

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 616**

51 Int. Cl.:
C07D 473/18 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08718791 .0**
96 Fecha de presentación: **19.03.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2139894**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.01.2010**

54 Título: **COMPUESTOS DE 8-OXO-ADENINA 9 SUSTITUIDOS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE TIPO TOLL (TLR7).**

30 Prioridad:
19.03.2007 US 895500 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.02.2012

73 Titular/es:
ASTRAZENECA AB
151 85 SÖDERTALJE, SE y
DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.

72 Inventor/es:
BONNERT, Roger, Victor;
MCINALLY, Thomas y
THOM, Stephen

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 373 616 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

Compuestos 8-oxo-adenina 9 sustituidos como moduladores del receptor de tipo toll (TLR7)

La presente invención se refiere a derivados de adenina, procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

- 5 El sistema inmune comprende la inmunidad innata y la inmunidad adquirida, ambas trabajan en cooperación para proteger al hospedante de las infecciones microbianas. Se ha mostrado que la inmunidad innata puede reconocer las pautas moleculares asociadas del patógeno conservado a través de los receptores de tipo toll (TLRs) expresados sobre la superficie de la células inmunes. El reconocimiento de los patógenos invasores entonces dispara la producción de citoquinas (que incluyen el interferon alfa (IFN α)) y la suprarregulación de las moléculas estimuladoras
10 oo en fagocitos, lo que conduce a la modulación de la función de la célula T. Así, la inmunidad innata está muy ligada a la inmunidad adquirida y puede influir en el desarrollo y la regulación de una respuesta adquirida.

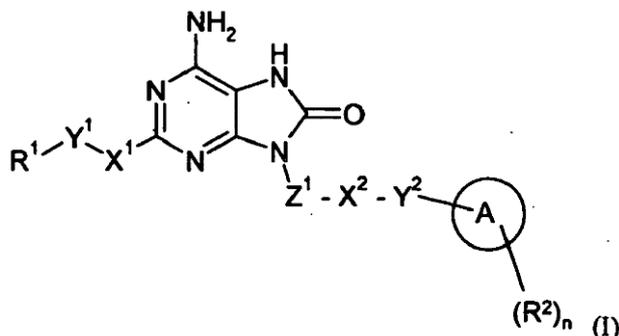
TLRs son una familia de receptores de transmembrana tipo I caracterizados por un dominio repetido rico en leucina (LRR) de terminal NH₂ extracelular y una cola intracelular terminal de COOH que contiene una región conservada llamada el dominio homólogo del receptor (TIR) de Toll/IL-1. El dominio extracelular contiene un número variable de
15 LRR, que se piensa están involucrados en la unión del ligando. Se han descrito once TLRs hasta ahora en seres humanos y ratones. Difieren uno de otro en las especificidades del ligando, el modelo de expresión, y en los genes diana que pueden inducir.

Se han desarrollado ligandos que actúan vía TLRs (también conocidos como modificadores de la respuesta inmune (IRMS)), por ejemplo, derivados de imidazoquinolina descritos en el documento de patente de los Estados Unidos
20 N^o. 4689338 que incluye el producto imiquimod para tratar verrugas genitales, y los derivados de adenina descritos en el documento de patente internacional WO 98/01448 y WO 99/28321.

El documento de patente internacional WO 2005/092893 (documento de patente europea EP1728793A1) describe ciertos compuestos de 8-oxo-adenina 9 sustituidos, que se describen como inmunomoduladores útiles en el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades víricas y cánceres.

- 25 Esta solicitud de patente describe una clase de compuestos de 8-oxoadenine 9 sustituidos que tienen propiedades inmunomoduladoras que actúan vía TLR77 que son útiles en el tratamiento de enfermedades víricas o alérgicas y cánceres.

Según la presente invención, se proporciona por lo tanto un compuesto de fórmula



- 30 donde

R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, o un grupo alcoxi C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₂-C₅, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀ o cicloalquilo C₃-C₈, cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,
35 alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₂-C₅, amino (NH₂), (mono)-alquilamino C₁-C₆ y (di)-alquilamino C₁-C₆;

Y¹ representa un enlace sencillo o alquileo C₁-C₆;

X¹ representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o azufre, sulfonilo (SO₂) o NR³;

Z¹ representa un grupo alquileo C₂-C₆ o cicloalquileo C₃-C₈, cada grupo está opcionalmente sustituido por al menos un hidroxilo;

- 40 X² representa NR⁴;

Y² representa un enlace sencillo o alquileo C₁-C₆;

n es un número entero 0, 1 o 2;

cada grupo R^2 independientemente representa halógeno, ciano, $S(O)_mR^9$, OR^{10}

5 $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}SO_2R^9$, $NR^{10}CO_2R^9$, $NR^{10}COR^9$, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{10} , alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 , los últimos seis grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, $S(O)_pR^{12}$, OR^{13} , $SO_2NR^{13}R^{14}$, $CONR^{13}R^{14}$, $NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{12}$, $NR^{13}CO_2R^{12}$, $NR^{13}COR^{12}$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 y cicloalquilo C_3-C_8 ;

R^3 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^4 representa CO_2R^5 , SO_2R^5 , COR^5 , $SO_2NR^6R^7$ o $CONR^6R^7$;

10 R^5 representa

(i) un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8-miembros que contiene 1 o 2 heterogrupos de anillo independientemente seleccionado de NR^8 , $S(O)_q$ o oxígeno, el anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 , o

15 (ii) un grupo arilo C_6-C_{10} o grupo heteroarilo C_5-C_{10} , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 , $S(O)_rR^9$, OR^{10} , CO_2R^{10} , $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}SO_2R^9$, $NR^{10}CO_2R^9$ y $NR^{10}COR^9$, o

20 (iii) un grupo alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, cicloalquilo C_3-C_8 , $S(O)_tR^{12}$, OR^{13} , COR^{13} , CO_2R^{13} , $SO_2NR^{13}R^{14}$, $CONR^{13}R^{14}$, $NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{12}$, $NR^{13}CO_2R^{12}$, $NR^{13}COR^{12}$, arilo C_6-C_{10} y heteroarilo C_5-C_{10} , los últimos dos sustituyentes pueden ellos mismos estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , halógeno, hidroxilo, metilsulfonilo y ciano;

25 R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 y un resto heterocíclico, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , OR^{15} , $S(O)_vR^{15}$, CO_2R^{16} , COR^{16} , $NR^{16}R^{17}$, $CONR^{16}R^{17}$, $NR^{16}COR^{17}$, $NR^{16}CO_2R^{15}$, $SO_2NR^{16}R^{17}$, $NR^{16}SO_2R^{15}$, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{10} y un resto heterocíclico, los últimos tres sustituyentes están ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , halógeno, $S(O)_wR^{15}$, CO_2R^{16} , COR^{16} , hidroxilo y ciano, y

30 R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 , cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{10} , carboxi, ciano, OR^{15} , hidroxilo y $NR^{18}R^{19}$, o

35 R^6 y R^7 junto al átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene además un heterogrupo de anillo seleccionado de nitrógeno, $S(O)_x$ y oxígeno, el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, OR^{20} , $NR^{21}R^{22}$, $S(O)_yR^{23}$, COR^{24} , CO_2R^{24} , NR_2R^{25} , $CONR^{24}R^{25}$, $NR^{24}COR^{25}$, $NR^{24}CO_2R^{23}$, $SO_2NR^{24}R^{25}$, $NR^{24}SO_2R^{23}$, arilo C_6-C_{10} , bencilo, heteroarilo C_5-C_{10} , un resto heterocíclico, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8 , los últimos ocho sustituyentes están ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, ciano, OR^{21} , $S(O)_zR^{23}$, COR^{24} , CO_2R^{24} y $NR^{24}R^{25}$;

cada R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{14} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{22} , R^{24} y R^{25} independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

cada R^9 , R^{12} , R^{15} y R^{23} independientemente representan alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

45 R^{20} representa un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y OR^{23} ;

m, p; q, r, t, v, w, x, y, y z cada uno independientemente representan el número entero 0, 1 o 2; y A representa un grupo arilo C_6-C_{10} o heteroarilo C_5-C_{12} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 Los compuestos de la presente invención son eficaces como agonistas TLR7 y pueden, adicionalmente, poseer propiedades tales como baja toxicidad, buena selectividad y/o estabilidad metabólica buena que son ventajosas para los compuestos farmacéuticos.

En el contexto de la presente solicitud, a menos que se especifique de otra forma, un grupo sustituyente alquilo, alquenilo o alquinilo o un resto alquilo, alquenilo o alquinilo en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos/restos alquilo C₁-C₆ incluyen metilo, etilo, propilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo. Ejemplos de grupos alquenilo C₂-C₆ y grupos alquinilos/restos alquinilo C₂-C₆ incluyen etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo, 1-hexadienilo, etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo y 1-hexinilo. Similarmente, un grupo/resto alquilenilo puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos/restos alquilenilo C₁-C₆ incluyen metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, 1-, 2- o 3-metilpropileno y 1-, 2- o 3-etilpropileno. Un grupo haloalquilo C₁-C₆ o grupo/resto de sustituyente de haloalcoxi C₁-C₆ comprenderá al menos un átomo de halógeno, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de halógeno, ejemplos de los cuales incluyen trifluorometilo, trifluorometoxi o pentafluoroetilo. Los grupos alquilo en un grupo/resto de dialquilamino-C₁-C₆ pueden ser el mismo, o diferente uno de otro. Un grupo arilo C₆-C₁₀ o grupo/resto heteroarilo sustituyente C₅-C₁₂ puede ser monocíclico o policíclico (por ejemplo bicíclico o tricíclico) en el que los dos o más anillos están fusionados. El grupo/resto de heteroarilo sustituyente comprenderá al menos un heteroátomo en el anillo (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos independientemente) seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos/restos de arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, indolilo, isoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo y oxazolilo.

Un resto heterocíclico es definido como un anillo de 3 a 8 miembros saturado o parcialmente saturado que contiene al menos un heterogrupa de anillo seleccionado de nitrógeno, S(O)_k u oxígeno (en donde k es 0, 1 o 2), cuyo anillo puede estar fusionado con un grupo arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo C₅-C₁₂ como se definió anteriormente. Ejemplos de restos heterocíclicos incluyen morfolino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, 3-pirrolino, isoindolino, tetrahydroquinolino y tiomorfolino. Para evitar la duda, debe entenderse que las definiciones de los grupos heteroarilo y los restos heterocíclicos en la fórmula (I) no se intenta que incluyan estructuras inestables o uno cualquiera de los enlaces O-O, O-S o S-S y que un sustituyente, si está presente, puede estar unido a cualquier átomo del anillo adecuado.

Cuando cualquier resto o grupo químico en la fórmula (I) se describe como que está opcionalmente sustituido, se apreciará que el resto o grupo puede o estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes especificados. Será apreciado que el número y la naturaleza de los sustituyentes serán seleccionados de forma que se evite las combinaciones estéricamente indeseables.

En la fórmula (I), R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, o un grupo seleccionado de

alcoxi C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (o sea metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi),

alcoxicarbonilo C₂-C₅ (o sea etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo o n-pentoxicarbonilo),

haloalquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (por ejemplo trifluorometilo o pentafluoroetilo),

haloalcoxi C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (por ejemplo trifluorometoxi),

arilo C₆-C₁₀, preferiblemente C₆, (por ejemplo fenilo, indenilo, naftilo o azuleno),

heteroarilo C₅-C₁₀, preferiblemente C₅-C₆, (por ejemplo piridinilo, piridazinilo, pirazilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3)- y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo y oxazolilo) y

cicloalquilo C₃-C₈, preferiblemente C₃-C₆, (tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo),

cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (o sea cloro, flúor, bromo o yodo), hidroxilo, alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo; isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo), haloalquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (por ejemplo trifluorometilo o pentafluoroetilo), alcoxi C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi), haloalcoxi C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (por ejemplo trifluorometoxi), alcoxicarbonilo C₂-C₅ (por ejemplo etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo o n-pentoxicarbonilo), amino, (mono)alquilamino-C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (por ejemplo metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, terc-butilamino, n-pentilamino o n-hexilamino) y (di)-alquilamino C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (por ejemplo dimetilamino o dietilamino).

En una realización de la invención, R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, o un grupo alcoxi C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₂-C₅, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, fenilo, heteroarilo C₅-C₆ o cicloalquilo C₅-C₆, cada grupo está opcionalmente

sustituido por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₂-C₅, amino, (mono)alquilamino-C₁-C₄ y (di)alquilamino-C₁-C₄.

En otra realización, R¹ representa hidrógeno.

- 5 Y¹ representa un enlace sencillo alquileo-C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (tal como metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, 1-, 2- o 3-metilpropileno o 1-, 2- o 3-etilpropileno).

En una realización de la invención, Y¹ representa alquileo C₁-C₆.

En otra realización, Y¹ representa alquileo C₄, particularmente n-butileno.

- 10 En una realización de la invención, X¹ representa oxígeno.

En una realización de la invención, donde X¹ representa oxígeno, Y¹ representa alquileo C₁-C₆ y R¹ representa hidrógeno.

- 15 Z¹ representa un grupo alquileo C₂-C₆, preferiblemente C₂-C₄, (o sea etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, 1-, 2- o 3-metilpropileno o 1-, 2- o 3-etilpropileno) o cicloalquileo C₃-C₈ (o sea ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno o ciclohexileno), cada grupo está opcionalmente sustituido con al menos uno, o sea uno, dos o tres, grupos hidroxilo.

En una realización de la invención, Z¹ representa alquileo C₂-C₆, preferiblemente alquileo C₃ (o sea n-propileno).

X² representa NR⁴ donde R⁴ representa CO₂R⁵, SO₂R⁵, COR⁵, SO₂NR⁶R⁷ o CONR⁶R⁷.

- 20 En una realización de la invención, R⁴ representa COR⁵. Y² representa un enlace sencillo o alquileo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (tal como metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, 1-, 2- o 3-metilpropileno o 1-, 2- o 3-etilpropileno).

En una realización de la invención, Y² representa alquileo C₁-C₆, particularmente metileno.

R⁵ representa

- 25 (i) un anillo heterocíclico saturado de 3- a 8-, preferiblemente 5- a 6-miembros que contiene 1 o 2 heterogrupos de anillo independientemente seleccionados de NR⁸, S(O)_q u oxígeno, el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (o sea flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (o sea metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo) y alcoxi C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (o sea metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi), o

- 30 (ii) un arilo C₆-C₁₀, preferiblemente C₆, o un grupo heteroarilo C₅-C₁₀, preferiblemente C₅-C₆, (ejemplos de grupo arilo y heteroarilo son los mismos que se definieron anteriormente para R¹), el grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más (o sea uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (o sea flúor, cloro, bromo o yodo), ciano, alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (o sea metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo), haloalquilo C₁-C₃ (por ejemplo trifluorometilo o pentafluoroetilo), S(O)_rR⁹, OR¹⁰, CO₂R¹⁰, SO₂NR¹⁰R¹¹, CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰SOR⁹, NR¹⁰CO₂R⁹ y NR¹⁰COR⁹, o

(iii) un grupo seleccionado de

alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo),

- 40 alquileo C₂-C₆, preferiblemente C₂-C₄, (por ejemplo etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo o 1-hexadienilo),

alquínilo C₂-C₆, preferiblemente C₂-C₄ (por ejemplo etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo o 1-hexinilo) y

- 45 cicloalquilo C₃-C₈, preferiblemente C₃-C₆, (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (o sea flúor, cloro, bromo o yodo) ciano, cicloalquilo C₃-C₈, preferiblemente C₃-C₆, (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), S(O)_tR¹², OR¹³, COR¹³, CO₂R¹³, SO₂NR¹³R¹⁴, CONR¹³R¹⁴, NR⁶R⁷, NR¹³SO₂R¹², NR¹³CO₂R¹², NR¹³COR¹², arilo C₆-C₁₀, preferiblemente C₆, y heteroarilo C₅-C₁₀, preferiblemente C₅-C₆, los dos últimos sustituyentes están ellos mismos sustituidos
- 50 opcionalmente por uno o más (o sea uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados

de alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (o sea metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo), halógeno (o sea flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, metilsulfonilo y ciano.

En una realización de la invención, R⁵ representa un anillo heterocíclico saturado de 5- a 6- miembros que contiene 1 o 2 heterogrupos de anillo independientemente seleccionados de NR⁸, S(O)_q u oxígeno, el anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄.

En otra realización, R⁵ representa fenilo o heteroarilo C₅-C₆, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, ciano, alquilo C₁-C₄, trifluorometilo, S(O)_rR⁹, OR¹⁰, CO₂R¹⁰, SO₂NR¹⁰R¹¹, CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰SO₂R⁹, NR¹⁰CO₂R⁹ y NR¹⁰COR⁹.

En todavía otra realización, R⁵ representa un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, ciano, cicloalquilo C₃-C₆, S(O)_tR¹², OR¹³, COR¹³, CO₂R¹³, SO₂NR¹³R¹⁴, CONR¹³R¹⁴, NR⁶R⁷, NR¹³SO₂R¹², NR¹³CO₂R¹², NR¹³COR¹², fenilo y heteroarilo C₅-C₆ los últimos dos sustituyentes están ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄, flúor, cloro, hidroxilo, metilsulfonilo y ciano.

En todavía otra realización, R⁵ representa alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, ciano, cicloalquilo C₃-C₆, S(O)_tR¹², OR¹³, COR¹³, CO₂R¹³, SO₂NR¹³R¹⁴, CONR¹³R¹⁴, NR⁶R⁷, NR¹³SO₂R¹², NR¹³CO₂R¹², NR¹³COR¹², fenilo y heteroarilo C₅-C₆, los últimos dos sustituyentes están ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄, flúor, cloro, hidroxilo, metilsulfonilo y ciano.

En otra realización, R⁵ representa alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de OR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, NR⁶R⁷, fenilo y heteroarilo C₅-C₆, los dos últimos sustituyentes están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄ y metilsulfonilo.

En además otra realización, R⁵ representa alquilo C₁-C₄, preferiblemente C₁-C₂, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de OR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, NR⁶R⁷, fenilo y heteroarilo C₅-C₆ (por ejemplo triazolilo o pirazinilo), los dos últimos sustituyentes están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄ (por ejemplo metilo) y metilsulfonilo.

En una realización de la invención, R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (o sea metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo), alqueno C₂-C₆, preferiblemente C₂-C₄, (por ejemplo etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo o 1-hexadienilo), alquino C₂-C₆, preferiblemente C₂-C₄, (o sea etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo o 1-hexinilo), cicloalquilo C₃-C₈, preferiblemente C₃-C₆, (o sea ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), y un resto heterocíclico, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (o sea uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (o sea flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, oxo, ciano, alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, alqueno C₂-C₆, preferiblemente C₂-C₄, alquino C₂-C₆, preferiblemente C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, preferiblemente C₃-C₆, OR¹⁵, S(O)_vR¹⁵, CO₂R¹⁶, COR¹⁶, NR¹⁶R¹⁷, CONR¹⁶R¹⁷, NR¹⁶COR¹⁷, NR¹⁶CO₂R¹⁵, SO₂NR¹⁶R¹⁷, NR¹⁶SO₂R¹⁵, arilo C₆-C₁₀, preferiblemente C₆, heteroarilo C₅-C₁₀, preferiblemente C₅-C₆, y un resto heterocíclico, los últimos tres sustituyentes están ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, preferiblemente C₃-C₆, halógeno (o sea flúor, cloro, bromo o yodo), S(O)_wR¹⁵, CO₂R¹⁶, COR¹⁶, hidroxilo y ciano; y

R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (o sea metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo), alqueno C₂-C₆, preferiblemente C₂-C₄ (o sea etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo o 1-hexadienilo), alquino C₂-C₆, preferiblemente C₂-C₄ (o sea etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo o 1-hexinilo), o un grupo cicloalquilo C₃-C₈, preferiblemente C₃-C₆ (o sea ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más (o sea uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (o sea flúor, cloro, bromo o yodo), cicloalquilo C₃-C₈, preferiblemente C₃-C₆, arilo C₆-C₁₀, preferiblemente C₆, heteroarilo C₅-C₁₀, preferiblemente C₅-C₆, carboxi, ciano, OR¹⁵, hidroxilo y NR¹⁸R¹⁹.

En una realización de la invención, R⁶ y R⁷ cada uno representa un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, o sea metilo.

En una realización alternativa de la invención, R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 8, preferiblemente de 5 a 6 miembros que opcionalmente contiene además un heterogrupo de anillo seleccionado de nitrógeno, S(O)_x u oxígeno, el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más (o sea uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes

5 independientemente seleccionados de halógeno (o sea flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, carboxilo, ciano, OR^{20} , $NR^{21}R^{22}$, $S(O)_yR^{23}$, COR^{24} , CO_2R^{24} , $NR^{24}R^{25}$, $CONR^{24}R^{25}$, $NR^{24}COR^{25}$, $NR^{24}CO_2R^{23}$, $SO_2NR^{24}R^{25}$, $NR^{24}SO_2R^{23}$, arilo C_6-C_{10} , preferiblemente C_6 , bencilo, heteroarilo C_5-C_{10} , preferiblemente C_5-C_6 , un resto heterocíclico, alquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_6 , preferiblemente C_2-C_4 , alquinilo, C_2-C_6 , preferiblemente C_2-C_4 , y cicloalquilo C_3-C_8 , preferiblemente C_3-C_6 , los últimos ocho sustituyentes están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (o sea flúor, cloro, bromo o yodo), oxo, ciano, OR^{21} , $S(O)_zR^{23}$, COR^{24} , CO_2R y $NR^{24}R^{25}$.

10 En otra realización de la invención, R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que opcionalmente contiene además un heterogrupo de anillo seleccionado de nitrógeno, $S(O)_x$ y oxígeno, tal anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido como se definió anteriormente.

En otra realización, R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de piperazina sustituida por bencilo.

15 Cada grupo R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{14} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{22} , R^{24} y R^{25} independientemente representa un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , (o sea metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo) o un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , preferiblemente C_5-C_6 , (o sea ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo).

En una realización de la invención, cada grupo R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{14} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{22} , R^{24} y R^{25} independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 .

20 En otra realización, cada grupo R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{14} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{22} , R^{24} y R^{25} independientemente representa un grupo alquilo C_1-C_4 , particularmente un grupo metilo.

Cada grupo R^9 , R^{12} , R^{15} y R^{23} independientemente representa alquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , (o sea metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo) o cicloalquilo C_3-C_6 , preferiblemente C_5-C_6 , (o sea ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo).

25 En una realización de la invención, cada grupo R^9 , R^{12} , R^{15} y R^{23} independientemente representa un grupo alquilo C_1-C_4 , particularmente un grupo metilo.

R^{20} representa un grupo alquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , (o sea metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido con uno o más (o sea uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (o sea flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo y OR^{23} .

30 A representa un arilo C_6-C_{10} o C_5-C_{12} , preferiblemente un grupo heteroarilo C_5-C_6 .

En una realización de la invención, A representa un grupo arilo C_6-C_{10} , por ejemplo fenilo.

En la fórmula (I), n es un número entero 0, 1 o 2.

35 Cuando n es 1 o 2, cada grupo R^2 independientemente representa halógeno (o sea flúor, cloro, bromo o yodo), ciano, $S(O)_mR^9$, OR^{10} , $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}SO_2R^9$, $NR^{10}CO_2R^9$, $NR^{10}COR^9$, arilo C_6-C_{10} , preferiblemente C_6 , heteroarilo C_5-C_{10} , preferiblemente C_5-C_6 , alquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_6 , preferiblemente C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_6 , preferiblemente C_2-C_4 , o cicloalquilo C_3-C_8 , preferiblemente C_3-C_6 , los últimos seis grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más (o sea uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (o sea flúor, cloro, bromo o yodo), ciano, $S(O)_pR^{12}$, OR^{13} , $SO_2NR^{13}R^{14}$, $CONR^{13}R^{14}$, $NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{12}$, $NR^{13}CO_2R^{12}$, $NR^{13}COR^{12}$, alquilo C_1-C_6 preferiblemente C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_3 y cicloalquilo C_3-C_8 , preferiblemente C_3-C_6 .

40 En una realización de la invención, n es 0.

En una realización de la invención,

R^1 representa hidrógeno;

Y^1 representa alquilenos C_4 ;

45 X^1 representa un átomo de oxígeno;

Z^1 representa alquilenos C_3 ;

X^2 representa NR^4 ;

Y^2 representa metileno;

n es 0;

R⁴ representa COR⁵;

R⁵ representa alquilo C₁-C₂, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de OR¹³, CO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, NR⁶R⁷, fenilo y heteroarilo C₅-C₆, los últimos dos sustituyentes están ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄ y metilsulfonilo;

5 tanto R⁶ como R⁷ representan alquilo C₁-C₄, o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de piperazinilo sustituido con bencilo;

cada R¹³ y R¹⁴ independientemente representan alquilo C₁-C₄; y

A representa arilo C₆-C₁₀.

10 Los ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

N-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencilacetamida,

N-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-2-metoxiacetamida,

Metil 4-[[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil](bencil)amino]-4-oxobutanoato,

N-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-3-metoxipropanamida,

15 *N*-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-*N*',*N*'-dimetilsuccinamida,

N-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida,

N-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-2-(4-bencilpiperazin-1-il)acetamida,

N-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-2-(3,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)acetamida,

20 *N*-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-3-pirazin-2-ilpropanamida, y

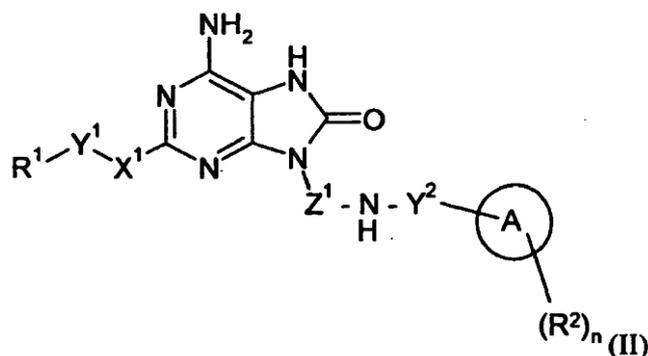
N-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-*N*^β,*N*^β-dimetil-β-alaninamida,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Debería apreciarse que cada compuesto químico listado anteriormente representa un aspecto particular e independiente de la invención.

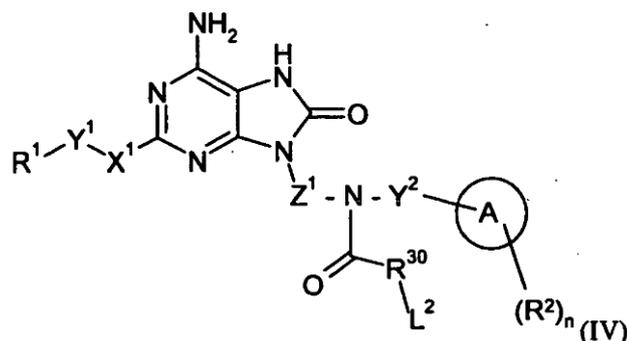
25 La presente invención además proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente que comprende,

(a) cuando R⁴ representa un grupo COR⁵, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



30 en donde n, R¹, R², A, X¹, Y¹, Z¹ e Y² son como están definidos en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III), R⁵-C(O)-L¹, en donde L¹ representa halógeno o hidroxilo y R⁵ es como está definido en la fórmula (I), en presencia de una base o un agente de acoplamiento según se requiera;

(b) cuando R⁴ representa un grupo COR⁵ y R⁵ representa un grupo NR⁶-R⁷-alquilo C₁-C₆, hacer reaccionar un compuesto de fórmula



en donde R^{30} representa un grupo alquilo C_1-C_6 , L^2 representa un grupo saliente (o sea halógeno, mesilato o triflato) y n , R^1 , R^2 , A , X^1 , Y^1 , Z^1 e Y^2 son como están definidos en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (V), NHR^6R^7 , en donde R^6 y R^7 son como están definidos en la fórmula (I), en presencia de una base;

5 (c) cuando R^4 representa un grupo SO_2R^5 , hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) como se definió en (a) anteriormente con un compuesto de la fórmula (VI), $L^3-S(O)_2-R^5$, en donde L^3 representa un grupo saliente (por ejemplo halógeno) y R^5 es como está definido en la fórmula (I), en presencia de una base;

(d) cuando R^4 representa un grupo CO_2R^5 , hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) como se definió en (a) anteriormente con un compuesto de la fórmula (VII), $L^4-C(O)-OR^5$, en donde L^4 representa un grupo saliente (por ejemplo halógeno) y R^5 es como está definido en la fórmula (I), en presencia de una base;

10

(e) cuando R^4 representa un grupo $SO_2NR^6R^7$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se definió en (a) anteriormente con un compuesto de la fórmula (VIII), $L^5-S(O)_2-NR^6R^7$, en donde L^5 representa un grupo saliente (por ejemplo halógeno) y R^6 y R^7 son como se definieron en la fórmula (I), en presencia de una base;

o

15 (f) cuando R^4 representa un grupo $CONR^6R^7$, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) como se definió en (a) anteriormente con un compuesto de la fórmula (IX), $L^6-C(O)-NR^6R^7$, en donde L^6 representa un grupo saliente (por ejemplo halógeno) y R^6 y R^7 son como se definieron en la fórmula (I), en presencia de una base;

y opcionalmente después llevar a cabo uno o más de los siguientes procedimientos:

- convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I),
- 20 eliminar cualquier grupo protector,
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

En el procedimiento (a) anterior, la reacción es convenientemente llevada a cabo en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo o N-metilpirrolidona a temperatura en el intervalo de $0^\circ C$ a $150^\circ C$. Si L^1 en la fórmula (III) representa un átomo de halógeno, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada, ejemplos de las cuales incluyen diisopropiletilamina, trietilamina y piridina. Si L^1 en la fórmula (III) es hidroxilo, entonces la reacción se lleva a cabo en la presencia de un agente de acoplamiento, ejemplos adecuados de los mismos incluyen benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (PyBop), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) y O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU).

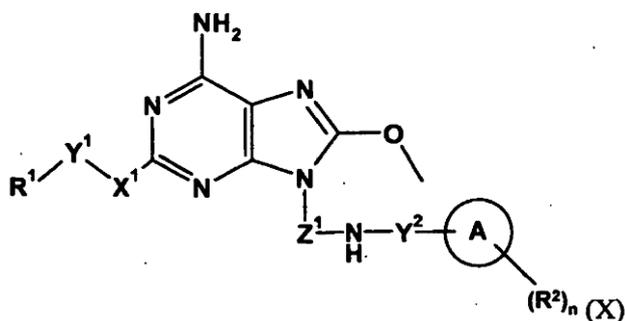
25

En el procedimiento (b) anterior, la reacción es convenientemente llevada a cabo en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo a una temperatura en el intervalo de $0^\circ C$ a $150^\circ C$. Bases adecuadas incluyen diisopropiletilamina, trietilamina y piridina.

30

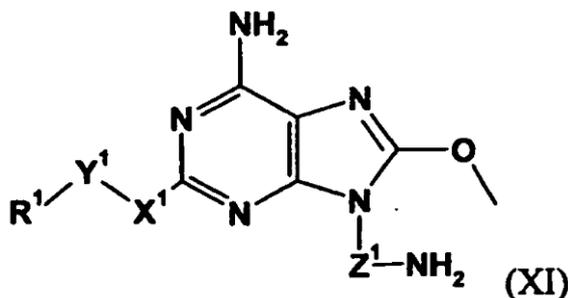
En cada uno de los procedimientos (c), (d), (e) y (f) anteriores, la reacción es convenientemente llevada a cabo en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida, diclorometano o acetonitrilo a una temperatura en el intervalo de $0^\circ C$ a $150^\circ C$. Bases adecuadas incluyen diisopropiletilamina, trietilamina y piridina.

35 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse por tratamiento de un compuesto de la fórmula

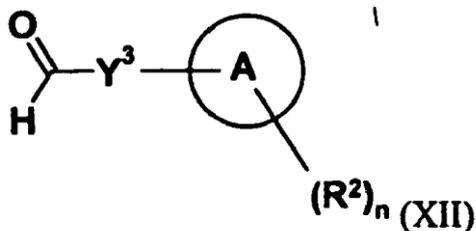


5 en donde n , R^1 , R^2 , A , X^1 , Y^1 , Z e Y^2 son como se definieron en la fórmula (II) con un ácido. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico tal como metanol, tetrahidrofurano o dioxano usando cualquier ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético.

Los compuestos de la fórmula (X) en los que Y^2 representa alquileo C_1 - C_6 pueden prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula

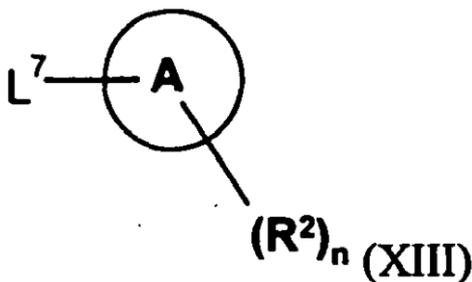


en donde R^1 , X^1 , Y^1 y Z^1 son como se definieron en la fórmula (X), con un compuesto de la fórmula



10 en donde Y^3 representa un enlace o un grupo alquileo C_1 - C_5 y n , A y R^2 son como se definieron en la fórmula (X). La reacción puede llevarse a cabo en la presencia de un agente de reducción adecuado (por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio o borohidruro de sodio), en un disolvente orgánico tal como 1-metil-2-pirrolidiona, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano o metanol a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0°C a 150°C .

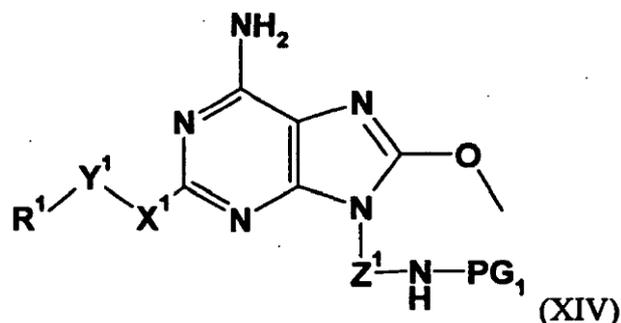
15 Compuestos de la fórmula (X) en los que Y^2 representa un enlace sencillo pueden ser preparados por reacción de un compuesto de la fórmula (XI) como se definió anteriormente con un compuesto de la fórmula



en donde L^7 representa un grupo saliente tal como halógeno o mesilato y n , A y R^2 son como se definieron en la fórmula (X), en la presencia de una base. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico tal como

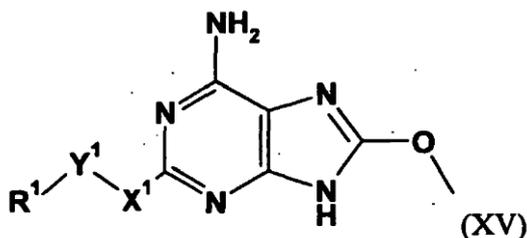
dimetilformamida, dioxano o acetonitrilo a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 25° C a 150° C. Bases adecuadas incluyen diisopropiletilamina, trietilamina y carbonato potásico.

Compuestos de la fórmula (XI) pueden prepararse por tratamiento de un compuesto de la fórmula



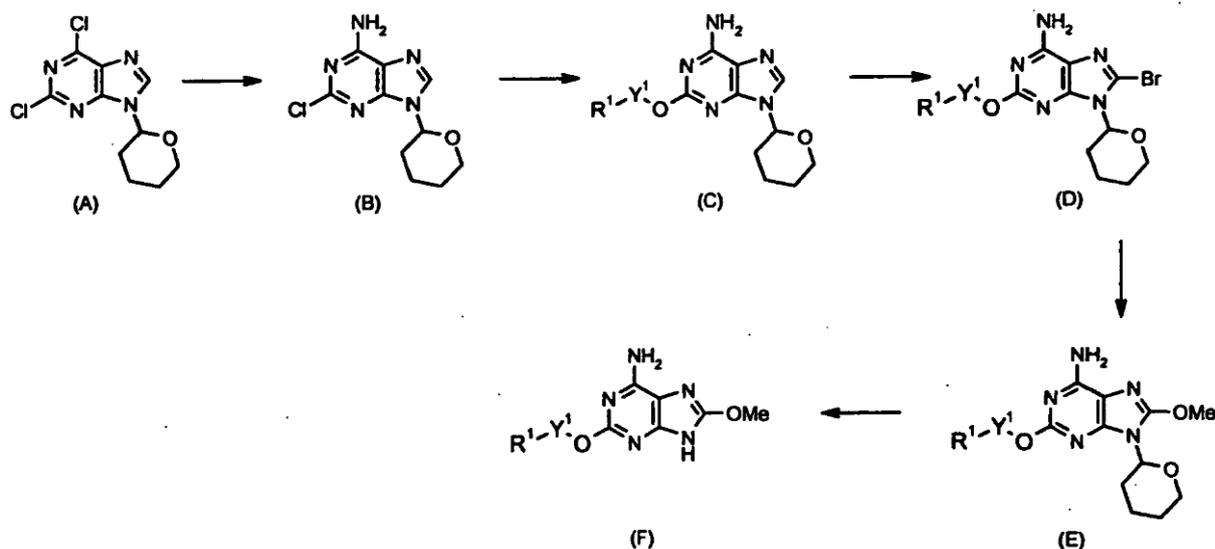
- 5 en donde PG₁ representa un grupo protector (por ejemplo ftalimida o Fmoc) y R¹, X¹, Y¹ y Z¹ son como se definieron en la fórmula (XI) con hidrazina en etanol o con una base orgánica tal como piperidina.

Los compuestos de la fórmula (XIV) pueden prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula



- 10 en donde R¹, X¹ e Y¹ son como se definieron en la fórmula (XIV) con un compuesto de la fórmula (XVI), L⁸-Z¹-NH-PG₁, en donde L⁸ representa un grupo saliente (por ejemplo halógeno, mesilato o triflato), y Z¹ y PG₁ son como se definieron en la fórmula (XIV). La reacción puede convenientemente llevarse a cabo en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo en la presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino (por ejemplo carbonato sódico o carbonato potásico) o un carbonato de metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato cálcico) o un hidróxido de metal (por ejemplo, hidróxido sódico o hidróxido potásico), a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0° C a 150° C, preferiblemente a temperatura ambiente (20° C).

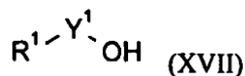
- 15 Los compuestos de la fórmula (XV) en donde X¹ representa un átomo de oxígeno pueden prepararse como se ilustra en el esquema de reacción siguiente:



- 20 El compuesto de la fórmula (B) se prepara por reacción del compuesto de la fórmula (A) con amoníaco en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, propanol, butanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diglime, acetonitrilo o

una mezcla acuosa de cualquiera de los disolventes precedentes. La reacción puede llevarse a cabo en una autoclave y a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 20° C a 200° C.

Los compuestos de la fórmula (C) pueden prepararse por reacción del compuesto de la fórmula (B) con un alcohol de la fórmula



5 en donde R¹ e Y¹ son como se definieron en la fórmula (XV), en la presencia de una base tal como hidruro sódico y en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diglime, *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, preferiblemente a temperatura elevada, por ejemplo a una temperatura en el intervalo de 20° C a 150° C. Alternativamente un metal alcalino tal como sodio puede disolverse en un alcohol C₁-C₆ y después reaccionar con el
10 compuesto de la fórmula (B), preferiblemente a temperatura elevada, por ejemplo a una temperatura en el intervalo de 20° C a 150° C.

Los compuestos de la fórmula (D) pueden prepararse por bromación de un compuesto de la fórmula (C). La reacción puede llevarse a cabo usando un agente de bromación tal como bromo, ácido hidroperbromico o *N*-bromosuccinimida, en un disolvente orgánico tal como tetracloruro de carbono, cloruro de metileno, dicloroetano, éter dietílico, ácido acético o disulfuro de carbono. La temperatura de reacción estará generalmente en el intervalo
15 de 0° C al punto de ebullición del disolvente.

Los compuestos de la fórmula (E) se preparan por reacción de un compuesto de la fórmula (D) con metóxido sódico en un disolvente orgánico tal como metanol y a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 20° C a 150° C.

Los compuestos de la fórmula (F) pueden obtenerse por tratamiento de un compuesto de la fórmula (E) con un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente orgánico tal como metanol.
20

Otros compuestos de la fórmula (XV) pueden prepararse por procedimientos conocidos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (IV) pueden prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (XVIII), HO-C(O)-R³⁰-L², en donde R³⁰ y L² son como se definieron en la fórmula (IV) bajo condiciones similares de reacción a aquellas usadas en el procedimiento (a) anterior.

25 Los compuestos de fórmula (III), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (XII), (XIII), (XVI), (XVII) y (XVIII) son o comercialmente disponibles, o bien conocidos por la bibliografía o pueden prepararse fácilmente usando técnicas conocidas.

Será apreciado por aquellos expertos en la técnica que en los procedimientos de la presente invención ciertos grupos funcionales tales como hidroxilo o grupos amino en los reactivos pueden necesitar ser protegidos mediante grupos protectores. Así, la preparación de los compuestos de la fórmula (I) puede implicar, en una etapa apropiada,
30 la retirada de uno o más grupos protectores.

La protección y desprotección de los grupos funcionales están descritos en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de la fórmula (I) anterior pueden convertirse a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferiblemente una sal de adición de ácido tal como hidrocloreto, hidrobromuro, trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, pirovato, succinato, oxalato, metanosulfonato, o *p*-toluensulfonato.
35

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisómeras. Debe entenderse que la invención abarca el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluyendo atropisómeros) de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas, incluyendo los racematos. El uso de tautómeros y sus mezclas también forman un aspecto de la presente invención. Se desean en particular formas enantioméricamente puras.
40

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como compuestos farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor de tipo toll (especialmente TLR7), y así pueden usarse en el tratamiento de:

45 1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, que incluyen: asma, que incluye asma bronquial, alérgico, intrínseco, extrínseco, inducido por el ejercicio, inducido por fármacos (que incluye inducido por aspirina y por AINEs) y asma inducido por polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hiper-respuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, que incluye bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasias; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis de hipersensibilidad; fibrosis de pulmón, que incluye alveolitis fibrosa criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que
50 complica la terapia antineoplásica, e infección crónica, que incluye tuberculosis y aspergilosis y otras

- 5 infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculares y trombóticos de la vasos del pulmón, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva, que incluye el tratamiento de la tos crónica asociada con dolencias inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos yatrogénica; rinitis aguda y crónica, que incluye rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional, que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda, que incluye el resfriado común, e infección debida a virus sincitial respiratorio, gripe, coronavirus (que incluye SARS) y adenovirus;
- 10 2. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, líquen plano, líquen escleroso y atrófico, piodermia gangrenosa, sarcoides de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosas como no infecciosas; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos, que incluyen erupciones fijas por fármacos;
- 15 3. ojos: blefaritis; conjuntivitis, que incluye conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; alteraciones autoinmunes, degenerativas o inflamatorias que afectan la retina; oftalmitis, que incluye oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones, que incluyen víricas, fúngicas y bacterianas;
- 20 4. genitourinario: nefritis, que incluye nefritis intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis, que incluye cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo-vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);
- 25 5. rechazo a los aloinjertos: agudo y crónico después, por ejemplo, de un trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de una transfusión de sangre; o enfermedad crónica del injerto frente al huésped;
- 30 6. otras alteraciones autoinmunes y alteraciones alérgicas incluyen artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes melitus, trombocitopenia púrpura idiopática, fascitis eosinófila, síndrome de hiper IgE, síndrome de antifosfolípido y síndrome de Sazary;
- 35 7. oncología: tratamiento de cánceres comunes, que incluyen tumores de próstata, mama, pulmón, ováricos, pancreáticos, de intestino y colon, estómago, piel y cerebro, y malignidades que afectan a la médula ósea (que incluyen las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como el linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de las enfermedades metastásicas y recurrencias de tumores, y síndromes paraneoplásicos; y,
- 40 8. enfermedades infecciosas: enfermedades por virus tales como verrugas genitales, verrugas comunes, verrugas plantares, hepatitis B, hepatitis C, virus del herpes simplex, molluscum contagiosum, variola, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV), virus del varicella zoster virus (VZV), rinovirus, adenovirus, coronavirus, influenza, para-influenza; enfermedades bacterianas tales como tuberculosis y mycobacterium avium, lepra; otras enfermedades infecciosas, tales como enfermedades por hongos, clamidia, candida, aspergillus, meningitis criptocócica, neumocistis carinii, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección de tripanosomas y leishmaniasis.

Por eso, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente para uso en terapia.

45 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como se definió anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas a lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben ser interpretados de manera correspondiente.

50 La profilaxis se espera que sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo, o que por otra parte se han considerado en un riesgo mayor, de la enfermedad o condición en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular incluyen generalmente aquellas que tienen una historia familiar de la enfermedad o afección o aquellas que han sido identificadas por análisis o rastreo genético que son particularmente susceptibles al desarrollo de la enfermedad o afección.

55 En particular, los compuestos de la invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables) pueden usarse en el tratamiento del asma, EPOC, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, VIH, HPV, infecciones bacterianas y dermatosis.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente la dosificación administrada, por supuesto, variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosis diaria del compuesto de la invención, cuando es inhalada, puede estar en el intervalo de 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$). Alternativamente, cuando el compuesto se administra por vía oral, entonces la dosis diaria del compuesto de la invención puede estar en el intervalo de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar por sí mismos pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto de fórmula (I)/sal (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo, farmacéuticamente aceptables. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de adecuadas formulaciones farmacéuticas están descritos, por ejemplo, en "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99% en peso (tanto por ciento en peso), más preferiblemente de 0,05 a 80% en peso, aún más preferiblemente de 0,10 a 70% en peso, e incluso más preferiblemente de 0,10 a 50% en peso, de ingrediente activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en este documento, junto con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente en esta solicitud con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía tópica (por ejemplo, en la piel o en el pulmón y/o las vías aéreas) en forma de, por ejemplo, cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano (HFA) y formulaciones de polvos secos, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo de inhalación conocido como el Turbuhaler[®]; o por vía sistémica, por ej., por administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o por administración parenteral en la forma de una solución estéril, suspensión o emulsión para inyección (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión); o por administración rectal en forma de supositorios.

Las formulaciones en polvo seco y los aerosoles de HFA presurizados de los compuestos de la invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) se pueden administrar por inhalación oral o nasal. Para la inhalación el compuesto está de forma adecuada finamente dividido. El compuesto finamente dividido preferiblemente tiene un diámetro promedio de masa de menos de $10\ \mu\text{m}$ (μm), y puede suspenderse en una mezcla de propelente con la ayuda de un dispersante, tal como un ácido graso $\text{C}_8\text{-C}_{20}$ o su sal, (por ejemplo, ácido oleico), una sal biliar, un fosfolípido, un sacárido de alquilo, un tensioactivo perfluorado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por medio de un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser un inhalador de una sola dosis o de multidosis y puede ser un inhalador de polvo seco accionado por la inspiración.

Una posibilidad es mezclar el compuesto finamente dividido de la invención con una sustancia vehículo, por ejemplo, un mono-, di- o poli-sacárido, un alcohol de azúcar u otro poliol. Los vehículos adecuados son azúcares, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melecitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol; y almidón. Alternativamente, el compuesto finamente dividido puede estar revestido con otra sustancia. La mezcla en polvo también se puede administrar en cápsulas de gelatina duras, conteniendo cada una la dosis deseada del compuesto activo.

Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas que se rompen durante el proceso de inhalación. Este polvo de partículas esféricas puede rellenar el depósito de fármaco de un inhalador de multidosis, por ejemplo el conocido como Turbuhaler[®] en el que una unidad de dosificación mide la dosis deseada que es entonces inhalada por el paciente. Con este sistema se dispensa el ingrediente activo con o sin sustancia vehículo al paciente.

Para la administración oral el compuesto de la invención puede mezclarse con un adyuvante o un vehículo, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglomerante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, una cera, parafina, y similares, y luego se presan en comprimidos. Si son necesarios comprimidos revestidos, los núcleos, preparados como se ha descrito anteriormente, se pueden revestir con una disolución concentrada de azúcar que puede contener, por ejemplo,

goma arábica, gelatina, talco y dióxido de titanio. Alternativamente, el comprimido puede revestirse con un polímero adecuado disuelto en un disolvente orgánico fácilmente volátil.

5 Para la preparación de cápsulas blandas de gelatina, el compuesto de la invención se puede mezclar con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas duras de gelatina pueden contener gránulos del compuesto usando los excipientes para comprimidos anteriormente mencionados. También pueden rellenarse cápsulas duras de gelatina con formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención.

10 Las preparaciones líquidas para la aplicación oral pueden estar en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo disoluciones que contienen el compuesto de la invención, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente dichas preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes aromatizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como agente espesante u otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la invención (o sea, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables) pueden también administrarse junto con otros compuestos usados para el tratamiento de las dolencias anteriores.

15 La invención se refiere además a terapias de combinación en las que un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, se administra de manera concurrente o secuencial o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las dolencias enumeradas.

20 El tratamiento anticanceroso definido anteriormente en la presente memoria puede aplicarse como una única terapia o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía o radioterapia o quimioterapia convencional. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

25 (i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y asociaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cis-platino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalano, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como: vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de poloquinasa) e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

30 (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y idoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;

35 (iii) agentes anti-invasión (por ejemplo, inhibidores de la familia de las quinasas c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; la Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341) y N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il-amino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem, 2,004, 47, 6,658-6,661) e inhibidores de metaloproteinasas como marimastat, inhibidores de la función del receptor de activador de plasminógeno urocinasa o anticuerpos contra Heparanasa);

40 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, dichos inhibidores incluyen anticuerpos contra factores de crecimiento y anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbitux, C225] y cualquier anticuerpo contra factores de crecimiento o receptores de factores de crecimiento descritos por Stem et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, págs. 11-29); tales inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de tirosina quinasa erbB2 tales como lapatinib, inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas tales como imatinib, inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo, inhibidores de la señalización Ras/Raf tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)), inhibidores de la señalización celular a través de quinasas MEK y/o AKT, inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de c-kit, inhibidores de quinasa abl, inhibidores de quinasa receptora de IGF (factor de crecimiento similar a insulina); inhibidores de la aurora quinasa (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina tales como los inhibidores de CDK2 y/o CDK4;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab (Avastin™) e inhibidores de tirosina quinasa receptora VEGF, tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en el documento de patente internacional WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en el documento WO 00/47212), vatalanib (PTK787; en el documento de patente internacional WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; en la patente internacional WO 01/60814), compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patente internacionales WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que actúan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta_3$ y angiostatina)];

(vi) agentes de lesión vascular tales como Combretastatina A4 y compuestos descritos en las Solicitudes de Patente internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a las dianas indicadas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) estrategias de terapia génica, que incluyen por ejemplo estrategias para reemplazar genes anormales, tales como p53 anormal o BRCA1 o BRCA2 anormal, estrategias de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes), tales como las que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(ix) estrategias de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo estrategias ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4, o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias para disminuir la energía de células T, estrategias que emplean células inmunitarias transfectadas tales como las células dendríticas transfectadas con citoquinas, estrategias que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y estrategias que usan anticuerpos antiidiotípicos.

Además, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias EPOC, asma y rinitis alérgica, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes tales como inhibidores del factor alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa) tal como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo, Remicade, CDP-870 y adalimumab) y moléculas de inmunoglobulina del receptor de TNF (tal como Enbrel); inhibidores no selectivos de ciclo-oxigenasa COX-1/COX-2 si se aplican por vía tópica o sistémica (tal como piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tal como fenilbutazona, salicilatos tal como aspirina), inhibidores de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); glucocorticosteroides (si se administran por rutas tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intra-articular); metotrexato, lefunomida; hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina u otros preparados parenterales o preparaciones de oro orales.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de piridinil-sustituido 2-cianoftaleno tal como L-739.010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746.530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista de los receptores para leucotrienos LTB₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄, seleccionado del grupo que consiste en las fenotiazin-3-1-sustituidas tales como L-651.392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIII 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE), tal como una metilxantanina que incluye teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de isoenzimas de la PDE, que incluye un inhibidor de la PDE₄, un inhibidor de la isoforma PDE_{4D}, o un inhibidor de PDE₅.

La presente invención se refiere también además a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor de la histamina de tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina; aplicada por vía oral, tópica o parenteral.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista gastroprotector del receptor tipo 2 de histamina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor tipo 4 de histamina.

5 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista alfa-1/alfa-2 adrenoceptor, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropranolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloreuro de nafazolina, hidrocloreuro de oximetazolina, hidrocloreuro de tetrahidrozolina, hidrocloreuro de xilometazolina, hidrocloreuro de tramazolina e hidrocloreuro de etilnorepinefrina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un agente anticolinérgico que incluye antagonistas del receptor muscarínico (M1, M2 y M3) tales como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina y telenzepina.

10 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agonista beta-adrenoceptor (que incluye los subtipos 1-4 del beta receptor), tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pirbuterol.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromilo de sodio.

15 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un compuesto mimético del factor de crecimiento de tipo I similar a la insulina (IGF-1).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetona de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona.

20 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de metaloproteasas matriciales (MMP), es decir, estromelisin, colagenasas y gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisin-1 (MMP-3), estromelisin-2 (MMP-10), y estromelisin-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12.

25 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con moduladores de la función de receptor de quimioquinas, tales como antagonistas de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX3CR1 para la familia C-X3-C.

30 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con una citoquina o modulador de la función citoquina, que incluye alfa-, beta- y gamma-interferon; interleuquinas (IL) que incluyen IL1 a 15, y antagonistas o inhibidores de interleuquina, que incluyen agentes que actúan en caminos señalizados por la citoquina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparado de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función Ig tal como anti-IgE (omalizumab).

35 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y otro agente anti-inflamatorio aplicado por vía tópica o sistémica, tal como la talidomida o uno de sus derivados, un retinoide, diltiazol o calcipotriol.

40 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente antibacteriano, tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglucósido inhalado; un agente antivírico que incluye aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasas tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa tal como didanosina, lamivudina, stavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa tal como nevirapina o efavirenz.

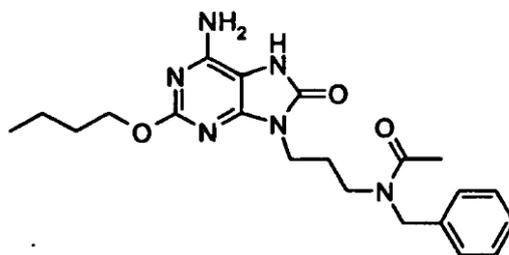
45 La presente invención se explicará ahora más con referencia a los ejemplos ilustrativos siguientes en los que se usan las siguientes abreviaturas:

EtOAc	acetato de etilo
DCM	diclorometano
NMP	N-metilpirrolidina
50 NBS	N-bromosuccinimida
DMF	N,N-dimetilformamida;

	DMSO	dimetilsulfóxido;
	THF	tetrahidrofurano
	MeOH	metanol
	TFA	ácido trifluoroacético
5	HCl	ácido clorhídrico
	K ₂ CO ₃	carbonato potásico
	NaHCO ₃	bicarbonato sódico
	Et ₃ N	trietilamina
	MeCN	acetonitrilo
10	ta	temperatura ambiente;
	h	horas
	min	minutos
	M	molar
	MS	espectrometría de masas
15	PyBop	benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato
	APCI	método de ionización química atmosférica
	ESI	método de ionización por bombardeo de electrones
	RMN	resonancia magnética nuclear
	HCl	ácido clorhídrico
20	A no ser que se indique de otra manera las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico. RPHPLC significa cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento de fase inversa usando columnas de Waters Symmetry C8, Xterra o Phenomenex Gemini usando acetonitrilo y cualquiera de acetato amónico acuoso, amoniaco, ácido fórmico o ácido trifluoroacético como tampón cuando fuera apropiado. La cromatografía de columna se llevó a cabo en gel de sílice.	

25 Ejemplo 1

***N*-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencilacetamida,**



30 (i) **2-Cloro-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina** se disolvió 2,6-dicloro-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purina (55 g) en amoniaco acuoso 7N en metanol (500 ml) y se calentó a 100° C en un frasco sellado durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se dejó durante la noche. La filtración proporcionó el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 40g.

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,02 (1H, s), 5,94 (2H, sa), 4,15 - 4,22 (1H, m), 3,75 - 3,82 (1H, m), 1,27 -2,12 (6H, m).

(ii) **2-Butoxi-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina**

35 Se disolvió el producto de la etapa (i) (40 g) en una solución de butóxido sódico en butanol al 19% (p/p) (250 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 6 h. La suspensión obtenida se enfrió a ta, se diluyó

con agua y se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron *al vacío*. El compuesto del subtítulo se cristalizó de éter dietílico/isohehexano (1/1, 300 ml) y se obtuvo por filtración. Rendimiento: 19 g. $^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3) 7,87 (1H, s), 5,56 - 5,68 (3H, m), 4,31 - 4,35 (2H, t), 4,14 - 4,17 (1H, m), 3,76 - 3,80 (1H, m), 1,49 - 2,08 (10H, m), 0,98 (3H, t).

5 **(iii) 8-Bromo-2-butoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina** Se disolvió el producto de la etapa (ii) (30 g) en DCM seco (200 ml). La solución se agitó a ta mientras que se añadía *N*-bromosuccinimida (27 g) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió sulfato sódico al 20%(p/v) (200 ml) y se extrajo la fase acuosa separada con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, una solución saturada de NaHCO_3 , y salmuera. Después de la concentración *al vacío*, se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con agua, salmuera y se secó. La solución se filtró a través de gel de sílice. Se concentró el filtrado *al vacío* y se disolvió en una mezcla de éter dietílico e isohehexano (1/1, 200 ml) para dar el compuesto del subtítulo (26 g). Se eliminó el disolvente para dar un residuo, que se purificó por cromatografía de columna (EtOAc/isohehexano), lo que proporcionó 2,5 g. Se combinaron los sólidos para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo. Rendimiento: 28,5 g. Punto de fusión: 148-150° C

10 $^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3) 5,59-5,64 (3H, m), 4,32 (2H, m), 4,17 (1H, m), 3,74 (1H, m), 3,08 (1H, m), 2,13 (1H, d), 1,48 - 1,83 (8H, m), 0,98 (3H, t).

15 **(iv) 2-Butoxi-8-metoxi-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il) 9H-purin-6-amina** Se añadió sodio (3,7 g) a metanol absoluto (400 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió a esta solución el producto (28,5 g) de la etapa (iii) y se agitó la mezcla a 65° C durante 9 h. La mezcla se concentró *in vacuo* y se añadió 500 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera y se secó. Se obtuvo el compuesto del subtítulo después de cristalización de éter dietílico. Rendimiento: 14,2 g.

20 $^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3) 5,51(1H, dd), 5,28 (2H, sa), 4,29 (2H, t), 4,11 - 4,14 (4H, m), 3,70 (1H, m), 2,76 - 2,80 (1H, m), 2,05 (1H, d), 1,47 - 1,81 (8H, m), 0,97 (3H, t).

(v) Sal de TFA de 2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina

25 Se disolvió el producto de la etapa (iv) (24 g) en metanol absoluto (300 ml) y se añadieron 30 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 días y luego se concentró *al vacío*. El compuesto del subtítulo se obtuvo como un sólido blanco cristalino después de trituración con metanol/EtOAc. Rendimiento: 21g.

$^1\text{H RMN } \delta$ (CD_3OD) 4,48 (2H, t), 4,15 (3H, s), 1,80 (2H, quintete), 1,50 (2H, sextete), 0,99 (3H, t).

(vi) 2-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

30 Se disolvió el producto de la etapa (v) (15 g) en DMF seco (200 ml) y se añadieron 18 g de K_2CO_3 . Después de que se agitara la suspensión a ta durante 15 min, se añadió 2-(3-bromopropil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (14 g) y la suspensión se agitó fuertemente a ta durante 10 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó. Se obtuvo el compuesto del subtítulo después de cristalización de EtOAc/éter dietílico. Rendimiento: 16g. $^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO-d_6) 7,83 (4H, m), 6,73 (2H, sa), 4,06 (2H, t), 4,01 (3H, s), 3,89 (2H, t), 3,58 (2H, t), 2,07-2,14 (2H, m), 1,55-1,62 (2H, m), 1,31-1,40 (2H, m), 0,90 (3H, t).

35 **(vii) 9-(3-Aminopropil)-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina**

Se disolvió el producto de la etapa (vi) (1 g) en etanol (10 ml) y se añadió monohidrato de hidrazina (1 ml) y se agitó a ta durante 10 h. Se concentró la materia obtenida a presión reducida y el residuo se suspendió en DCM (10 ml) y se agitó durante 1 h. Se filtró la suspensión, y se lavó con DCM. La disolución se lavó con agua y se secó. La solución resultante se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 700 mg.

40 $^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO-d_6) 6,77 (2H, sa), 4,16 (2H, t), 4,05 (3H, s), 3,89 (2H, t), 2,46-2,52 (2H, m), 1,61-1,76 (4H, m), 1,35-1,45 (2H, m), 0,92 (3H, t).

(viii) Dihidrocloreto de 6-amino-9-[3-(bencilamino)propil]-2-butoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

45 Se disolvió el producto de la etapa (vii) (4 g) y benzaldehído (1,6 g) en THF (40 ml) y se agitó a ta durante 24 h. Se añadió borohidruro sódico (0,8 g) y 5 gotas de metanol y se agitó a ta durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre salmuera y EtOAc. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (100 ml), se añadió HCl concentrado (10 ml) y se agitó a ta durante 72 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con MeOH/EtOAc. Rendimiento: 3,64g.

50 $^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO-d_6) 10,96 (1H, s) ; 9,23 (2H, sa) ; 7,53-7,38 (5H, m); 4,26 (2H, t); 4,11 (2H, t); 3,78 (2H, t); 2,93-2,91 (2H, m); 2,10-2,03 (2H, m); 1,71-1,64 (2H, m); 1,46-1,36 (2H, m); 0,93 (3H, t)

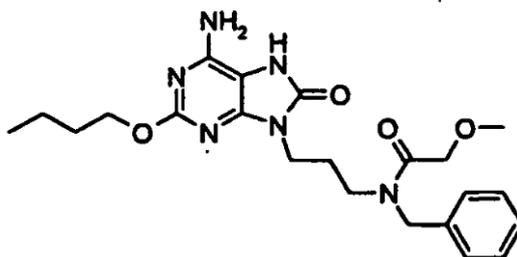
MS: APCI (+ve): 371

(ix) N-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]-N-bencilacetamida

Se añadió cloruro de acetilo (0,08 ml) a una mezcla del producto de la etapa (viii) (250 mg) y trietilamina (0,6 ml) en NMP (5 ml) y se agitó durante 2 h. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa, rendimiento 85 mg.

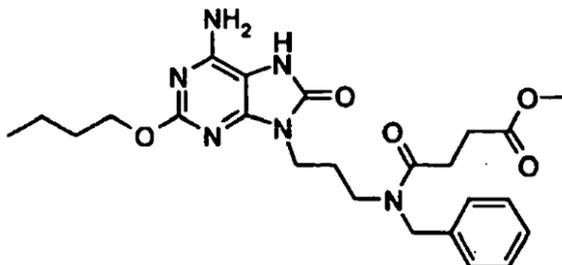
5 ^1H RMN δ (DMSO- d_6) rotámeros presentes a 9,86 y 9,82 (1H, 2xs); 7,35-7,10 (5H, m); 6,41 y 6,39 (2H, 2xs); 4,56 y 4,46 (2H, 2xs); 4,14-4,10 (2H, m); 3,68-3,60 (2H, m); 3,25-3,18 (2H, m); 2,01 y 1,99 (3H, 2xs); 1,95-1,80 (2H, m); 1,65-1,60 (2H, m); 1,41-1,35 (2H, m); 0,91 (3H, t)

MS: APCI (+ve): 413

Ejemplo 2**N-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]-N-bencil-2-metoxiacetamida**

10 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 1 usando cloruro de metoxiacetilo. ^1H RMN δ (DMSO- d_6) rotámeros presentes a 9,87 (1H, s); 7,34-7,11 (5H, m); 6,42 y 6,40 (2H, 2xs); 4,51 y 4,48 (2H, 2xs) 4,14 y 4,11 (2H, m); 4,07 y 4,05 (2H, 2xs); 3,67-3,60 (2H, m); 3,26-3,13 (5H, m); 1,96-1,81 (2H, m); 1,66-1,59 (2H, m); 1,42-1,33 (2H, m); 0,91 (3H, t)

15 MS: APCI (+ve): 443

Ejemplo 3**Metil 4-[[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil](bencil)amino]-4-oxobutanoato,**

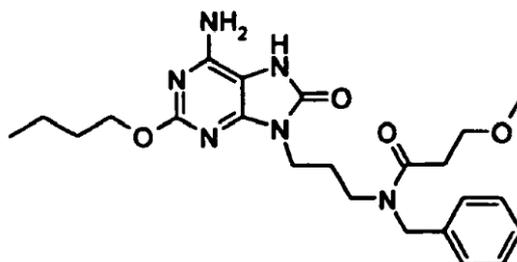
20 Se añadió PyBop (0,47 g) a una mezcla del producto del ejemplo 1 etapa (viii) (0,25 g), Et_3N (0,7 ml) y éster monometílico del ácido succínico (0,16 g) en DMF (8 ml) y se agitó a ta durante 4 días. Se añadió MeOH (10 ml), se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por RPHPLC, rendimiento 46 mg.

^1H RMN δ (DMSO- d_6) rotámeros presentes a 9,86 y 9,82 (1H, 2xs); 7,34-7,09 (5H, m); 6,41 y 6,39 (2H, 2xs); 4,60 y 4,47 (2H, 2xs); 4,14-4,10 (2H, m); 3,70-3,58 (2H, m); 3,57 y 3,56 (3H, 2xs); 3,26-3,21 (2H, m); 2,60-2,57 (2H, m); 1,98-1,78 (2H, m); 1,65-1,60 (2H, m); 1,40-1,34 (2H, m); 0,91 (3H, t)

25 MS: APCI (+ve): 485

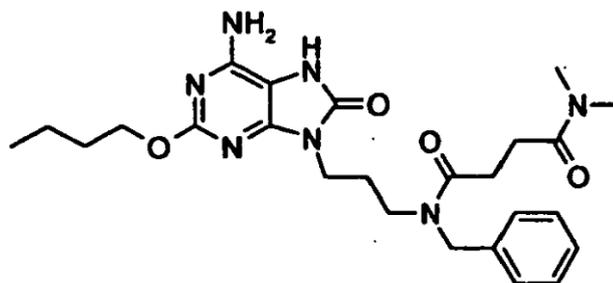
Los ejemplos de 4 a 10 se prepararon usando el mismo método que en el Ejemplo 3:

30

Ejemplo 4***N*-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-3-metoxipropanamida**

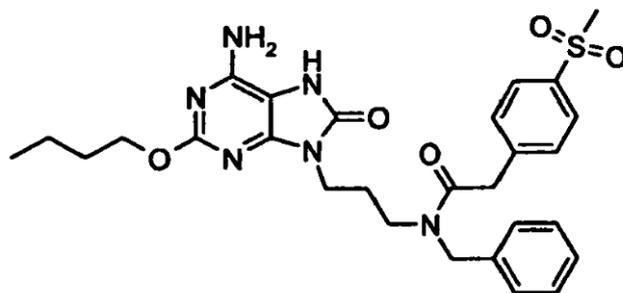
5 ^1H RMN δ (DMSO- d_6) rotámeros presentes a 9,86 y 9,82 (1H, 2xs); 7,33-7,10 (5H, m); 6,41 y 6,39 (2H, 2xs); 4,58 y 4,48 (2H, 2xs); 4,12 (2H, t); 3,68-3,50 (4H, m); 3,25-3,23 (2H, m); 3,20 y 3,17 (3H, 2xs); 1,96-1,78 (2H, m); 1,67-1,58 (2H, m); 1,40-1,35 (2H, m); 0,91 (3H, t)

MS: APCI (+ve): 457

Ejemplo 5***N*-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-*N,N'*-dimetilsuccinamida,**

10 ^1H RMN δ (DMSO- d_6) rotámeros presentes a 9,85 (1H, s); 7,35-7,10 (5H, m); 6,41 y 6,39 (2H, 2xs); 4,60 y 4,47 (2H, 2xs); 4,13-4,10 (2H, m); 3,69-3,60 (2H, m); 3,27-3,20 (2H, m); 2,97 y 2,95 (3H, 2xs); 2,80 y 2,79 (3H, 2xs); 2,54 (2H, s); 1,98-1,79 (2H, m); 1,64-1,59 (2H, m); 1,40-1,35 (2H, m); 0,91 (3H, t)

MS: APCI (+ve): 498

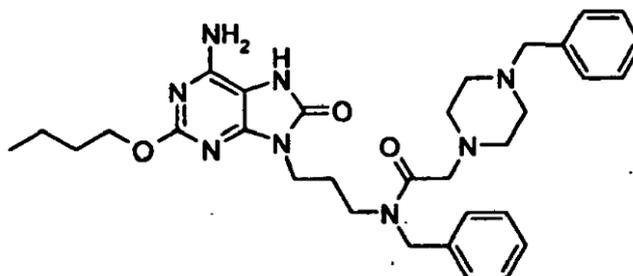
Ejemplo 6***N*-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acetamida,**

20 ^1H RMN δ (DMSO- d_6) rotámeros presentes a 9,89 y 9,82 (1H, 2xs); 7,84-7,81 (2H, m); 7,44-7,11 (7H, m); 6,44-6,39 (2H, 2xs); 4,66 y 4,50 (2H, 2xs); 4,13-4,08 (2H, m); 3,84 (2H, s); 3,70-3,60 (2H, m); 3,29-3,26 (2H, m); 3,20 y 3,18 (3H, 2xs); 2,01-1,80 (2H, m); 1,66-1,56 (2H, m); 1,41-1,29 (2H, m); 0,92-0,86 (3H, m);

MS: APCI (+ve): 567

Ejemplo 7

***N*-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-2-(4-bencilpiperazin-1-il)acetamida,**



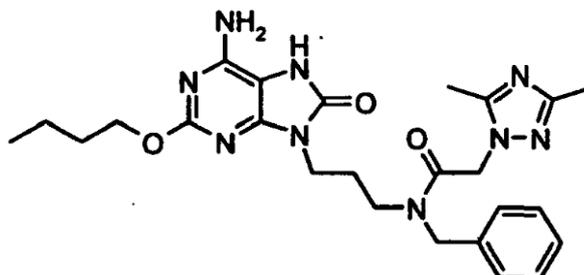
5

^1H RMN δ (DMSO- d_6) rotámeros presentes a 9,86 y 9,81 (1H, 2xs); 7,33-7,12 (10H, m); 6,41 y 6,39 (2H, 2xs); 4,66 y 4,48 (2H, 2xs); 4,15-4,09 (2H, m); 3,69-3,56 (2H, m); 3,41 y 3,35 (2H, 2xs); 3,32-3,14 (2H, m); 3,11 y 3,01 (2H, 2xs); 2,43-2,18 (8H, m); 2,02-1,75 (2H, m); 1,66-1,58 (2H, m); 1,41-1,31 (2H, m); 0,93-0,87 (3H, m);

MS: APCI (+ve): 587

10 Ejemplo 8

***N*-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-2-(3,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)acetamida,**

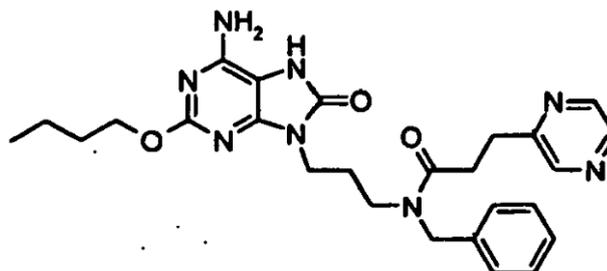


15 ^1H RMN δ (DMSO- d_6) rotámeros presentes a 9,86 (1H, sa); 7,39-7,12 (5H, m); 6,42 y 6,39 (2H, 2xs); 5,12 y 5,03 (2H, 2xs); 4,66 y 4,49 (2H, 2xs); 4,11 (2H, t); 3,73-3,61 (2H, m); 3,28-3,24 (2H, m); 2,24 y 2,20 (3H, 2xs); 2,15 y 2,12 (3H, 2xs); 2,06-1,80 (2H, m); 1,64-1,57 (2H, m); 1,40-1,33 (2H, m); 0,93-0,88 (3H, m);

MS: APCI (+ve): 508

Ejemplo 9

***N*-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-3-pirazin-2-il-propanamida**



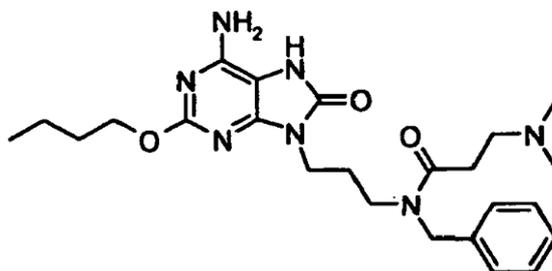
20

^1H RMN δ (DMSO- d_6) rotámeros presentes a 9,84 y 9,82 (1H, 2xs); 8,55 (1H, d); 8,50 (1H, d); 8,43 (1H, dd); 7,32-7,04 (5H, m); 6,40 (2H, s); 4,61 y 4,46 (2H, 2xs); 4,13-4,08 (2H, m); 3,70-3,57 (2H, m); 3,29-3,21 (2H, m); 3,04-3,00 (2H, m); 2,83-2,79 (2H, m); 1,97-1,78 (2H, m); 1,64-1,58 (2H, m); 1,38-1,34 (2H, m); 0,92-0,87 (3H, m);

MS: APCI (+ve): 505

Ejemplo 10

N-13-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]-N-bencil-N³,N³-dimetil-β-alaninamida,



¹H RMN δ (DMSO-d₆) rotámeros presentes a 9,87 y 9,82 (1H, 2xs); 7,36-7,10 (5H, m); 6,41 y 6,39 (2H, 2xs); 4,59 y 4,47 (2H, 2xs); 4,12 (2H, t); 3,69-3,60 (2H, m); 3,28-3,18 (2H, m); 2,46-2,32 (4H, m); 2,06-2,04 (6H, 2xs); 1,96-1,80 (2H, m); 1,65-1,59 (2H, m); 1,41-1,34 (2H, m); 0,93-0,88 (3H, m);

MS: APCI (+ve): 470

Ensayo biológico**Ensayo de TLR7 humano**

10 Se expresó de forma estable TLR7 recombinante humano en una línea celular HEK293 que ya estaba expresando de forma estable el plásmido reportero pNiFty2-SEAP; la integración del gen reportero se mantuvo por selección con el antibiótico zeocina. Se clonó la secuencia variante más común del TLR7 humano (representado por la secuencia EMBL AF240467) en el vector de expresión de células mamíferas pUNO y se transfectó a esta línea celular

15 reportera. Se seleccionaron los transfectantes con expresión estable usando el antibiótico blasticidina. En esta línea celular reportera, la expresión de fosfatasa alcalina secretada (SEAP) es controlada por un promotor compuesto NFκB/ELAM-1 que comprende cinco lugares NFκB combinados con el promotor ELAM-1 proximal. La señalización de TLR conduce a la translocación de NFκB y la activación del promotor resulta en la expresión del gen SEAP. Se evaluó la activación específica para TLR7 determinando el nivel de SEAP producido después de la incubación

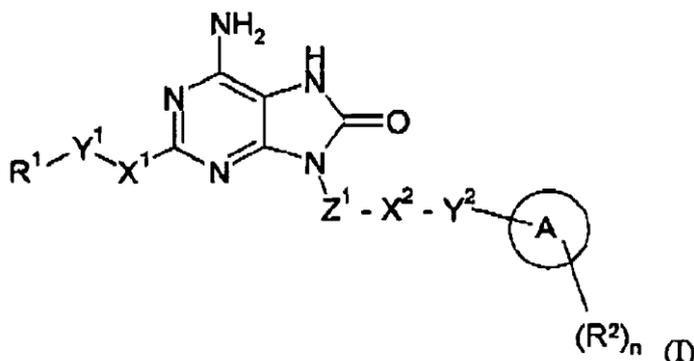
20 durante la noche de las células a 37° C con el compuesto estándar en presencia de 0,1% (v/v) de dimetilsulfóxido (DMSO). La inducción de la producción de SEAP dependiente de la concentración por los compuestos se expresó como la concentración del compuesto que produjo la mitad del nivel máximo de inducción de SEAP para ese compuesto (pEC50). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Compuesto del Ejemplo N°	pEC50
1	7,2
2	7,3
3	7,4
4	7,1
5	7,1
6	7,1
7	8,1
8	6,8
9	7,3
10	7,5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



en donde

5 R^1 representa hidrógeno, hidroxilo, o un grupo alcoxi C_1-C_6 , alcoxicarbonilo C_2-C_5 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{10} o cicloalquilo C_3-C_8 , cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alcoxicarbonilo C_2-C_5 , amino, (mono)-alquilamino C_1-C_6 y (di)-alquilamino C_1-C_6 ;

Y^1 representa un enlace sencillo o alquileno C_1-C_6 ;

10 X^1 representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o azufre, sulfonilo o NR^3 ;

Z^1 representa un grupo alquileno C_2-C_6 o cicloalquileno C_3-C_8 , cada grupo está opcionalmente sustituido con al menos un hidroxilo;

X^2 representa NR^4 ;

Y^2 representa un enlace sencillo o alquileno C_1-C_6 ;

15 n es un número entero 0, 1 o 2;

20 cada grupo R^2 representa independientemente halógeno, ciano, $S(O)_mR^9$, OR^{10} , $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}SO_2R^9$, $NR^{10}CO_2R^9$, $NR^{10}COR^9$, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{10} , alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 , los últimos seis grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, $S(O)_pR^{12}$, OR^{13} , $SO_2NR^{13}R^{14}$, $CONR^{13}R^{14}$, $NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{12}$, $NR^{13}CO_2R^{12}$, $NR^{13}COR^{12}$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 y cicloalquilo C_3-C_8 ,

R^3 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^4 representa CO_2R^5 , SO_2R^5 , COR^5 , $SO_2NR^6R^7$ o $CONR^6R^7$;

R^5 representa

25 (i) un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que contiene 1 o 2 heterogrupos de anillo independientemente seleccionados de NR^8 , $S(O)_q$ u oxígeno, el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 , o

30 (ii) un grupo arilo C_6-C_{10} o grupo heteroarilo C_5-C_{10} , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 , $S(O)_rR^9$, OR^{10} , CO_2R^{10} , $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}SO_2R^9$, $NR^{10}CO_2R^9$ y $NR^{10}COR^9$, o

35 (iii) un grupo alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, cicloalquilo C_3-C_8 , $S(O)_tR^{12}$, OR^{13} , COR^{13} , CO_2R^{13} , $SO_2NR^{13}R^{14}$, $CONR^{13}R^{14}$, $NR^{6}R^7$, $NR^{13}SO_2R^{12}$, $NR^{13}CO_2R^{12}$, $NR^{13}COR^{12}$, arilo C_6-C_{10} y heteroarilo C_5-C_{10} , los últimos dos sustituyentes pueden ellos mismos estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6 , halógeno, hidroxilo, metilsulfonilo y ciano;

R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 y un resto heterocíclico, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 ,

alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, OR¹⁵, S(O)_vR¹⁵, CO₂R¹⁶, COR¹⁶, NR¹⁶R¹⁷, CONR¹⁶R¹⁷, NR¹⁶COR¹⁷, NR¹⁶CO₂R¹⁵, SO₂NR¹⁶R¹⁷, NR¹⁶SO₂R¹⁵, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀ y un resto heterocíclico, los últimos tres sustituyentes están ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halógeno, S(O)_wR¹⁵, CO₂R¹⁶, COR¹⁶, hidroxilo y ciano, y

- 5 R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀, carboxi, ciano, OR¹⁵, hidroxilo y NR¹⁸R¹⁹, o

- R⁶ y R⁷ junto al átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico parcialmente saturado o saturado de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene además un heterogrupa de anillo seleccionado de nitrógeno, S(O)_x y oxígeno, el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, OR²⁰, NR²¹R²², S(O)_yR²³, COR²⁴, CO₂R²⁴, NR²⁴R²⁵, CONR²⁴R²⁵, NR²⁴COR²⁵, NR²⁴CO₂R²³, SO₂NR²⁴R²⁵, NR²⁴SO₂R²³, arilo C₆-C₁₀, bencilo, heteroarilo C₅-C₁₀, un resto heterocíclico, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈, los últimos ocho sustituyentes están ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, ciano, OR²¹, S(O)_zR²³, COR²⁴, CO₂R²⁴ y NR²⁴R²⁵;

cada R⁸, R¹⁰, R¹¹, R¹³, R¹⁴, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²¹, R²², R²⁴ y R²⁵ independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆;

cada R⁹, R¹², R¹⁵ y R²³ independientemente representan alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆;

- 20 R²⁰ representa un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y OR²³;

m, p, q, r, t, v, w, x, y, y z cada uno independientemente representan el número entero 0, 1 o 2; y

A representa un grupo arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo C₅-C₁₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ representa hidrógeno.
- 25 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde Y¹ representa alqueno C₁-C₆.
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X¹ representa un átomo de oxígeno.
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Z¹ representa alqueno C₂-C₆.
- 30 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X² representa NR⁴ y R⁴ representa COR⁵.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R⁵ representa alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, ciano, cicloalquilo C₃-C₆, S(O)_rR¹², OR¹³, COR¹³, CO₂R¹³, SO₂NR¹³R¹⁴, CONR¹³R¹⁴, NR⁶R⁷, NR¹³SO₂R¹², NR¹³CO₂R¹², NR¹³COR¹², fenilo y heteroarilo C₅-C₆, los dos últimos sustituyentes opcionalmente están ellos mismos sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₄, flúor, cloro, hidroxilo, metilsulfonylo y ciano.
- 35 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Y² representa alqueno C₁-C₆.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Z1A representa arilo C₆-C₁₀.
- 40 10. Un compuesto según la reivindicación 1, que es

N-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencilacetamida, *N*-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-2-metoxiacetamida,

- 45 Metil 4-[[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil](bencil)amino]-4-oxobutanoato,

N-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-3-metoxipropanamida,

N-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-*N*',*N*'-dimetilsuccinamida,

N-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-2-[4-(metilsulfonylo)fenil]acetamida,

N-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-2-(4-bencilpiperazin-1-il)acetamida,

N-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-2-(3,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)acetamida,

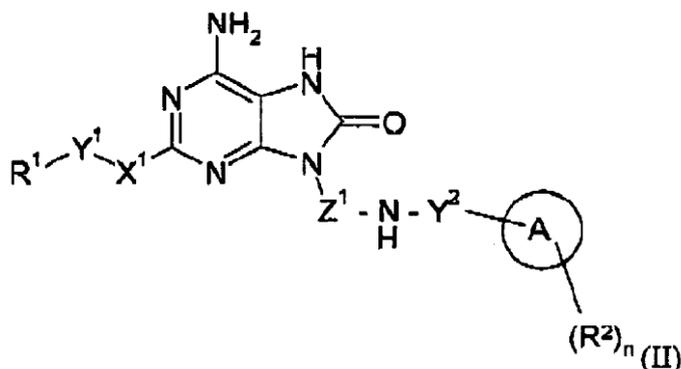
N-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-3-pirazin-2-il-propanamida, o

5 *N*-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil]-*N*-bencil-*N*³,*N*³-dimetil-β-alaninamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los mismos.

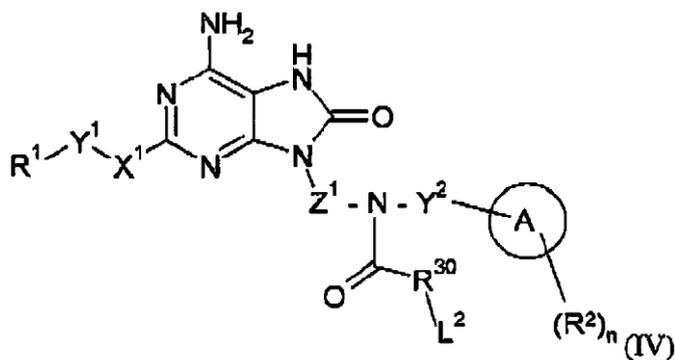
11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha reivindicado en la reivindicación 1 que comprende:

(a) cuando R⁴ representa un grupo COR⁵, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



10 en donde n, R¹, R², A, X¹, Y¹, Z¹ e Y² son como están definidos en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III), R⁵-C(O)-L¹, en donde L¹ representa halógeno o hidroxilo y R⁵ es como está definido en la fórmula (I), en la presencia de una base o un agente de acoplamiento según se requiera;

15 (b) cuando R⁴ representa un grupo COR⁵ y R⁵ representa un grupo NR⁶R⁷-alquilo C₁-C₆, se hace reaccionar un compuesto de fórmula



20 en donde R³⁰ representa un grupo alquilo C₁-C₆, L² representa un grupo saliente y n, R¹, R², A, X¹, Y¹, Z¹ e Y² son como están definidos en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (V), NHR⁶R⁷, en donde R⁶ y R⁷ son como están definidos en la fórmula (I), en presencia de una base;

(c) cuando R⁴ representa un grupo SO₂R⁵, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (II) como se definió en (a) anteriormente con un compuesto de la fórmula (VI), L³-S(O)₂-R⁵, en donde L³ representa un grupo saliente y R⁵ es como está definido en la fórmula (I), en presencia de una base;

(d) cuando R⁴ representa un grupo CO₂R⁵, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (II) como se definió en (a) anteriormente con un compuesto de la fórmula (VII), L⁴-C(O)-OR⁵, en donde L⁴ representa un grupo saliente y R⁵ es como está definido en la fórmula (I), en presencia de una base;

25 (e) cuando R⁴ representa un grupo SO₂NR⁶R⁷, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se definió en (a) anteriormente con un compuesto de la fórmula (VIII), L⁵-S(O)₂-N⁶R⁷, en donde L⁵ representa un grupo saliente y R⁶ y R⁷ son como se definieron en la fórmula (I), en presencia de una base;

o

(f) cuando R^4 representa un grupo $CONR^6R^7$, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (II) como se definió en (a) anteriormente con un compuesto de la fórmula (IX), $L^6-CO-NR^6R^7$, en donde L^6 representa un grupo saliente y R^6 y R^7 son como se definieron en la fórmula (I), en presencia de una base;

5 y opcionalmente después llevando a cabo uno o más de los siguientes procedimientos:

- convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I),
- eliminar cualquier grupo protector,
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

10 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, conjuntamente con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para usar en terapia.

15 14. Un compuesto de fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable como se ha reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas o víricas o cánceres.

15. Un compuesto según la reivindicación 13, para uso en el tratamiento del asma, EPOC, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, VIH, HPV, infecciones bacterianas o dermatosis.

20 16. Un compuesto según la reivindicación 14 o 15, para uso concomitante o secuencial o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos.