilmente disponibles para el público. Es preferible que el excipiente farmacéuticamente aceptable sea uno que sea químicamente inerte para los compuestos activos y que no tenga efectos secundarios perjudiciales ni toxicidad en las condiciones de uso.

La elección de excipientes vendrá determinada en parte por el particular agente activo, así como por el método particular usado para administrar la composición. Por lo tanto, hay una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente invención. Las siguientes formulaciones para administración oral, en aerosol, parenteral, subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular, interperitoneal, intratecal, rectal, y vaginal son meramente ejemplos y no son de ningún modo limitantes.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz del compuesto disuelta en diluyentes, tales como agua, solución salina, o zumo de naranja; (b) cápsulas, sobres, comprimidos, comprimidos para chupar, y pastillas, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado; y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, y los polietilen-alcoholes, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión, o agente emulsionante, farmacéuticamente aceptables. Las formas de cápsulas pueden ser del tipo ordinario de gelatina dura o blanda que contienen, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes, y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio, y

- almidón de maíz. Las formas de comprimidos pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico, celulosa microcristalina, goma arábica, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tampón, agentes disgregantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes, y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de comprimidos para chupar pueden comprender el ingrediente activo en un sabor, usualmente sacarosa y goma arábica o goma tragacanto, así como pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tales como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica, emulsiones, geles, y similares que contienen, además del ingrediente activo, excipientes que son bien conocidas en la técnica.
- 5 Los compuestos de la presente invención, solos o en combinación con otros componentes apropiados, se pueden preparar en formulaciones en aerosol para ser administradas por inhalación. Estas formulaciones en aerosol se pueden introducir en propelentes aceptables presurizados, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno, y similares. Se pueden formular también como productos farmacéuticos para preparaciones no presurizadas, tal como en un nebulizador o en un atomizador.
- 10 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles isotónicas acuosas y no acuosas, que pueden contener anti-oxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del posible receptor, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, agentes solubilizantes, espesantes, estabilizantes, y conservantes. Se puede administrar el compuesto en un diluyente fisiológicamente aceptable en un vehículo farmacéutico, tal como un líquido o mezcla de líquidos estéril, incluyendo agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados, un alcohol, tal como etanol,
- 20 isopropanol, o alcohol hexadecílico, glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol, tal como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, tal como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster o glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa, o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.
- 25 Los aceites, que se pueden utilizar en formulaciones parenterales incluyen aceites minerales, animales, vegetales, o sintéticos. Los ejemplos específicos de aceites incluyen aceite de cacahuete, de soja, de sésamo, de algodón, de maíz, de oliva, vaselina, y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados para uso en formulaciones parenterales incluyen ácido oleico, ácido esteárico, y ácido isoesteárico. El oleato de etilo y el miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados. Los jabones adecuados para uso en formulaciones parenterales incluyen sales grasas de metales alcalinos, amonio, y trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetil-dialquil-amonio, y haluros de alquil-piridinio, (b) detergentes aniónicos tales como, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo, y olefinas, éter de alquilo, olefina, y sulfatos de monoglicéridos, y sulfosuccinatos, (c) detergentes no iónicos tales como, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y copolímeros
- 30 de polioxietileno-polipropileno, (d) detergentes anfóteros tales como, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquil-imidazolina, y (3) mezclas de los mismos.
- 35 Las formulaciones parenterales contendrán típicamente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 % en peso del ingrediente activo en solución. Se pueden usar en dichas formulaciones conservantes y tampones adecuados. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener uno o más tensioactivos no iónicos con un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dichas formulaciones varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 % en peso. Los tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos y polietilensorbitán, tales como monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formada por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol. Las formulaciones parenterales se pueden presentar en recipientes sellados de monodosis o multidosis,
- 40 tales como ampollas y viales, y se pueden conservar en una forma de secado por congelación (liofilizados) que necesita solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos, y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.
- 45 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en formulaciones inyectables. Los requisitos de los vehículos farmacéuticos eficaces para las composiciones inyectables son bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, Pa., Banker and Chalmers, eds., pages 238-250 (1982), y *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4th ed., pages 622-630 (1986).
- 50 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden preparar en supositorios mezclando con una variedad de bases, tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como fórmulas de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o pulverización, que contienen además del ingrediente activo, excipientes conocidos por los expertos en la técnica.
- 55 La presente descripción considera un método para activar los receptores de adenosina A₃ en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. El contacto puede ser *in vitro* o *in vivo*. Cuando el contacto se hace *in vitro*, se puede hacer el contacto por cualquier método adecuado, muchos de los cuales son conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden
- 60

proporcionar las células en un medio de cultivo y el compuesto de la invención se introduce en el medio de cultivo *per se*, o como una solución del compuesto en un disolvente apropiado.

La presente descripción considera un método para activar selectivamente los receptores de adenosina A₃ en un mamífero, cuyo método comprende administrar a un mamífero que necesite la activación selectiva de sus receptores de adenosina A₃ una cantidad terapéuticamente eficaz, que incluye una cantidad profilácticamente eficaz, de uno o más de los compuestos de la invención o una o más de sus sales farmacéuticamente aceptables que se une con el receptor A₃ para estimular de este modo una respuesta dependiente del receptor A₃. El compuesto se puede administrar de manera aguda o crónica.

El mamífero puede ser cualquier mamífero adecuado y típicamente es un ser humano, un ratón, o una rata. De modo deseable, los compuestos de la invención presentan una selectividad del receptor de adenosina A₃/A₁ que es menor que aproximadamente 10:1 cuando se determina usando receptores de adenosina humanos y de ratón.

El método de la presente invención tiene particular utilidad en las aplicaciones *in vivo*. Por ejemplo, los agonistas de los receptores de adenosina A₃ se pueden usar en el tratamiento de cualquier enfermedad o condición que implica la liberación de inositol-1,4,5-trifosfato (IP3), diacilglicerol (DAG), y radicales libres y posteriores cascadas de ácido araquidónico. Por lo tanto, la hipertensión sanguínea, hiperactividad locomotora, hipertensión, hipoxia aguda, depresión, e infertilidad se pueden tratar de acuerdo con el método de la presente invención, en el que uno de compuestos descritos antes se administra de forma aguda, p. ej., dentro de aproximadamente unos minutos a aproximadamente una hora del inicio o aparición de síntomas. El método también tiene utilidad en el tratamiento de enfermedades y condiciones crónicas, en particular aquellas condiciones y enfermedades en las que la administración profiláctica o terapéutica crónica de uno de los compuestos descritos antes evitará el comienzo de los síntomas o reducirá el tiempo de recuperación. Los ejemplos de enfermedades y condiciones que se pueden tratar crónicamente de acuerdo con el método de la presente invención incluyen trastornos inflamatorios, tales como inflamación vascular y artritis, alergias, asma, cicatrización de heridas, ictus, insuficiencia cardíaca, lesión aguda de la médula espinal, lesión o traumatismo agudo de la cabeza, ataques, hipoxia neonatal (parálisis cerebral; el tratamiento profiláctico implica la exposición crónica a través de la circulación placental), hipoxia crónica debida a malformaciones arteriovenosas y enfermedad oclusiva de la arteria cerebral, lesión por isquemia y reperfusión en el músculo esquelético, trastornos neurológicos severos relacionados con la excitotoxicidad, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, y otras enfermedades del sistema nervioso central, cardiopatía, enfermedad renal, y anticoncepción.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención pero, naturalmente, no se debe considerar de ningún modo que limiten su alcance.

Ejemplo 1

Los espectros ¹H NMR se obtuvieron con un espectrómetro Varian Gemini 300 utilizando CDCl₃, DMSO-d₆, y CD₃OD como disolventes. Los desplazamientos químicos se expresan en valores δ (ppm). El análisis por cromatografía en capa fina (TLC) se realizó sobre láminas de aluminio pre-recubiertas con gel de sílice F₂₅₄ (0,2 mm) de Sigma-Aldrich. La espectrometría de masas de baja resolución se realizó con un espectrómetro JEOL SX102 con átomos Xe a 6 kV después de desorción desde una matriz de glicerol o en un Agilent LC/MS 1100 MSD, con una columna Waters (Milford, MA) Atlantis C18. La cromatografía rápida se realizó utilizando gel de sílice (200-400 mallas, 60 Å, Sigma-Aldrich). Las medidas espectroscópicas de masas de alta resolución (HRMS) se realizaron sobre un Q-TOF-2 (Micromass-Waters) optimizado para proteómica utilizando calibración externa con polialanina. Las exactitudes de masas observadas son las esperadas en base a las características conocidas del instrumento así como a las tendencias en masas de los compuestos estándar observadas a intervalos durante la serie de medidas. Las masas registradas eran masas observadas sin corregir en cuanto a la desviación de la exactitud de la masa dependiente del tiempo.

Se prepararon éster etílico del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-cloro-2-yodo-purin-9-il]-2',3'-isopropiliden-biciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (22), N-metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-yodopurin-9-il]-2',3'-O-isopropiliden-biciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (23), éster metílico del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[2,6-dicloro-purin-9-il]-2',3'-isopropilideno-biciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (24), y N-metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-yodobencilamino)-2-yodopurin-9-il]-2',3'-O-isopropiliden-biciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (25) según un método publicado. Tchilibon et al., J Med. Chem., 2005, 48, 1745-1758.

N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(2,5-dimetoxibencilamino)-2-yodopurin-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (2). A una solución del compuesto 22 (49 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (0,1 mL) se añadió 2,5-dimetoxibencilamina (167 mg, 1 mmol). Se dejó la mezcla de reacción durante 16 h a 22 °C, se transfirió a una columna cromatográfica, y se eluyó con acetato de etilo - hexano de 30 % a 50 % para obtener el correspondiente derivado de 6-(2,5-dimetoxibencililo). Se disolvió el producto en una solución al 33 % de metilamina en etanol y se dejó a temperatura ambiente durante 48 h. Se evaporó la mezcla de reacción, y se purificó el residuo por cromatografía rápida (acetato de etilo - hexano de 50 % a 100 %) para obtener la correspondiente N-metilamida. Se disolvió el producto en MeOH (3 mL), y se añadieron TFA (0,3 mL), y agua (3 mL), y se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a 70 °C. Se evaporó la mezcla de reacción, y se purificó el residuo por cromatografía rápida (metanol - acetato de etilo de 0 a 10 %) para obtener el compuesto del título 2 (10 mg, 21 %). ¹H NMR (CD₃OD) 7,94 (s, 1H), 6,98 (d, 1H, J=2,7 Hz), 6,89 (d, 1H, J=9,3 Hz), 6,78 (dd, 1H, J=2,7, 9,0 Hz), 5,09 (d, 1H, J=7,2 Hz), 4,78 (s, 1H), 4,57 (br s, 2H), 3,98 (d, 1H, J=6,6 Hz), 2,88 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,78 (t, 1H, J=4,8 Hz), 1,33 (m, 1H). HRMS (ESI MS m/z) Calculado para C₂₂H₂₅N₆O₅ (M+H)⁺ 581,10039, encontrado 581,0955.

N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-metoxiamino-2-cloropurin-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (21). A una solución del compuesto 24 (20 mg, 0,033 mmol) en diclorometano (0,1 mL) se añadió una solución de hidrocloreto de O-metilhidroxilamina (84 mg, 1 mmol) y trietilamina (101 mg, 1 mmol) en etanol (0,5 mL). Se dejó estar la mezcla de reacción durante 16 h a 22 °C, se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó con agua, se secó, y se evaporó. Se disolvió el residuo en solución de metilamina al 33 % en etanol y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se evaporó la mezcla de reacción, y se purificó el residuo por cromatografía rápida (acetato de etilo – hexano de 50 % a 100 %) para obtener la correspondiente N-metilamida. Se disolvió el producto en MeOH (3 mL), y se añadieron TFA (0,3 mL) y agua (3 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a 70 °C. Se evaporó la mezcla de reacción, y se purificó el residuo por cromatografía rápida (metanol - acetato de etilo de 0 % a 10 %) para obtener el compuesto del título 21 (1,5 mg, 8,5 %). ¹H NMR (CD₃OD): 7,45 (s, 1H), 5,07 (d, 1H, J=6,3 Hz), 4,63 (s, 1H), 4,04 (d, 1H, J=6,6 Hz), 3,80 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,31 (m, 1H). HRMS (ESI MS m/z) Calculado para C₁₄H₁₆ClN₆O₄⁺ (M-H)⁺ 367,0927, encontrado 367,0930.

N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-trimetilsililetinil-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (4). A una solución de N-metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-yodopurin-9-il]-2',3'-O-isopropiliden-biciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico 23, (30 mg, 0,05 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (7 mg, 0,01 mmol), en DMF (0,05 mL) bajo nitrógeno, se añadió trimetilsililacetileno (20 mg, 0,20 mmol) y después trietilamina (101 mg, 0,5 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó, y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía rápida (acetato de etilo – hexano de 30 % a 100 %) para obtener el correspondiente derivado de 2-trimetilsililetinilo. Se disolvió el producto en MeOH (3 mL), se añadieron TFA (0,3 mL) y agua (3 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 70 °C. Se evaporó la mezcla de reacción, y se purificó el residuo por cromatografía rápida (metanol - acetato de etilo de 0 a 10 %) para obtener el compuesto del título 4 (38 %). ¹H NMR (CD₃OD): 8,10 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (m, 3H), 4,96 (d, 1H, J=6,6 Hz), 4,7-4,9 (br m, 3H), 3,97 (d, 1H, J=6,6 Hz), 2,84 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,86 (t, 1H, J=5,1 Hz), 1,36 (m, 1H), 0,27 (s, 9H). HRMS (ESI MS m/z) Calculado para C₂₅H₃₀ClN₆O₃Si⁺ (M+H)⁺ 525,1832, encontrado 525,1837.

N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-(1-pentinil)-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (5). A una solución de N-metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-yodopurin-9-il]-2',3'-O-isopropiliden-biciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (23) (30 mg, 0,05 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (7 mg, 0,01 mmol), y CuI (1 mg, 0,005 mmol) en DMF (0,05 mL) bajo nitrógeno, se añadió 1-pentina (14 mg, 0,20 mmol) y después trietilamina (101 mg, 0,5 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó, y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía rápida (acetato de etilo – hexano de 30 % a 100 %) para obtener el correspondiente derivado de 2-(1-pentinilo). Se disolvió el producto en MeOH (3 mL), se añadieron TFA (0,3 mL) y agua (3 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 70 °C. Se evaporó la mezcla de reacción, y se purificó el residuo por cromatografía rápida (metanol - acetato de etilo de 0 % a 10 %) para obtener el compuesto del título 5. Rendimiento 51 %. ¹H NMR (CD₃OD): 8,06 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,23-7,30 (m, 3H), 4,99 (d, 1H, J=5,7 Hz), 4,80 (br s, 3H), 3,96 (d, 1H, J=6,6 Hz), 2,84 (s, 3H), 2,42 (t, 2H, J=7,2 Hz), 2,07 (m, 1H), 1,84 (t, 1H, J=4,5 Hz), 1,65 (sextete, 2H, J=7,2 Hz), 1,36 (m, 1H). HRMS (ESI MS m/z) Calculado para C₂₅H₂₈ClN₆O₃⁺ (M+H)⁺ 495,1906, encontrado 495,1911.

N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-(5-metoxycarbonil-1-pentinil)-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (6) y N-metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-(5-hidroxycarbonil-1-pentinil)-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (7). A una solución de N-metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-yodopurin-9-il]-2',3'-O-isopropiliden-biciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (23) (30 mg, 0,05 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (7 mg, 0,01 mmol), y CuI (1 mg, 0,005 mmol) en DMF (0,05 mL) bajo nitrógeno, se añadió ω-hexinoato de metilo (26 mg, 0,20 mmol) y después trietilamina (101 mg, 0,5 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó, y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía rápida (acetato de etilo – hexano de 30 % a 100 %) para obtener el correspondiente derivado de 2-(5-metoxycarbonilpentin-1-ilo). Se disolvió el producto en MeOH (3 mL), se añadieron TFA (0,3 mL) y agua (3 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 70 °C. Se evaporó la mezcla de reacción, y se purificó el residuo por cromatografía rápida (metanol - acetato de etilo de 0 % a 10 %) para obtener el compuesto del título 6 (31 %). ¹H NMR (CD₃OD): 7,98 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,15-7,31 (m, 3H), 4,91 (d, 1H, J=6,9 Hz), 4,70 (br s, 3H), 3,89 (d, 1H, J=6,6 Hz), 3,57 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,27 (m, 1H). HRMS (ESI MS m/z) Calculado para C₂₇H₃₀ClN₆O₅⁺ (M+H)⁺ 553,1961, encontrado 553,1970. Por posterior elución con metanol - acetato de etilo al 20 % se obtuvo el compuesto del título 7 (21 %). ¹H NMR (CD₃OD): 7,96 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,15-7,22 (m, 3H), 4,97 (d, 1H, J=6,6 Hz), 4,75 (br s, 3H), 3,90 (d, 1H, J=6,6 Hz), 2,76 (s, 3H), 2,41 (t, 2H, J=7,2 Hz), 2,29 (t, 2H, J=7,2 Hz), 1,96 (m, 1H), 1,83 (m, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,26 (m, 1H). HRMS (ESI MS m/z) Calculado para C₂₆H₂₈ClN₆O₅⁺ (M+H)⁺ 539,1804, encontrado 537,1673.

N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-(1-etinil)-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (3). A una solución del compuesto 4 (10 mg) en THF (1 mL) se añadió solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (0,2 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h, se evaporó, y se purificó el residuo por cromatografía rápida (metanol - acetato de etilo de 0 % a 10 %) para obtener el compuesto del título 3. Rendimiento 75 %. ¹H NMR (CD₃OD) 8,1 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J=2,7 Hz), 6,89 (d, 1H, J=9,3 Hz), 6,78 (dd, 1H, J=2,7, 9,0 Hz), 5,06 (d, 1H, J=6,6 Hz), 4,83 (br s, 2H), 3,99 (d, 1H, J=6,6 Hz), 2,87 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,83 (t, 1H, J=4,8 Hz), 1,38 (m, 1H). HRMS (ESI MS m/z) Calculado para C₂₂H₂₂ClN₆O₃ (M+H)⁺ 453,1437, encontrado 453,1444.

N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-[5-(β-aminoetilaminocarbonil)-1-pentiniil]-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (8). A una solución del éster 6 (2,4 mg, 0,0045 mmol) en metanol (0,05 mL) se añadió etilendiamina (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 h, y se evaporó a sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía rápida (MeOH-EtOAc de 30 a 70 %) para obtener la amida del título 8 (2,0 mg, 0,0034 mmol, 76 %). ¹H NMR: 7,98 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,16-7,22 (m, 3H), 4,92 (d, 1H, J=6,6 Hz), 4,69 (s, 1H), 4,74 (br s, 2H, bajo pico de HDO) 3,88 (d, 1H, J=6,6 Hz), 3,14 (m, 2H, J=6,3 Hz), 2,75 (s, 3H), 2,63 (t, 2H, J=6,3 Hz), 2,44 (m, 2H), 2,33 (t, 2H, J=7,5 Hz), 1,97 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,75 (t, 1H, J=4,8 Hz), 1,28 (m, 1H).

N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-6-[3-[5-(metoxicarbonil)-1-pentiniil]fenilmetilamino]-2-cloro-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (26) y (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-6-[3-[5-(hidroxicarbonil)-1-pentiniil]fenilmetilamino]-2-cloro-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (9). A una solución de compuesto 25 (60 mg, 0,1 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (14 mg, 0,02 mmol), y CuI (2 mg, 0,01 mmol) en DMF (0,1 mL) bajo nitrógeno, se añadió ω-hexinoato de metilo (63 mg, 0,5 mmol) y después trietilamina (202 mg, 1 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó, y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía rápida (acetato de etilo – hexano de 30 % a 100 %) para obtener el correspondiente derivado de 3-(5-metoxicarbonilpentin-1-il)fenilaminometilo. Se disolvió el producto en MeOH (6 mL), se añadieron TFA (0,5 mL) y agua (2 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 70 °C. Se evaporó la mezcla de reacción, y se purificó el residuo por cromatografía rápida (metanol - acetato de etilo de 0 % a 10 %) para obtener el éster metílico de los compuestos del título 27 (28 mg, 0,051 mmol, 51 %). ¹H NMR (CD₃OD) 8,04 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,24-7,32 (m, 3H), 5,06 (d, 1H, J=6,6 Hz), 4,80 (s, 1H), 4,72 (br s, 2H), 3,99 (d, 1H, J=6,6 Hz), 3,64 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,48 (t, 2H, J=6,9 Hz), 2,45 (t, 2H, J=6,9 Hz), 2,04 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,80 (t, 1H, J=5,1 Hz), 1,36 (m, 1H). HRMS (ESI MS m/z) Calculado para C₂₇H₃₀ClN₆O₅⁺ (M+H)⁺ 553,1961, encontrado 553,1981. Por posterior elución con MeOH-EtOAc al 20 % se obtuvo el ácido carboxílico 9 (12 mg, 0,028 mmol, 22 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) 8,89 (t, 1H, J=6,0 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,57 (q, 1H, J=5,2,4,8), 7,37 (s, 1H), 7,23-7,34 (m, 3H), 5,45 (br s, 1H), 4,94 (d, 1H, J=4,7 Hz), 4,84 (br s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,62 (d, 2H, J=4,8), 3,89 (d, 1H, J=5,1), 2,67 (d, 3H, J=3,9 Hz), 2,44 (t, 2H, J=6,9 Hz), 2,36 (t, 2H, J=8,1 Hz), 1,83 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,60 (t, 1H, J=5,2 Hz), 1,30 (m, 1H).

N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-6-[3-[5-(β-aminoetilaminocarbonil)-1-pentiniil]fenilmetilamino]-2-cloro-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (10). A una solución del éster 27 (60 mg, 0,11 mmol) en metanol (0,1 mL) se añadió etilendiamina (2 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 60 h, y se evaporó a sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía rápida (MeOH-EtOAc de 30 a 70 %) para obtener la amida del título 10 (57 mg, 0,98 mmol, 88 %). ¹H NMR (CD₃OD) 8,14 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,15-7,31 (m, 3H), 5,17 (d, 1H, J=7,2 Hz), 4,91 (s, 1H), 4,83 (br s, 2H), 4,10 (d, 1H, J=6,6 Hz), 3,35 (t, 3H, J=6,0 Hz), 2,96 (s, 3H), 2,82 (t, 2H, J=6,6 Hz), 2,56 (t, 2H, J=6,9 Hz), 2,49 (t, 2H, J=7,8 Hz), 2,16 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,91 (t, 1H, J=4,8 Hz), 1,47 (m, 1H). HRMS (ESI MS m/z) Calculado para C₂₈H₃₄ClN₆O₄⁺ (M+H)⁺ 581,2386, encontrado 581,2392.

N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-6-[3-[5-(β-acetilaminoetilaminocarbonil)-1-pentiniil]fenilmetilamino]-2-cloro-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (11). A una solución de la amina 10 (2 mg, 0,0034 mmol) en metanol (1 mL) se añadió anhídrido acético (10 mL, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se evaporó, y el residuo se evaporó con dioxano (3 x 1 mL) para obtener el compuesto 11 (2,2 mg, 0,0034 mL, rendimiento cuantitativo). ¹H NMR (CD₃OD) 7,93 (s, 1H), 7,15-7,22 (m, 4H), 4,97 (d, 1H, J=4,8 Hz), 4,70 (s, 1H), 4,62 (br s, 2H), 3,90 (d, 1H, J=6,6 Hz), 3,16 (s, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,36 (t, 2H, J=6,6 Hz), 2,26 (t, 2H, J=7,8 Hz), 1,95 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,72 (t, 1H, J=4,8 Hz), 1,28 (m, 1H). HRMS (ESI MS m/z) Calculado para C₃₀H₃₆ClN₆O₅⁺ (M+H)⁺ 623,2492. Encontrado 623,2501.

N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-(4-metoxicarbonil-1-butiniil)-9-il]-2',3'-O-isopropiliden-biciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (28) (Fig. 3). A una solución de compuesto 27 (52 mg, 0,087 mmol) en DMF anhidra (1,5 mL), PdCl₂(PPh₃)₂ (12 mg, 0,017 mmol), CuI (2 mg, 0,010 mmol), se añadió ω-pentinato de metilo (39 mg, 0,347 mmol) y después trietilamina (0,12 mL, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo por cromatografía rápida en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 30:1) para dar el compuesto 28 (40 mg, 78 %) como un jarabe espumoso. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,16 (s, 1H), 7,42-7,44 (m, 4H), 5,81 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,82 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,72-2,81 (m, 5H), 2,09-2,14 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,41 (t, J= 5,1 Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 0,82-0,96 (m, 1H). HRMS calculado para C₂₉H₃₂ClN₆O₅ (M + H)⁺: 579,2105; encontrado 579,2123.

N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-(6-metoxicarbonil-1-hexiniil)-9-il]-2',3'-O-isopropiliden-biciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (30). Se sintetizó el compuesto 30 (74 %) a partir del compuesto 27 siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto 28. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,12 (s, 1H), 7,41-7,20 (m, 4H), 5,75 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,86 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,38-2,55 (m, 4H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,64-1,91 (m, 4H), 1,53 (s, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,24-1,32 (m, 4H), 0,84-0,97 (m, 1H). HRMS calculado para C₃₁H₃₆ClN₆O₅ (M + H)⁺: 607,2426; encontrado 607,2436.

N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-(4-(βD-aminoetilaminocarbonil)-1-butiniil)-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (37). A una solución del compuesto 28 (20 mg, 0,034 mmol) en metanol (0,3 mL), se añadió etilendiamina (1,5 mL) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo someramente por cromatografía rápida en columna de gel de sílice. El producto aminado se disolvió en metanol (1,5 mL) y ácido trifluoroacético al 10 % (1,5 mL) y se calentó a 70 °C durante 15 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía rápida en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 10:1:0,1) para dar el

compuesto 37 (15 mg, 79 %). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,09 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27-7,32 (m, 3H), 4,99 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,78-4,91 (m, 2H), 3,97 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,33-3,36 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,75-2,80 (m, 4H), 2,53 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,59-3,41 (m, 1H), 1,88 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 1,34-1,43 (m, 1H). HRMS calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{Na}$ ($M + \text{Na}$) $^+$: 589,2068; encontrado 589,2054.

- 5 N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-(6-(β -aminoetilaminocarbonil)-1-hexinil)-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (38). Se sintetizó el compuesto 38 (82 %) a partir del compuesto 30 siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto 37. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,06 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28-7,31 (m, 3H), 5,01 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,84 (m, 2H), 3,98 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,24 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,72 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,74-1,88 (m, 3H), 1,60-1,73 (m, 2H), 1,32-1,42 (m, 1H), 0,81-0,98 (m, 1H). HRMS calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{ClN}_6\text{O}_4$ ($M + \text{H}$) $^+$: 595,2527; encontrado 595,2548.

- 10 N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-(4-(β D-aminopropilaminocarbonil)-1-butilil)-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (39). Se sintetizó el compuesto 39 (78 %) a partir del compuesto 28 siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto 37. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,09 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25-7,32 (m, 3H), 5,03 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,81-4,86 (m, 2H), 4,99 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,35-3,37 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,67-2,82 (m, 4H), 2,52 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,06-2,10 (m, 1H), 1,85 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 1,62-1,71 (m, 2H), 1,36-1,40 (m, 1H), 0,78-0,92 (m, 1H). HRMS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClN}_6\text{O}_4$ ($M + \text{H}$) $^+$: 581,2392; encontrado 581,2376.

- 15 N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-(4-(β D-aminobutilaminocarbonil)-1-butilil)-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (40). Se sintetizó el compuesto 40 (74 %) a partir del compuesto 28 siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto 37. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,09 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28-7,32 (m, 3H), 5,04 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,82-4,86 (m, 2H), 3,99 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,34-3,38 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,69-2,82 (m, 4H), 2,48-2,54 (m, 2H), 2,06-2,10 (m, 1H), 1,86 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 1,52-1,56 (m, 4H), 1,36-1,41 (m, 1H), 0,76-0,97 (m, 1H). HRMS calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{ClN}_6\text{O}_4$ ($M + \text{H}$) $^+$: 595,2548; encontrado 595,2533.

- 20 N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-(4-(β -aminoetil-N-aminoetilaminocarbonil)-1-butilil)-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (41). Se sintetizó el compuesto 41 (69 %) a partir del compuesto 28 siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto 37. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,10 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,25-7,33 (m, 3H), 5,05 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,78-4,86 (m, 2H), 4,01 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,33-3,36 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,73-2,86 (m, 6H), 2,58 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,06-2,10 (m, 1H), 1,86 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 1,36-1,41 (m, 1H), 0,88-0,94 (m, 1H). HRMS calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{ClN}_9\text{O}_4$ ($M + \text{H}$) $^+$: 610,2657; encontrado 610,2676.

- 25 N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-(4-metoxycarbonil)-1-butilil)-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (35). Se calentó una solución de compuesto 28 (67 mg, 0,115 mmol) en metanol (3 mL) y ácido trifluorometanosulfónico al 10 % (2 mL) a 70 °C durante la noche. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía rápida en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 :MeOH = 20:1) para dar el compuesto 35 (46 mg, 75 %). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,13 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22-7,45 (m, 3H), 5,10 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,80-4,86 (m, 2H), 4,03 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,76-2,85 (m, 2H), 2,46-2,58 (m, 2H), 2,05-2,10 (m, 1H), 1,77-1,83 (m, 1H), 1,35-1,40 (m, 1H), 0,82-0,96 (m, 1H). HRMS calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_6\text{O}_5$ ($M + \text{H}$) $^+$: 539,1731; encontrado 539,1743.

- 30 N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-(6-metoxycarbonil)-1-hexinil)-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (36). Se sintetizó el compuesto 36 (71 %) a partir del compuesto 30 siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto 35. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,11 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,24-7,45 (m, 3H), 5,02 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,80-4,86 (m, 2H), 3,99 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,51 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,07-2,1 (m, 1H), 1,66-1,88 (m, 4H), 1,35-1,40 (m, 2H), 0,98-1,21 (m, 1H). HRMS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_6\text{O}_5$ ($M + \text{H}$) $^+$: 567,2123; encontrado 567,2114.

- 35 N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-(4-hidroxycarbonil)-1-butilil)-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (33). A una solución del éster 35 (30 mg, 0,055 mmol) en metanol (1,5 mL), se añadió solución 1 M de hidróxido de potasio (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se neutralizó la mezcla de reacción con ácido acético y se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía rápida en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 :MeOH = 10:1) para dar el compuesto 33 (23 mg, 80 %). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,06 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24-7,35 (m, 3H), 5,14 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,79-4,86 (m, 2H), 4,03 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,42-2,80 (m, 4H), 2,04-2,32 (m, 1H), 1,82 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 1,36-1,40 (m, 1H), 0,84-0,97 (m, 1H). HRMS calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{O}_5$ ($M + \text{H}$) $^+$: 525,9562; encontrado 525,9583.

- 40 N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-(4-hidroxycarbonil)-1-hexinil)-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (34). Se preparó el compuesto 34 (77 %) a partir del compuesto 35 siguiendo el mismo método que para el compuesto 33. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,08 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,24-7,42 (m, 3H), 5,06 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,81-4,85 (m, 2H), 4,02 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,50 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,70-1,87 (m, 4H), 1,35-1,40 (m, 2H), 0,84-0,96 (m, 1H). HRMS calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_6\text{O}_5$ ($M + \text{H}$) $^+$: 553,1966; encontrado 553,1976.

N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-(N-biotinil(β -aminoetilaminocarbonil)-1-butilil)-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (42). A una solución de compuesto 37 (4 mg, 0,007 mmol) en DMF seca (0,5 mL), se añadieron biotina (1,89 mg, 0,0077 mmol), HATU (3,2 mg, 0,0084 mmol) y DIEA (1,6 μL , 0,009 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía rápida

en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 5:1:0,1$) para dar el compuesto 42 (3,5 mg, 62 %). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,14 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29-7,39 (m, 3H), 5,07 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,78-4,86 (m, 2H), 4,48-4,52 (m, 1H), 4,28-4,32 (m, 1H), 4,04 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,70-3,82 (m, 2H), 3,24-3,31 (m, 1H), 3,08-3,23 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,70-2,83 (m, 4H), 2,56 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,04-2,15 (m, 2H), 1,89 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 1,33-1,70 (m, 10H), 0,84-1,02 (m, 1H). HRMS calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{ClN}_{10}\text{O}_6\text{S}$ ($M + \text{H}^+$): 793,3011; encontrado 793,3030.

N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-(N-biotinil{5-aminopentanol})(β -aminoetilaminocarbonil)-1-butiril)-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (43). A una solución de compuesto 37 (3,4 mg, 0,0059 mmol) en DMF (0,5 mL), se añadió sulfo-NHS-LC-biotina (10 mg, 0,017 mmol) y una gota de trietilamina y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía rápida en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 7:1:0,1$) para dar el compuesto 43 (2,9 mg, 55 %). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7,99 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19-7,32 (m, 3H), 4,93 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,70-4,80 (m, 2H), 4,36-4,42 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 1H), 3,88 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,42-3,62 (m, 2H), 3,03-3,15 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,56-2,86 (m, 6H), 2,41 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,96-2,13 (m, 5H), 1,15-1,16 (m, 14H), 0,74-0,88 (m, 1H). $\text{C}_{43}\text{H}_{57}\text{ClN}_9\text{O}_7\text{S}$ ($M + \text{H}^+$): 906,3852; encontrado 906,3878.

N-Metilamida del ácido (1'S,2'R,3'S,4'S,5'S)-4'-[6-(3-clorobencilamino)-2-(N-cianina(β -aminoetilaminocarbonil)-1-butiril)-9-il]-2',3'-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-1'-carboxílico (44). A una solución de compuesto 37 (1,69 mg, 0,0029 mmol) en DMF (0,3 mL), se añadieron colorante fluorescente Cy5 (2,36 mg, 0,0029 mmol) y tampón bicarbonato (60 μL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se cubrió con una hoja de aluminio para protegerla de la luz. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía rápida en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 3:1:0,1$) para dar el compuesto 44 (3,2 mg, 89 %) como un jarabe de color azul oscuro. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,21-8,42 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85-7,93 (m, 2H), 7,29-7,46 (m, 6H), 6,28-6,45 (m, 1H), 5,07 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,84-4,86 (m, 2H), 3,97-4,20 (m, 3H), 3,53 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,12 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,52-2,64 (m, 2H), 2,01-2,17 (m, 2H), 1,56-1,89 (m, 9H), 1,22-1,49 (m, 10H), 0,86-0,96 (m, 1H). HRMS calculado para $\text{C}_{60}\text{H}_{68}\text{CHN}_{10}\text{O}_{11}\text{S}_2$ (M^+): 1203,4199; encontrado 1203,4175.

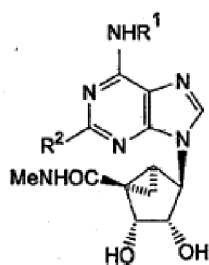
Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra algunas de las propiedades biológicas de los compuestos de acuerdo con una realización de la invención. Entre los compuestos ilustrados, el compuesto 16 de la Tabla 1 no está dentro del alcance de la presente invención.

La [^{125}I]N⁶-(4-amino-3-yodo-bencil)adenosina-5'-N-metiluronamida ([^{125}I]I-AB-MECA; 2000 Ci/mmol), [^3H]R-PIA (R-N⁶-[fenilisopropil]adenosina, 34 Ci/mmol), [^3H]CGS21680 (2-[p-(2-carboxietil)feniletilamino]-5'-N-etilcarboxamido-adenosina, 47 Ci/mmol) y [^3H]cAMP (40 Ci/mmol) procedían de Amersham Pharmacia Biotech (Buckinghamshire, UK). NECA, CGS21680, CPA, y R-PIA se compraron a Sigma-RBI (St. Louis, MO). Otros reactivos químicos procedían de fuentes comerciales y eran de grado analítico.

Se cultivaron células CHO que expresan establemente receptores de adenosina recombinantes humanos en medio DMEM y F12 (1:1) suplementado con 10 % de suero fetal bovino, 100 unidades/mL de penicilina, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de estreptomycin, 2 $\mu\text{mol}/\text{mL}$ de glutamina y 800 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de geneticina. Después de recolección y homogenización, se centrifugaron las células a 500 g durante 10 min, y se resuspendió el sedimento en tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) que contenía MgCl_2 10 mM, EDTA 1 mM. Se homogenizó la suspensión con un homogeneizador eléctrico durante 10 segundos, y después se re-centrifugó a 20.000 g durante 20 min a 4 °C. Los sedimentos resultantes se resuspendieron en tampón en presencia de 3 unidades/mL de adenosina-desaminasa, y se conservó la suspensión a -80 °C hasta los experimentos de unión. Se midió la concentración de proteínas como se describe en Bradford, M.M. et al., Anal. Biochem. 1916, 72, 248. Para los ensayos de unión a los receptores de adenosina A₃, cada tubo contenía 100 μL de suspensión de membrana, 50 μL de [^{125}I]I-AB-MECA (concentración final 0,5 nM), y 50 μL de concentraciones crecientes de los compuestos en tampón Tris-HCl (50 mM, pH 7,4) que contenía MgCl_2 10 mM. La unión no específica se midió utilizando NECA 10 μM . Se incubaron las mezclas a 25 °C durante 60 min. Las reacciones de unión se terminaron por filtración a través de filtros Whatman GF/B a presión reducida utilizando un recolector de células MT-24 (Brandell, Gaithersburg, MD). Se lavaron los filtros tres veces con tampón enfriado con hielo. Se determinó la radiactividad en un γ -contador Beckman 5500B. La unión de [^3H]R-PIA a los receptores de adenosina A₁ y la unión de [^3H]CGS21680 a los receptores de adenosina A_{2A} fueron como se ha descrito previamente.¹⁰ Se realizaron ensayos similares de unión de competición utilizando membranas celulares HEK 293 que expresan los receptores de adenosina de ratón utilizando [^{125}I]I-AB-MECA para marcar los receptores de adenosina A₁ o A₃ y [^3H]CGS 21680 para marcar los receptores de adenosina A_{2A} como se describe en Kreckler LM et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006, 317, 172. Los valores de IC_{50} se convirtieron en valores K_i como se describe en Cheng Y-C and Prusoff WH., Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099. Los datos se expresaron como la media $\pm$ error estándar y se indican en la Tabla 1.

Tabla 1. Afinidad de una serie de derivados de (N)-metanocarba-adenosina en tres subtipos de receptores de adenosina en diversas especies.



Comp.	R¹	R²	Afinidad				Selectividad A₁/A₃
			Especie	A₁ ^a K _i , nM	A₂ ^a K _i , nM (o % inhib.)	A₃ ^a K _i , nM	
1	3-clorobencilo	I	ratón	210±34,4	(40%) ⁱ	1,18±0,11	178
			humano ^c	2200	>10000	3,6	610
			rata ^c	ND	ND	3,9	-
2	2,5-dimetoxibencilo	I	ratón	239±29	(14%) ⁱ	1,51±0,36	194
			humano	3070±820	(35%) ^f	1,30±0,27	2360
3	3-clorobencilo	etinilo	ratón	45,6±7,9	(41%) ⁱ	0,85±0,08	53,6
			humano	174±23	(48%) ^f	1,30±0,38	134
4	3-clorobencilo	2-trimetilsilil-etinilo	ratón	159±22	(20%) ⁱ	4,46±0,57	35,6
			humano	160±40	(52%) ^f	0,98±0,14	160
5	3-clorobencilo	1-pentinilo	ratón	1390±430	(42%) ⁱ	6,06±1,21	229
			humano	1040±83	(80%) ^f	0,82±0,20	1300
6	3-clorobencilo	5-carboximetoxi-1-pentinilo	ratón	1340±330	(50%) ⁱ	4,65±0,53	288
			humano	482±23	(49%) ^f	1,17±0,27	412
7	3-clorobencilo	5-carboxi-1-pentinilo	ratón	10500±1900	(8%) ⁱ	24,4±3,1	431
			humano	14900±3500	(43%) ^f	2,38±0,56	6260
8	3-clorobencilo	5-(2-aminoetil)aminocarbonil-1-pentinilo	ratón	546±62	(31%) ⁱ	8,60±1,02	64
			humano	454±44	(81%) ^f	2,17±0,51	209
9	3-(5-carboxi-1-pentinil)bencilo	Cl	ratón	703±71	(5%) ⁱ	14,4±2,5	49
			humano	320±31	(14%) ^f	17,1±1,2	19
10	3-(5-(2-aminoetil)aminocarbonil-1-pentinil)bencilo	Cl	ratón	151±18	(39%) ⁱ	11,9±2,4	13
			humano	271±23	(58%) ^f	5,21±0,91	52
11	3-(5-(2-acetamido-etil)aminocarbonil-1-pentinil)bencilo	Cl	ratón	45,4±3,4	(68%) ⁱ	4,65±0,22	9,8
			humano	181±22	(80%) ^f	2,88±0,54	63
12	metilo	Cl	ratón	55,3±6,0	20400±3200	49,0±3,9	1,1
			humano	2011±1700	(6%) ^{d,f}	2,2±0,6	950
			rata ^{d,g}	805 ^g	>10.000 ^g	160±30	5,0
13	3-clorobencilo	Cl	ratón	15,3±5,8	10400±1700	1,49±0,46	10,3
			humano ^{c,d}	260±60	2300±100	0,29±0,04	900

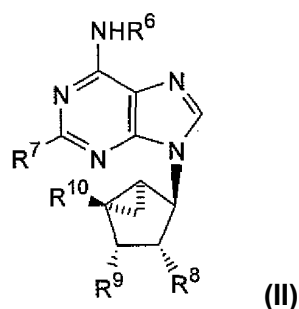
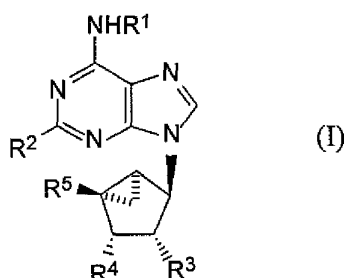
ES 2 531 828 T3

Comp.	R ¹	R ²	Afinidad				Selectividad
			rata ^d	ND	ND	1,0	
14	3-bromobencilo	Cl	ratón	8,79±0,12	6390±870	0,90±0,22	9,8
			humano ^{c,d}	270	1300	0,38	710
			rata ^c	ND	ND	0,76	-
15	3-yodobencilo	Cl	ratón	7,32±1,5	5350±860	0,80±0,14	9,2
			humano ^c	136±22	784±97	1,5±0,2	100
			rata	83,9 ^g	1660 ^g	1,1	76
16	3-(3-hidroxi-1-propinil)bencilo	Cl	ratón	111±22	(11%) ⁱ	1,94±1,1	57,2
			humano ^d	2600±300	(56%) ^f	2,9±0,7	900
			rata ^d	ND	ND	1,6±0,6	
17	2,5-dimetoxibencilo	Cl	ratón	29,0±3,3	44700±5700	1,72±0,04	17
			humano ^{c,d}	1600	10000	1,4	1100
			rata ^d	ND	ND	0,87	
18	2,2-difeniletilo	Cl	ratón	6,83±1,5	1810±581	1,67±0,09	4,1
			humano ^{c,e}	1300±100	1600±100	0,69±0,02	1900
			rata ^c	ND	ND	10±4	
19	ciclopropilfenilo	Cl	ratón	6,60±1,3	38200±5300	2,79±0,89	2,4
			humano ^{c,d}	770±50	4800±200	0,78±0,06	990
20	3-clorobencilo	SMe	ratón	98,9±18,8	(32%) ⁱ	1,19±0,09	83
			humano ^c	610	10000	1,5	410
21	metoxi	Cl	ratón	1160±130	(2%) ⁱ	877±149	1,3
			humano	265±45	(2%) ^f	149±15	1,8
31	3-yodobencilo	H	humano	700±270	6200±100	2,4±0,5	100 ^j
32	ciclopentilo	Cl	humano	18,3±6,3	3250±300	3,7±0,9	101 ^j
33	3-clorobencilo	C≡C(CH ₂) ₂ COO H	humano	(17±3%)	(24±12%)	61,1±35,8	106,2±17,1 ^j
34	3-clorobencilo	C≡C(CH ₂) ₄ COO H	humano	(5±3%)	(38±2%)	12,4±1,8	ND
35	3-clorobencilo	C≡C(CH ₂) ₂ COO CH ₃ ,	humano	(19±3%)	(43±5%)	5,5±0,3	74,4±5,1 ^j
36	3-clorobencilo	C≡C(CH ₂) ₄ COO CH ₃ ,	humano	(21±8%)	3540±1370	11,1±2,3	90,0±6,2 ^j
37	3-clorobencilo	C≡C(CH ₂) ₂ CON H(CH ₂) ₂ NH ₂	humano	(25±12%)	550±83	2,5±0,5	ND
38	3-clorobencilo	C≡C(CH ₂) ₄ CON H(CH ₂) ₂ NH ₂	humano	(21±6%)	277±3,3	3,4±0,7	100,0±2,4 ^j
39	3-clorobencilo	C≡C(CH ₂) ₂ CON H(CH ₂) ₃ NH ₂	humano	(16±4%)	979±181	3,1±0,4	97,9±18,4 ^j
40	3-clorobencilo	C≡C(CH ₂) ₂ CON H(CH ₂) ₄ NH ₂	humano	(30±7%)	776±109	2,1±0,4	102,1±13,0 ^j
41	3-clorobencilo	C≡C(CH ₂) ₂ CO[N H(CH ₂) ₂] ₂ NH ₂	humano	(14±8%)	890±110	15,4±4,4	87,6±21,2 ^j
42	3-clorobencilo	C≡C(CH ₂) ₂ CON H(CH ₂) ₂ NH- biotina	humano	(13±6%)	(51±2%)	36,4±5,6	84,5±12,0 ^j
43	3-clorobencilo	C≡C(CH ₂) ₂ CON H(CH ₂) ₂ NHCO- (CH ₂) ₅ NH-biotina	humano	(8±4%)	(47±11%)	57,7±16,2	106,5±17,7 ^j
44	3-clorobencilo	C≡C(CH ₂) ₂ CON H(CH ₂) ₂ NHCO- (CH ₂) ₅ Cy5	humano	(10±4%)	4730±1020	17,2±3,1	94,4±9,6 ^j

- 5 a) Se realizaron ensayos de unión de radioligandos de competición utilizando [125 I]N⁶-(4-amino-3-yodobencil)adenosina-5'-N-metil-uronamida (receptores de adenosina A₁ y A₃) y [3 H]2-[p-(2-carboxietil)fenil-etilamino]-5'-N-etilcarboxamidoadenosina (receptor de adenosina A_{2A}) con membranas preparadas a partir de células HEK293 que expresan los receptores de adenosina A₁, A_{2A}, o A₃ recombinantes de ratón. En los receptores de adenosina de rata y humano, el radioligando A₁ fue o [3 H]R-fenilisopropiladenosina o [3 H]2-cloro-N⁶-ciclopentiladenosina. Los valores se expresan como la media $\pm$ SEM. ND, no determinado.
- b) Datos de Ge et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther. , 2006, 319, 1200).
- c) El valor de EC₅₀ en la activación del receptor de adenosina A_{2B} es $\geq 10 \mu\text{M}$.
- d) Datos de Tchilibon et al. (J Med. Chem., 2005, 48, 1745).
- 10 e) Datos de Kim et al. (J Med. Chem., 1994, 37, 3614).
- f) Tanto por ciento de inhibición a $10 \mu\text{M}$.
- g) Datos de Lee et al. (Bioorg. Med. Chem. Lett, 2001, 11, 1333).
- i) Tanto por ciento de inhibición a $100 \mu\text{M}$.
- 15 j) El % de eficacia en el receptor de adenosina A₃ humano se determinó por la inhibición de la producción de AMP cíclico estimulada por forskolina en las células CHO transfectadas con el receptor de adenosina. Los datos son a $10 \mu\text{M}$ en comparación con el efecto máximo de un agonista completo (5'-N-etilcarboxamidoadenosina) al 100 %.
- 20 El uso de los términos "un" y "una" y "el" y "la" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se debe considerar que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en la presente memoria o que esté claramente contraindicado por el contexto. Los términos "que comprende," "que tiene," "que incluye," y "que contiene" se deben considerar como términos abiertos (esto es, que significan "que incluyen, pero no se limitan a") a menos que se indique otra cosa. La recitación de intervalos de valores en esta memoria solamente pretende servir como un método abreviado de referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro de ese intervalo, a menos que se indique otra cosa en la presente memoria, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se hubiera indicado individualmente en la presente memoria.
- 25 Todos los métodos descritos aquí se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa en la presente memoria o que esté claramente contraindicado por el contexto. El uso de alguno y de todos los ejemplos, o lenguaje de los ejemplos (p. ej., "tales como") proporcionado aquí, pretende únicamente aclarar mejor la invención y no pone ninguna limitación al alcance de la invención a menos que se reivindique otra cosa. Ninguna expresión de la memoria descriptiva se debe considerar que indica ningún elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención.
- 30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una fórmula seleccionada de la fórmula I y la fórmula II:



en donde, en la fórmula I:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₆, dicitioalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₆, bicicloalquil C₇-C₁₂-alquilo C₁-C₆, tricicloalquil C₇-C₁₄-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₄, aril C₆-C₁₄-alquilo C₁-C₆, diaril C₆-C₁₄-alquilo C₁-C₆, aril C₆-C₁₄-alcoxi C₁-C₆, heterocicil-alquilo C₁-C₆, heterocicilo, 4-[[[4-[[[(2-amino-alquil C₁-C₆)amino]-carbonil]-alquil C₁-C₆]anilino]carbonil]alquil C₁-C₆]arilo C₆-C₁₄, y aril C₆-C₁₄-cicloalquilo C₃-C₈, en donde la porción arilo o heterocicilo de R¹ está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, amino, hidroxilo, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi C₆-C₁₄, hidroxi-alquilo C₁-C₆, hidroxi-alquenilo C₂-C₆, hidroxi-alquinilo C₂-C₆, carboxi-alquilo C₁-C₆, carboxi-alquenilo C₂-C₆, carboxi-alquinilo C₂-C₆, aminocarbonil-alquilo C₁-C₆, aminocarbonil-alquenilo C₂-C₆, aminocarbonil-alquinilo C₂-C₆, y cualquier combinación de los mismos; y la porción alquilo o cicloalquilo de R¹ está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, amino, alquilo, alcoxi, ariloxi, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, aminocarbonilalcoxi, y arilalcoxi, y cualquier combinación de los mismos; o R¹ es 7-nornormilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en yodo, alquilo C₁-C₂₀, cicloalquil C₇-C₁₂-alquilo C₁-C₂₀, bicicloalquil C₇-C₁₂-alquilo C₁-C₂₀, bicicloalquenil C₇-C₁₂-alquilo C₁-C₂₀, aril C₆-C₁₄-alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₂₀, cicloalquil C₇-C₁₂-alquenilo C₂-C₂₀, bicicloalquil C₇-C₁₂-alquenilo C₂-C₂₀, bicicloalquenil C₇-C₁₂-alquenilo C₂-C₂₀, aril C₆-C₁₄-alquenilo C₂-C₂₀, alquinilo C₂-C₂₀, alquil C₁-C₂₀-alquinilo C₂-C₂₀, cicloalquil C₇-C₁₂-alquinilo C₂-C₂₀, bicicloalquil C₇-C₁₂-alquinilo C₂-C₂₀, bicicloalquenil C₇-C₁₂-alquinilo C₂-C₂₀, aril C₆-C₁₄-alquinilo C₂-C₂₀, y la porción alquilo, cicloalquilo, o arilo de R² está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, alquilamino, -SH, -S-alquilo, -S-arilo, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO₂-alquilo o -SO₂-arilo, en donde el alquilo es alquilo C₁-C₂₀ y el arilo es arilo C₆-C₁₄, y cualquier combinación de los mismos; o R² se selecciona del grupo que consiste en amino (alquilamino)ₙ, alquilaminocarbonilo en donde n es 1 a 6, aminoalquilcarbonilaminoalquilaminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo cuyo extremo amino está unido a una etiqueta o colorante, amino (alquilamino)ₙ, alquilaminocarbonilo en donde n es 1 a 6 cuyo extremo amino está unido a una etiqueta o colorante, y aminoalquilcarbonilaminoalquilaminocarbonilo cuyo extremo amino está unido a una etiqueta o colorante; ,

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino, tiol, ureido, alquil C₁-C₆ - carbonilamino, hidroxi-alquilo C₁-C₆, e hidrazinilo; y

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, di(alquil C₁-C₃)aminocarbonilo, alquiltio C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidrazinilo, amino-alquilo C₁-C₃, hidroxi-alquilo C₁-C₃, cicloalquilamino C₃-C₆, hidroxilamino, y alquenilo C₂-C₃;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que cuando R² es yodo, R³ y R⁴ son hidroxilo, y R⁵ es metilaminocarbonilo, R¹ no es 3-clorobencilo, y

en la fórmula II,

R^6 es aril C_6-C_{14} -alquilo C_1-C_6 en donde el arilo C_6-C_{14} está sustituido con un grupo representado por $C\equiv C-(CH_2)_n-COR^{11}$ en donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste en OH, OR^{12} , $NR^{13}R^{14}$, en donde R^{12} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_1-C_6 , dicicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_1-C_6 , bicicloalquil C_7-C_{12} -alquilo C_1-C_6 , tricicloalquil C_7-C_{14} -alquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{14} , aril C_6-C_{14} -alquilo C_1-C_6 , y diaril C_6-C_{14} -alquilo C_1-C_6 ; R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , y $(CH_2)_nR^{15}$ en donde R^{15} es $NR^{16}R^{17}$, en donde R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , y COR^{18} en donde R^{18} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; en donde n es un número entero de 1 a 10;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en bromo, cloro, yodo, alquilo C_1-C_{20} , cicloalquil C_7-C_{12} -alquilo C_1-C_{20} , bicicloalquil C_7-C_{12} -alquilo C_1-C_{20} , bicicloalquenil C_7-C_{12} -alquilo C_1-C_{20} , aril C_6-C_{14} -alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} , cicloalquil C_7-C_{12} -alquenilo C_2-C_{20} , bicicloalquil C_7-C_{12} -alquenilo C_2-C_{20} , bicicloalquenil C_7-C_{12} -alquenilo C_2-C_{20} , aril C_6-C_{14} -alquenilo C_2-C_{20} , alquinilo C_2-C_{20} , cicloalquil C_7-C_{12} -alquinilo C_2-C_{20} , bicicloalquil C_7-C_{12} -alquinilo C_2-C_{20} , bicicloalquenil C_7-C_{12} -alquinilo C_2-C_{20} , y aril C_6-C_{14} -alquinilo C_2-C_{20} , y la porción alquilo, cicloalquilo, o arilo de R^7 está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, trialkilsililo, -SH, -S-alquilo, -S-arilo, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO₂-alquilo o -SO₂-arilo, en donde el alquilo es alquilo C_1-C_{20} y el arilo es arilo C_6-C_{14} , y cualquier combinación de los mismos;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino, tiol, ureido, alquil C_1-C_6 - carbonilamino, hidroxi-alquilo C_1-C_6 , e hidrazinilo; y

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en alquil C_1-C_3 -aminocarbonilo, di(alquil C_1-C_3)aminocarbonilo, alquiltio C_1-C_3 -alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , hidrazinilo, aminoalquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 , cicloalquilamino C_3-C_6 , hidroxilamino, y alquenilo C_2-C_3 ;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula I, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_1-C_6 , dicicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_1-C_6 , bicicloalquil C_7-C_{12} -alquilo C_1-C_6 , tricicloalquil C_7-C_{14} -alquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{14} , aril C_6-C_{14} -alquilo C_1-C_6 , diaril C_6-C_{14} -alquilo C_1-C_6 , aril C_6-C_{14} -alcoxi C_1-C_6 , heterocicilil-alquilo C_1-C_6 , heterocicililo, 4-[[[4-[[[(2-amino alquil C_1-C_6)amino]-carbonil]-alquil C_1-C_6]anilino]carbonil]alquil C_1-C_6]arilo C_6-C_{14} , y aril C_6-C_{14} -cicloalquilo C_3-C_8 , en donde la porción arilo o heterocicililo de R^1 está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, amino, hidroxilo, carboxi, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ariloxi C_6-C_{14} , hidroxi-alquilo C_1-C_6 , hidroxi-alquenilo C_2-C_6 , hidroxi-alquinilo C_2-C_6 , carboxi-alquilo C_1-C_6 , carboxi-alquenilo C_2-C_6 , carboxi-alquinilo C_2-C_6 , aminocarbonil-alquilo C_1-C_6 , aminocarbonil-alquenilo C_2-C_6 , aminocarbonil-alquinilo C_2-C_6 , y cualquier combinación de los mismos; y la porción alquilo o cicloalquilo de R^1 está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, amino, alquilo, alcoxi, ariloxi, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, aminocarbonilalcoxi, y arilalcoxi, y cualquier combinación de los mismos; o R^1 es 7-norbornilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en yodo, alquilo C_1-C_{20} , cicloalquil C_7-C_{12} -alquilo C_1-C_{20} , bicicloalquil C_7-C_{12} -alquilo C_1-C_{20} , bicicloalquenil C_7-C_{12} -alquilo C_1-C_{20} , aril C_6-C_{14} -alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_{20} , cicloalquil C_7-C_{12} -alquenilo C_2-C_{20} , bicicloalquil C_7-C_{12} -alquenilo C_2-C_{20} , bicicloalquenil C_7-C_{12} -alquenilo C_2-C_{20} , aril C_6-C_{14} -alquenilo C_2-C_{20} , alquinilo C_2-C_{20} , cicloalquil C_7-C_{12} -alquinilo C_2-C_{20} , bicicloalquil C_7-C_{12} -alquinilo C_2-C_{20} , bicicloalquenil C_7-C_{12} -alquinilo C_2-C_{20} , y aril C_6-C_{14} -alquinilo C_2-C_{20} , y la porción alquilo, cicloalquilo, o arilo de R^2 está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, trialkilsililo, -SH, -S-alquilo, -S-arilo, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO₂-alquilo o -SO₂-arilo, en donde el alquilo es alquilo C_1-C_{20} y el arilo es arilo C_6-C_{14} , y cualquier combinación de los mismos;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino, tiol, ureido, alquil C_1-C_6 - carbonilamino, hidroxi-alquilo C_1-C_6 , e hidrazinilo; y

R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquil C_1-C_3 -aminocarbonilo, di(alquil C_1-C_3)aminocarbonilo, alquiltio C_1-C_3 -alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , hidrazinilo, amino-alquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 , cicloalquilamino C_3-C_6 , hidroxilamino, y alquenilo C_2-C_3 ;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , aril C_6-C_{14} -alquilo C_1-C_6 , diaril C_6-C_{14} alquilo C_1-C_6 , aril C_6-C_{14} cicloalquilo C_3-C_8 , y heterocicilil-alquilo C_1-C_6 , en donde la porción arilo o heterocicililo de R^1 está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, amino, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ariloxi C_6-C_{14} , hidroxi-alquilo C_1-C_6 , hidroxi-alquenilo C_2-C_6 , hidroxi-alquinilo C_2-C_6 , y cualquier combinación de los mismos; o R^1 es 7-norbornilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de la reivindicación 2 o reivindicación 3, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopentilo, bencilo, difenil-etilo, fenil-ciclopropilo, difenil-ciclopropilo, y 2,2,-difenetilo, en donde la porción fenilo de R^1 está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, amino, hidroxilo, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fenoxi, hidroxil-alquilo C_1-C_6 , hidroxil-alqueno C_2-C_6 , hidroxil-alquino C_2-C_6 , y cualquier combinación de los mismos, o R^1 es 7-norbornilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde R^1 es bencilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, amino, hidroxilo, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fenoxi, hidroxil-alquilo C_1-C_6 , hidroxil-alqueno C_2-C_6 , y cualquier combinación de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde R^1 es metilo, ciclopentilo, o 7-norbornilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en 3-clorobencilo, 3-bromobencilo, 3-yodobencilo, 3-(3-hidroxi-propinil)bencilo, y 2,5-dimetoxibencilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
8. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^1 es trans-2-fenil-1-ciclopropilo, o 2,2-difenetilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en yodo, alquino C_1-C_{20} , cicloalquil C_7-C_{12} -alquino C_1-C_{20} , bicicloalquil C_7-C_{12} -alquino C_1-C_{20} , bicicloalqueno C_7-C_{12} -alquino C_1-C_{20} , y aril C_6-C_{14} -alquino C_1-C_{20} , o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en donde R^2 es alquino C_1-C_{20} , o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en donde la porción alquilo, cicloalquilo o arilo de R^2 está sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, carboxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo, trialkilsililo, y cualquier combinación de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino, tiol, y ureido, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquil C_1-C_3 -aminocarbonilo, di(alquil C_1-C_3)aminocarbonilo, alquiltio C_1-C_3 -alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , aminoalquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 , y cicloalquilamino C_3-C_6 , o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, en donde R^5 es alquil C_1-C_3 -aminocarbonilo o di(alquil C_1-C_3)aminocarbonilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
15. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^1 es 3-clorobencilo, 3-yodobencilo, o ciclopentilo, R^2 es etinilo, R^3 y R^4 son hidroxilo, y R^5 es metilamino-carbonilo; R^1 es 3-clorobencilo, R^2 es 2-(trimetilsilil)etinilo, R^3 y R^4 son hidroxilo, y R^5 es metilamino-carbonilo; R^1 es 3-clorobencilo, R^2 es 1-pentinilo, R^3 y R^4 son hidroxilo, y R^5 es metilamino-carbonilo; R^1 es 3-clorobencilo, R^2 es 5-metoxycarbonil-1-pentinilo, R^3 y R^4 son hidroxilo; R^1 es 3-clorobencilo, R^2 es 5-carboxi-1-pentinilo, R^3 y R^4 son hidroxilo, y R^5 es metilamino-carbonilo; o R^1 es 3-clorobencilo, R^2 es 5-(2-aminoetil)aminocarbonil-1-pentinilo, R^3 y R^4 son hidroxilo, y R^5 es metilamino-carbonilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
16. El compuesto que tiene la fórmula I de la reivindicación 1, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en carboxialquilalquino, alcoxicarbonilalquilalquino, aminoalquilaminocarbonilalquil-alquino, amino (alquilamino) n alquilaminocarbonilo en donde n es 1 a 6, aminoalquilcarbonilaminoalquilaminocarbonilo, aminoalquilaminocarbonilo cuyo extremo amino está unido a una etiqueta o colorante, amino (alquilamino) n alquilaminocarbonilo en donde n es 1 a 6 cuyo extremo amino está unido a una etiqueta o colorante, aminoalquilcarbonilaminoalquilaminocarbonilo cuyo extremo amino está unido a una etiqueta o colorante.
17. El compuesto que tiene la fórmula I de la reivindicación 1 o de la reivindicación 16, en donde R^1 es 3-clorobencilo, R^2 se selecciona del grupo que consiste en $C\equiv C(CH_2)_2COOH$, $C\equiv C(CH_2)_4COOH$, $C\equiv C(CH_2)_2COOCH_3$, $C\equiv C(CH_2)_4COOCH_3$, $C\equiv C(CH_2)_2CONH(CH_2)_2NH_2$, $C\equiv C(CH_2)_4CONH(CH_2)_2NH_2$, $C\equiv C(CH_2)_2CONH(CH_2)_3NH_2$, $C\equiv C(CH_2)_2CONH(CH_2)_4NH_2$, $C\equiv C(CH_2)_2CO[NH(CH_2)_2]_2NH_2$, $C\equiv C(CH_2)_2CONH(CH_2)_2NH$ -biotina, y $C\equiv C(CH_2)_2CONH(CH_2)_2NH$ -CO $(CH_2)_5$ NH-biotina, y $C\equiv C(CH_2)_2CONH(CH_2)_2NH$ -CO $(CH_2)_5$ Cy5 en donde Cy5 es un colorante de cianina,

R^3 y R^4 son hidroxilo, y

R^5 es metilamino-carbonilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula II, en donde R^6 es bencilo sustituido con $C\equiv C-(CH_2)_n-COR^{11}$ en donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste en OH, OR^{12} , y $NR^{13}R^{14}$, y en donde n es un número entero de 1 a 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde R^7 se selecciona del grupo que consiste en cloro, bromo, yodo, alquinilo C_1-C_{20} , cicloalquil C_7-C_{12} -alquinilo C_1-C_{20} , bicicloalquil C_7-C_{12} -alquinilo C_1-C_{20} , bicicloalquenil C_7-C_{12} -alquinilo C_1-C_{20} , y aril C_6-C_{14} -alquinilo C_1-C_{20} , o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20. El compuesto de la reivindicación 18 o de la reivindicación 19, en donde R^7 se selecciona del grupo que consiste en cloro, bromo, y yodo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en donde R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, amino, tiol, y ureido, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en donde R^{10} se selecciona del grupo que consiste en alquil C_1-C_3 -aminocarbonilo, di(alquil C_1-C_3)aminocarbonilo, alquiltio C_1-C_3 -alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , amino-alquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 , y cicloalquilamino C_3-C_6 , o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22, en donde R^{10} es alquil C_1-C_3 -aminocarbonilo o di(alquil C_1-C_3)aminocarbonilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 24. El compuesto de la reivindicación 18, en donde R^6 es 3-(5-carboxi-1-pentinil)bencilo, R^7 es cloro, R^8 y R^9 son hidroxilo, y R^{10} es metilaminocarbonilo; R^6 es 3-(5-(2-aminoetil)aminocarbonil-1-pentinil)bencilo, R^7 es cloro, R^8 y R^9 son hidroxilo, y R^{10} es metilaminocarbonilo; o R^6 es 3-(5-(2-acetamidoetil)aminocarbonil-1-pentinil)bencilo, R^7 es cloro, R^8 y R^9 son hidroxilo, y R^{10} es metilaminocarbonilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o de la reivindicación 27, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

26. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, para uso en el tratamiento de la hipertensión sanguínea, hiperactividad locomotora, hipoxia aguda, depresión, o infertilidad.

25 27. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 14 o de la reivindicación 23, en donde el alquil C_1-C_3 -aminocarbonilo es metilaminocarbonilo.

28. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o de la reivindicación 27, para uso en la cardioprotección de un paciente que lo necesite.

30 29. El uso de la reivindicación 28, en donde la cardioprotección comprende prevenir o reducir el daño isquémico al corazón.

30. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o de la reivindicación 27, para uso en el tratamiento de una enfermedad, estado, o condición seleccionada del grupo que consiste en inflamación vascular, artritis, alergias, asma, cicatrización de heridas, ictus, insuficiencia cardíaca, lesión aguda de la médula espinal, lesión o traumatismo agudo de la cabeza, ataques, hipoxia neonatal, parálisis cerebral, hipoxia crónica debida a malformaciones arteriovenosas y enfermedad oclusiva de la arteria cerebral, lesión por isquemia y reperfusión en el músculo esquelético, trastornos neurológicos severos relacionados con la excitotoxicidad, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, y enfermedades del sistema nervioso central, cardiopatía, y enfermedad renal.

35

FIG. 1

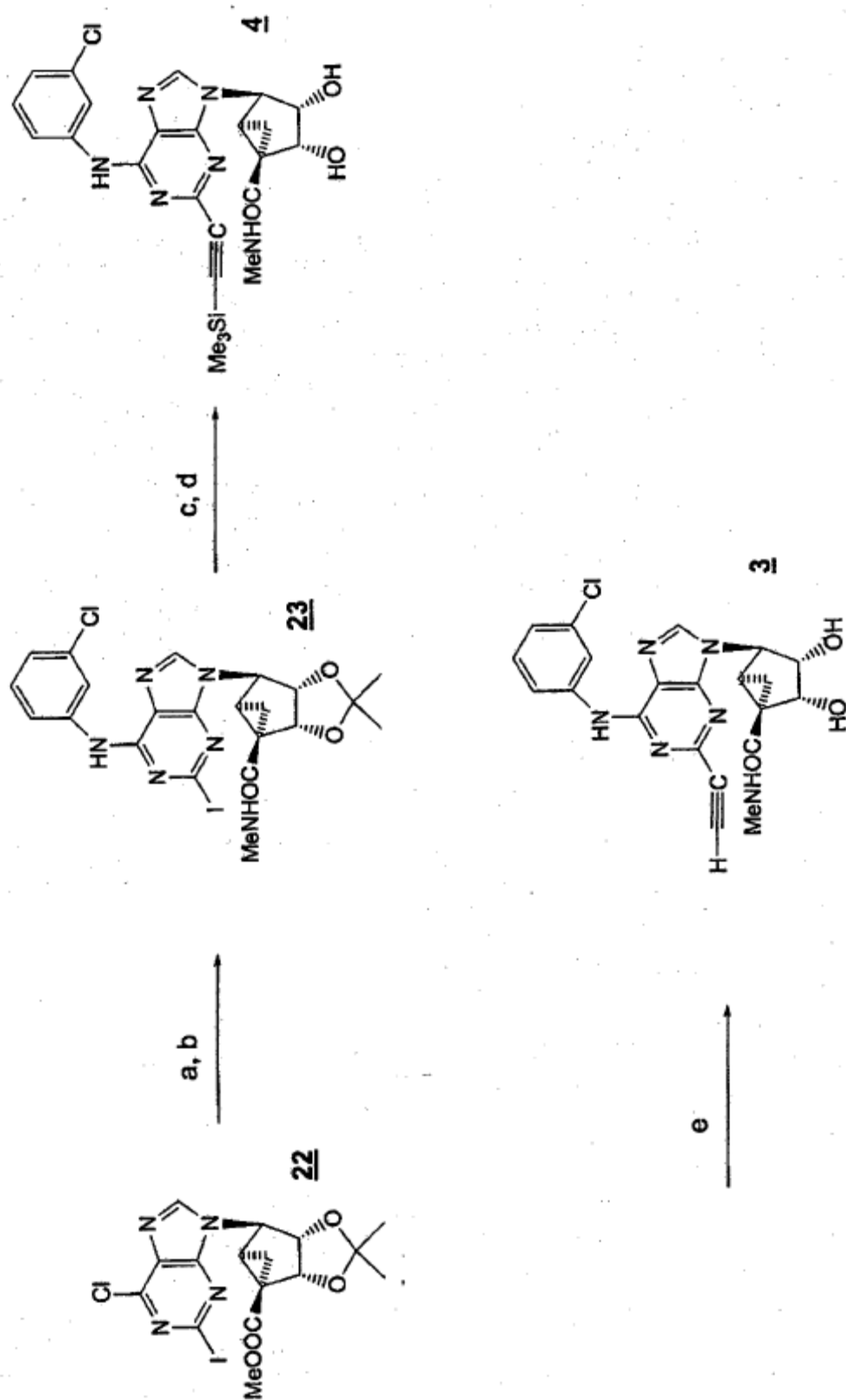


FIG. 2

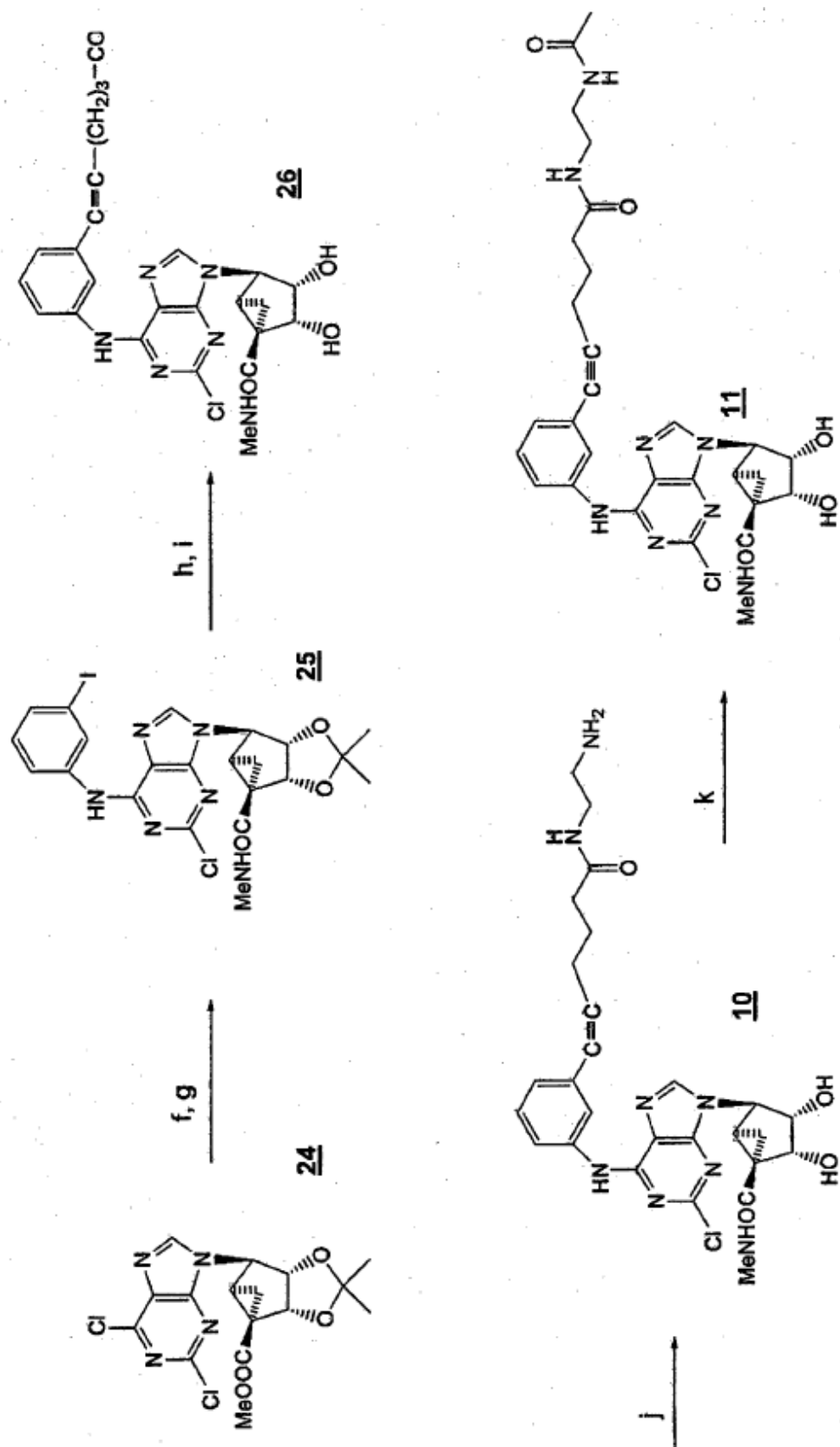


FIG. 3

