

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 604**

51 Int. Cl.:
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
C07D 473/00 (2006.01)
C07D 473/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05743186 .8**
96 Fecha de presentación: **23.05.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1756120**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2007**

54 Título: **Derivados de purina**

30 Prioridad:
24.05.2004 GB 0411563
10.05.2005 GB 0509521

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.06.2012

73 Titular/es:
GLAXO GROUP LIMITED
GLAXO WELLCOME HOUSE
BERKELEY AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN, GB

72 Inventor/es:
BLATCHER, Philip;
COUSINS, Richard Peter Charles y
EVANS, Derek Norman

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 383 604 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

Derivado de purina.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos, procedimientos para su preparación, formulaciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia.

5 La inflamación es una respuesta primaria a lesión tisular o invasión microbiana y se caracteriza por adhesión de leucocitos al endotelio, diapédesis y activación dentro del tejido. La activación de leucocitos puede dar como resultado la generación de especies de oxígeno tóxicas (tales como anión superóxido) y la liberación de productos granulares (tales como peroxidasas y proteasas). Los leucocitos en circulación incluyen neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos. Diferentes formas de inflamación implican diferentes tipos de leucocitos que se infiltran, regulándose el perfil particular por el perfil de expresión de factor quimiotáctico, citocinas y moléculas de adhesión dentro del tejido.

10 La función primaria de los leucocitos es defender al huésped de organismos invasores tales como bacterias y parásitos. Una vez que un tejido se lesiona o infecta sucede una serie de acontecimientos que provoca el reclutamiento local de leucocitos de la circulación al tejido afectado. El reclutamiento de leucocitos está controlado para permitir la destrucción ordenada y fagocitosis de células ajenas o muertas, seguido de reparación tisular y resolución de la infiltración inflamatoria. Sin embargo en estados inflamatorios crónicos, el reclutamiento es con frecuencia inapropiado, la resolución no se controla de forma adecuada y la reacción inflamatoria provoca destrucción tisular.

15 Existen pruebas de estudios tanto *in vitro* como *in vivo* que sugieren que los compuestos activos en el receptor de adenosina A_{2A} tendrán reacciones antiinflamatorias. El área se ha revisado por Cronstein (1994)b. Los estudios de neutrófilos aislados muestran una inhibición mediada por receptor A₂ de generación de superóxido, desgranulación, agregación y adherencia (Cronstein y col, 1983 y 1985; Burkey y Webster, 1993; Richter, 1992; Skubitz y col, 1988). Cuando se han usado agentes selectivos para el receptor A_{2A} frente al receptor A_{2B} (por ejemplo CGS21680), el perfil de inhibición parece coherente con una acción del subtipo de receptor A_{2A} (Dianzani y col, 1994). Los agonistas de adenosina también pueden regular negativamente otras clases de leucocitos (Elliot y Leonard, 1989; Peachell y col, 1989). Los estudios en animales completos han mostrado que los efectos antiinflamatorios de metotrexato están mediados a través de adenosina y activación del receptor A₂ (Asako y col, 1993; Cronstein y col, 1993 y 1994). La adenosina en sí misma y compuestos que elevan los niveles en circulación de adenosina también muestran efectos antiinflamatorios *in vivo* (Green y col, 1991; Rosengren y col, 1995). Además los niveles elevados de adenosina en circulación en el hombre (como resultado de deficiencia de adenosina desaminasa) dan como resultado inmunosupresión (Hirschom, 1993).

20 El documento WO 99/67265 describe derivados de 2-(purin-9-il)-tetrahidrofuran-3,4-diol que son agonistas del receptor de adenosina A_{2A} y su uso en terapia para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

25 Caddell y col (J. Org. Chem., 2004, 69, 3212-3215) describe la síntesis eficaz de 9β-2-alquilaminoadenosinas que son agonistas de A_{2A} altamente selectivos.

30 La presente invención se refiere a compuestos (y sales o solvatos de los mismos) que inhiben el reclutamiento y activación de leucocitos y que son potentes agonistas del receptor de adenosina A_{2A} (en lo sucesivo en el presente documento A_{2A}). Los compuestos por lo tanto pueden ser potencialmente terapéuticamente beneficiosos al proporcionar protección de daño tisular inducido por leucocitos en enfermedades en las que los leucocitos están implicados en el sitio de inflamación. Los compuestos de la invención también pueden representar una alternativa más segura a corticosteroides en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, cuyos usos pueden estar limitados por sus perfiles de efectos secundarios.

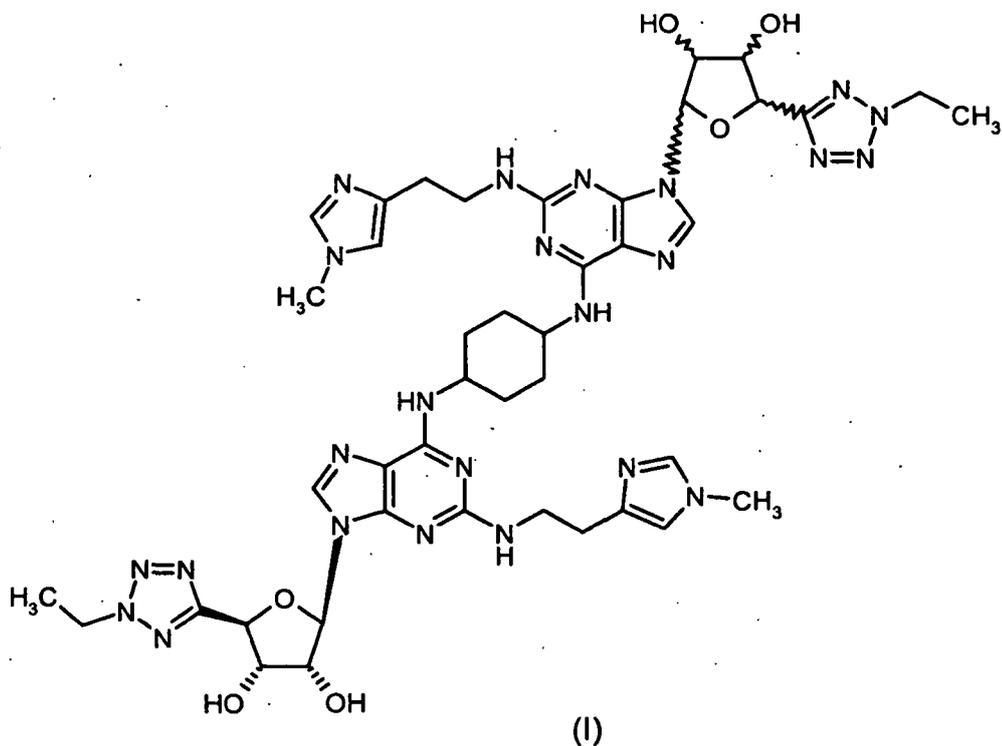
Además, los compuestos de la invención pueden mostrar un perfil mejorado frente a agonistas selectivos de A_{2A} conocidos porque pueden poseer una o más de las siguientes propiedades:

- 35
- (I) aproximadamente 100 veces más selectivos para A_{2A} frente al receptor A₃ humano;
 - (II) aproximadamente 100 veces más selectivos para A_{2A} frente al receptor A_{2B} humano;
 - (III) aproximadamente 100 veces más selectivos para A_{2A} frente al receptor A₁ humano;
 - (IV) más de aproximadamente el 90 % de unión a albúmina de suero humano; y
 - (V) efectos cardiovasculares menos pronunciados, en particular taquicardia reducida.

40 Este perfil puede considerarse beneficioso puesto que también se encuentran receptores A₃ en leucocitos (por ejemplo eosinófilos) y otras células inflamatorias (por ejemplo mastocitos) y activación de estos receptores puede tener efectos proinflamatorios (Kohn y col, 1996; Van Schaick y col 1996). Se considera incluso que los efectos bronquioconstrictores de la adenosina en asmáticos pueden estar mediados por el receptor de adenosina A₃ (Kohn y col, 1996). También se encuentran receptores A_{2B} en mastocitos y pueden por lo tanto estar implicados en la activación de mastocitos. Los receptores A₁ tienen una amplia distribución tisular y pueden encontrarse, entre otros, en corazón, adipocitos, músculo liso respiratorio, neutrófilos, riñón, hipocampo y córtex. La activación del receptor A₁ puede por lo tanto provocar reducción de la lipólisis, diuresis y activación del SNC (Fozard J. R., McCarthy C, Current Opinion in

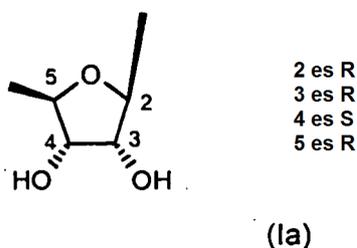
Investigational Drugs 2002 Vol 3. Nº 1 p 69-77). Puede esperarse que un compuesto que muestre más de aproximadamente el 90 % de unión con albúmina de suero humano, tal como aproximadamente 95 % de unión o más, tenga un perfil de efectos secundarios mejorado. Por ejemplo, puede esperarse que tales compuestos tengan efectos cardiacos menos pronunciados tales como taquicardia.

- 5 Por tanto, de acuerdo con la invención, los inventores de la presente invención proporcionan un compuesto de fórmula (I)



y sales y solvatos de los mismos.

- 10 Los compuestos de fórmula (I) requieren una estereoquímica absoluta entorno a uno de los anillos de tetrahidrofuran, de manera que la estereoquímica entorno a cada estereocentro en el anillo tetrahidrofuran sea como se indica a continuación:

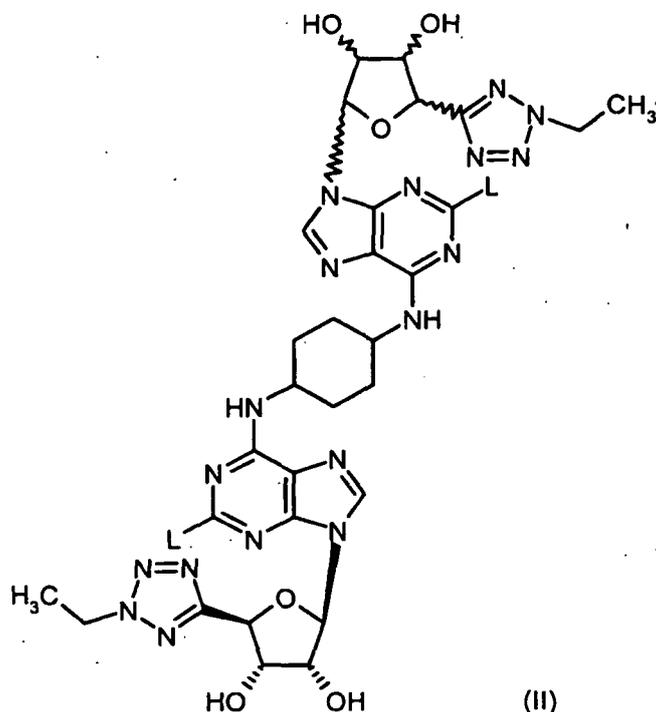


- 15 Sin embargo, la estereoquímica entorno a cada estereocentro en el otro anillo de tetrahidrofuran no necesita fijarse. Dentro de esta necesidad, la invención abarca todos los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) (es decir, diastereoisómeros), así como estereoisómeros individuales aislados, tales como los que están sustancialmente libres de otro estereoisómero (es decir puro) o como mezclas de los mismos. Un isómero individual aislado, tal como el que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros (es decir, puro) se aislará de manera que menos de aproximadamente el 10%, por ejemplo menos de aproximadamente el 1% o menos de aproximadamente el 0,1% del otro estereoisómero esté presente.

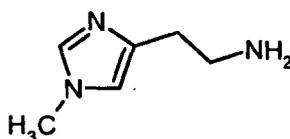
- 20 Se prefieren los compuestos de fórmula (I) en los que la estereoquímica entorno a ambos anillos de tetrahidrofuran es tal, que cada estereocentro en el anillo de tetrahidrofuran esté fijada como se ha mostrado anteriormente en la fórmula (Ia).

También se incluyen dentro del alcance de la invención todos los isómeros geométricos del compuesto de fórmula (I) como isómeros individuales o mezclas de los mismos. Por tanto, el compuesto de fórmula (I) en las configuraciones cis y trans, en particular trans, forma un aspecto adicional de la invención.

- 5 También se incluyen dentro del alcance de la invención sales de los compuestos de la presente invención. Debido a su uso potencial en medicina, las sales del compuesto de fórmula (I) son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de adición de ácidos. Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable puede formarse por reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, fórmico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, tereftálico, ftálico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico), opcionalmente en un disolvente adecuado, tal como un disolvente orgánico, para dar la sal, que normalmente se aísla, por ejemplo, por cristalización y filtración. Por lo tanto, una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede ser, por ejemplo, una sal bromhidrato, ,
 10 clorhidrato, formiato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, ftalato, tereftalato, acetato, fumarato, citrato, tartrato, benzoato, p-toluenosulfonato, metanosulfonato o naftalenosulfonato. Otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, oxalatos o trifluoroacetatos, pueden usarse, por ejemplo, en el aislamiento de compuestos de la invención y se incluyen dentro del alcance de esta invención. La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiometrias y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de fórmula (I). También se incluyen dentro del alcance de la invención todos los solvatos, hidratos, complejos y formas polimórficas del compuesto y sales de la invención.
- 20 Los compuestos de fórmula (I) o derivados protegidos de los mismos pueden prepararse de acuerdo con un primer procedimiento (A) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)



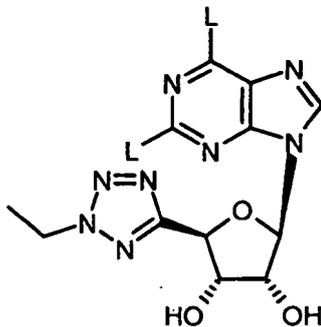
en la que L representa un grupo saliente por ejemplo halógeno particularmente cloro o un derivado protegido del mismo, con [2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amina



- 25 Dicha reacción implicará generalmente calentar los reactivos a una temperatura de 50 °C a 150 °C, tal como de 100 °C a 130 °C, particularmente de aproximadamente 110 °C a 120 °C, en presencia de un disolvente inerte, tal como DMSO. Como alternativa, la reacción puede realizarse a una temperatura más baja, por ejemplo a aproximadamente 100 °C durante un periodo prolongado de tiempo, tal como de 18 a 24 horas. El compuesto de fórmula (II) puede usarse en

una forma en la que los grupos hidroxilo se protegen, por ejemplo, con grupos acetónidos o acetilo, particularmente de grupos.

Un compuesto de fórmula (II) o un derivado protegido del mismo puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III)

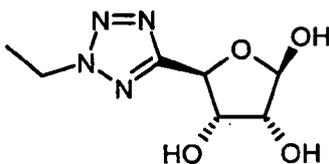


(III)

5

en la que L representa un grupo saliente como se ha definido anteriormente o un derivado protegido del mismo, con 1,4-diaminociclohexano, tal como trans-1,4-diaminociclohexano. Generalmente, esta reacción se generará en presencia de una base, tal como una base de amina (por ejemplo, diisopropiltilamina, en un disolvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo, isopropanol) a una temperatura elevada (por ejemplo, de 50 °C a 60 °C).

10 Un compuesto de fórmula (III) o un derivado protegido del mismo y procedimientos para su preparación se desvelan en el documento WO 98/28319. Un compuesto de fórmula (III) es el intermedio 7 del documento WO 98/28319. Brevemente, un compuesto de fórmula (III) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



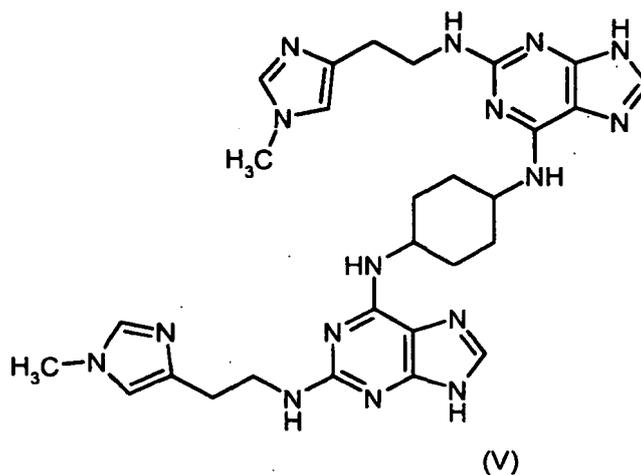
(IV)

15 o un derivado protegido del mismo con 2,6-dicloropurina en un disolvente adecuado, en condiciones inertes, en presencia de un ácido de Lewis, tal como triflato de trimetilsililo.

Los compuestos de fórmula (III) y (IV) pueden usarse de una forma, en la que los hidroxilo se protegen con grupos protectores adecuados, por ejemplo, con grupos acetónidos o acetilo, particularmente grupos acetilo.

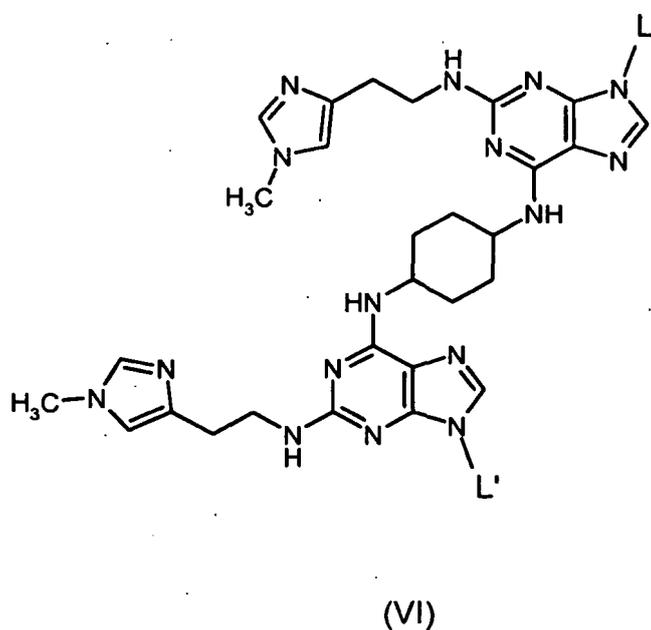
20 Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse por los procedimientos que se desvelan en el documento WO 98/28319 o por procedimientos análogos. Un compuesto de fórmula (IV) es el Intermedio 6 del documento WO 98/28319.

De acuerdo con un segundo procedimiento (B), un compuesto de fórmula (I) o un derivado protegido del mismo puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V)



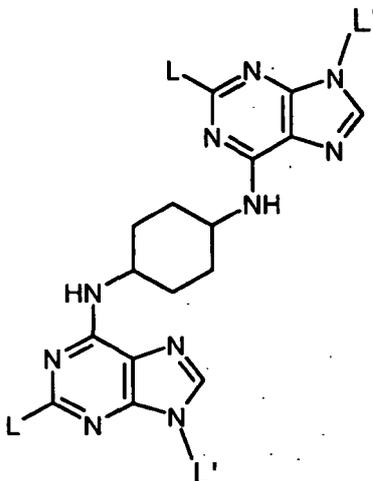
con un compuesto de fórmula (IV) como se ha definido anteriormente en el presente documento o un derivado protegido del mismo. Esta reacción puede realizarse en presencia de una base impedida, tal como DBU y un ácido de Lewis, tal como triflato de trimetilsililo.

- 5 Un compuesto de fórmula (V) puede prepararse desprotegiendo un compuesto de fórmula (VI)



en la que L' es un grupo protector de amina adecuado, tal como 2-tetrahidropirano. La desprotección puede conseguirse típicamente por hidrólisis ácida con un ácido adecuado, tal como HCl a temperatura ambiente.

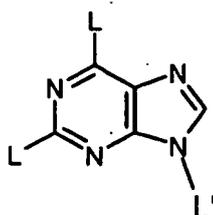
Un compuesto de fórmula (VI) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

5 en la que L y L' son como se han definido anteriormente, con [2-(1-metil-1H-imidazolil-4-il)etil amina. Dicha reacción implicará generalmente calentar los reactivos a una temperatura de 50 °C a 150 °C, tal como de 100 °C a 130 °C, particularmente de aproximadamente 110 °C a 120 °C, en presencia de un disolvente inerte, tal como DMSO o etilenglicol. También puede usarse una base externa, tal como fosfato ácido dipotásico para incrementar la reactividad.

Un compuesto de fórmula (VII) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (VIII)



(VIII)

10 en la que L y L' son grupos salientes como se ha definido anteriormente con 1,4-diaminociclohexano, tal como trans-1,4-diaminociclohexano. Esta reacción se realizará generalmente en presencia de una base, tal como una base de amina (por ejemplo, diisopropilamina, en un disolvente adecuado, tal como un alcohol, por ejemplo, isopropanol o n-butanol) a una temperatura elevada (por ejemplo, de 60 °C a 80 °C).

15 Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO03/080613 o por procedimientos análogos. Un compuesto de fórmula (VIII) es el Intermedio 1 en el documento WO03/080613.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse adicionalmente de acuerdo con un tercer procedimiento (C) desprotegiendo un derivado protegido de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, en el que los grupos hidroxilo en el resto de azúcar se protegen con grupos acetilo.

20 Como se ha descrito anteriormente, pueden usarse derivados protegidos de compuestos de la invención o intermedios para preparar compuestos de la invención. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores y los medios para su eliminación en T. W. Greene y P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" (J Wiley and Sons, 1991). Los grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen alquilo (por ejemplo, metilo), acetal (por ejemplo, acetónido) y acilo (por ejemplo, acetilo o benzilo) que pueden eliminarse por hidrólisis, y arilalquilo (por ejemplo, bencilo) que puede

eliminarse por hidrogenólisis catalítica. Los grupos protectores de amina adecuados incluyen sulfonilo (por ejemplo, tosilo), acilo, por ejemplo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo) que pueden eliminarse por hidrólisis o hidrogenólisis según sea adecuado.

5 El potencial de compuestos de fórmula (I) y sales o solvatos de los mismos para inhibir la función de los leucocitos puede demostrarse, por ejemplo, por su capacidad para inhibir la generación de superóxido (O_2^-) de neutrófilos estimulados con quimioatrayentes tales como N-formilmetionil-leucil-fenilalanina (fMLP). En consecuencia, los compuestos de fórmula (I) pueden ser potencialmente terapéuticamente beneficiosos al proporcionar protección de daño tisular inducido por leucocitos en enfermedades en las que los leucocitos están implicados en el sitio de inflamación.

10 Los ejemplos de patologías en las que los compuestos que inhiben la función de los leucocitos pueden tener efectos antiinflamatorios potencialmente beneficiosos incluyen enfermedades del tracto respiratorio tales como síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), bronquitis (incluyendo bronquitis crónica), fibrosis quística, asma (incluyendo reacciones asmáticas inducidas por alérgeno), enfisema, rinitis y choque séptico. Otras patologías relevantes incluyen enfermedades del tracto gastrointestinal tales como enfermedades inflamatorias del intestino incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), gastritis inducida por *Helicobacter pylori* y enfermedades inflamatorias intestinales secundarias de exposición a radiación o exposición a alérgenos, y gastropatía inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Enfermedades adicionales pueden incluir enfermedades cutáneas tales como psoriasis, dermatitis alérgica y reacciones de hipersensibilidad y enfermedades del sistema nervioso central que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple.

Los ejemplos adicionales de patologías en las que tales compuestos pueden tener efectos potencialmente beneficiosos incluyen afecciones cardíacas tales como enfermedad vascular periférica, lesión de reperusión postisquémica y síndrome hipereosinófilo idiopático.

25 Adicionalmente, los compuestos que inhiben la función linfocítica pueden ser útiles como agentes inmunosupresores y por lo tanto tienen uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide y diabetes, y pueden ser útiles en la inhibición de metástasis.

Se apreciará por los expertos en la materia que la referencia en el presente documento a tratamiento se extiende a profilaxis así como al tratamiento de afecciones establecidas.

30 Es de particular interés el tratamiento y/o profilaxis de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica y enfisema en un mamífero (por ejemplo ser humano) especialmente asma y EPOC.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula (I) y sales y solvatos de los mismos pueden ser útiles en medicina humana o veterinaria, en particular, agentes antiinflamatorios.

35 Se proporciona por lo tanto como un aspecto adicional de la invención un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en medicina humana o veterinaria, particularmente en el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias que son susceptibles de daño tisular inducido por leucocitos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias que son susceptibles de daño tisular inducido por leucocitos.

40 En un aspecto adicional o alternativo se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un sujeto humano o animal con una afección inflamatoria y/o afección alérgica que es susceptible de daño tisular inducido por leucocitos.

Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención se administran habitualmente como una composición farmacéutica.

45 La presente invención proporciona por lo tanto en un aspecto adicional una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo opcionalmente con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica puede ser para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las afecciones descritas en el presente documento.

50 Pueden administrarse compuestos de fórmula (I) y sales y solvatos de los mismos y/o la composición farmacéutica que los contiene, por ejemplo, por administración parenteral (por ejemplo intravenosa, subcutánea o intramuscular), inhalada, nasal, transdérmica o rectal, o como tratamientos tópicos (por ejemplo pomadas o geles). Las vías de administración de interés particular incluyen inhalada e intranasal. La administración inhalada implica administración tópica al pulmón, por ejemplo por composición de polvo seco o aerosol.

El compuesto de fórmula (I) y solvatos y sales del mismo y/o la composición farmacéutica pueden administrarse por

una formulación de liberación controlada o prolongada como se describe en el documento WO 00/50011.

Una composición parenteral puede comprender una solución o suspensión del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo estéril acuoso o aceite parenteralmente aceptable. Como alternativa, la solución puede liofilizarse; la composición farmacéutica parenteral liofilizada puede reconstituirse con un disolvente adecuado justo antes de su administración.

5

Las composiciones para administración nasal o inhalada pueden formularse convenientemente como aerosoles, soluciones, suspensiones, gotas, geles o polvos secos, con vehículos acuosos o no acuosos opcionalmente con la adición de agentes tales como agentes espesantes, sales tamponantes o ácido o álcali para ajustar el pH, agentes de ajuste de la isotonicidad, antioxidantes y/o conservantes.

10 Pueden formularse cápsulas y cartuchos de por ejemplo gelatina, o blísteres de por ejemplo papel de aluminio laminado, para su uso en un inhalador o insuflador que contiene una mezcla de polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

También se proporciona un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica tal que comprende mezclar los ingredientes.

15 Para composiciones adecuadas y/o adaptadas para administración inhalada, el compuesto o sal o solvato de fórmula (I) está típicamente en una forma de tamaño de partícula reducido, y particularmente la fórmula de tamaño reducido se obtiene o puede obtenerse por micronización. Generalmente, el tamaño de partícula del compuesto o sal de tamaño reducido (por ejemplo micronizado) puede definirse por un valor de D50 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo como se mide usando difracción de láser).

20 Las formulaciones de aerosol, por ejemplo para administración inhalada, pueden comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente farmacéuticamente aceptable acuoso o no acuoso. Las formulaciones de aerosol pueden presentarse en cantidades sencillas o multidosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede tomar la forma de un cartucho o recarga para su uso con un dispositivo de atomización o inhalador. Como alternativa el recipiente sellado puede ser un dispositivo de dispersión unitario tal como un inhalador nasal de
25 dosis sencilla o un dosificador de aerosol ajustado con una válvula de medición (inhalador de dosis medida) que se pretende que se deseché una vez que se han agotado los contenidos del recipiente.

30 Cuando la forma de dosificación comprende un dosificador de aerosol, preferentemente contiene un propulsor adecuado bajo presión tal como aire comprimido, dióxido de carbono o un propulsor orgánico tal como un clorofluorocarbono (CFC) o hidrofurocarbono (HFC). Los propulsores de CFC adecuados incluyen diclorodifluorometano, triclorofluorometano y diclorotetrafluoroetano. Los propulsores de HFC adecuados incluyen 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formas farmacéuticas de aerosol también pueden tomar la forma de un atomizador de bomba.

Opcionalmente, en particular para composiciones inhalables de polvo seco, puede incorporarse una composición farmacéutica para administración inhalada en una pluralidad de recipientes de dosis sellada (por ejemplo que contiene
35 la composición de polvo seco) montados longitudinalmente en una tira o cinta dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. El recipiente puede romperse o puede abrirse despegando a voluntad y la dosis de por ejemplo la composición de polvo seco puede administrarse por inhalación mediante el dispositivo tal como el dispositivo DISKUS™, comercializado por GlaxoSmithKline. El dispositivo de inhalación DISKUS™ se describe por ejemplo en el documento GB 2242134 A, y en un dispositivo tal se define al menos un recipiente para la composición farmacéutica
40 en forma de polvo (siendo el recipiente o los recipientes preferentemente una pluralidad de recipientes de dosis sellada montados longitudinalmente en una tira o cinta) entre dos miembros asegurados de forma desprendible entre sí; el dispositivo comprende: un medio para definir una estación de apertura para dicho recipiente o recipientes; un medio para despegar los miembros entre sí en la estación de apertura para abrir el recipiente; y una salida, que comunica con el recipiente abierto, a través del que un usuario puede inhalar la composición farmacéutica en forma de polvo del
45 recipiente abierto.

La proporción del compuesto activo de fórmula (I) o sal o solvato del mismo en las composiciones tópicas de acuerdo con la invención depende del tipo preciso de formulación para preparar pero puede generalmente estar dentro del intervalo de 0,001 a 10 % en peso. Generalmente, sin embargo para la mayoría de los tipos de preparaciones la proporción usada puede estar dentro del intervalo de 0,005 a 1 % tal como 0,01 % a 0,5 %. Sin embargo, en polvos
50 para inhalación o insuflación la proporción usada puede estar dentro del intervalo de 0,1 a 5 %.

Las formulaciones de aerosol se disponen preferentemente de modo que cada dosis medida o “descarga” de aerosol contiene 20 µg-2000 µg, preferentemente aproximadamente 20 µg-500 µg del compuesto de fórmula (I). La administración puede ser una vez diaria o varias veces diarias, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando por ejemplo 1, 2 o 3 dosis cada vez. La dosis diaria global con un aerosol estará dentro del intervalo de 100 µg-10 mg preferentemente, 200 µg-2000 µg. La dosis diaria global y la dosis medida suministrada por cápsulas y cartuchos en un
55 inhalador o insuflador generalmente será el doble que con formulaciones de aerosol.

El compuesto (o sales y solvatos del mismo) y formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden

usarse en combinación con o incluyen uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo seleccionados de agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista de receptor M_1 , M_2 , M_1/M_2 o M_3), agonistas del adrenoceptor β_2 , agentes antiinfecciosos (por ejemplo antibióticos, antivirales) o antihistamínicos. La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional de los mismos farmacéuticamente aceptable junto con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales, por ejemplo seleccionados de un agente antiinflamatorio (por ejemplo un corticosteroide o un AINE), un agente anticolinérgico, un agonista de adrenoceptor β_2 , un agente antiinfeccioso (por ejemplo, un antibiótico o un antiviral) o un antihistamínico. Las combinaciones particulares de la invención incluyen un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo junto con un esteroide, un agonista de adrenoceptor β_2 , un anticolinérgico y/o un inhibidor de PDE-4. Son combinaciones preferidas las que comprenden uno o dos agentes terapéuticos adicionales.

Resultará evidente para un experto en la materia que, cuando sea apropiado, el ingrediente o los ingredientes terapéuticos adicionales pueden usarse en forma de sales (por ejemplo como sales de amina o metales alcalinos o como sales de adición de ácidos), o profármacos, o como ésteres (por ejemplo ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (por ejemplo hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas (por ejemplo solubilidad) del ingrediente terapéutico. También resultará evidente que cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma ópticamente pura.

La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales, por ejemplo, un agonista adrenoceptor β_2 , un antihistamínico, un agente antialérgico, un agente antiinflamatorio (incluyendo un esteroide o un inhibidor de PDE-4), un agente anticolinérgico o un agente antiinfeccioso (por ejemplo antibióticos o antivirales).

Los ejemplos de agonistas de adrenoceptor β_2 incluyen salmeterol (que puede ser un racemato o un enantiómero sencillo, tal como el R-enantiómero), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol o terbutalina y sales de los mismos, por ejemplo la sal de xinafoato de salmeterol, la sal sulfato o base libre de salbutamol o la sal fumarato de formoterol. Pueden preferirse agonistas de adrenoceptor β_2 de actuación larga tales como salmeterol o formoterol.

Otros agonistas de adrenoceptor β_2 de la reactivación incluyen los descritos en los documentos WO02/66422A, WO02/270490, WO02/076933, WO03/024439, WO03/072539, WO03/091204, WO04/016578, WO04/022547, WO04/037807, WO04/037773, WO04/037768, WO04/039762, WO04/039766, WO01/42193 y WO03/042160.

Son agonistas de adrenoceptor β_2 de larga actuación particulares:

3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi]butil)bencenosulfonamida;
 3-(3-[[7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-hidroximetil]fenil]etil)-amino]heptil]oxi]propil)bencenosulfonamida;
 4-((1R)-2-[[6-2-[[2,6-diclorobencil]oxi]etoxi]hexil)amino]-1-hidroxi)etil]fenol;
 4-((1R)-2-[[6-4-[[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi]hexil]amino]-1-hidroxi)etil]fenol;
 N-[2-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[2-4-[[2R)-2-hidroxi-2-feniletil]amino]fenil]etil]amino]etil]fenil]formamida, y
 N-2{2-[4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil}-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2(1H)-quinolinon-5-il)etilamina.

Los agentes antiinflamatorios que pueden incorporarse en una combinación incluyen corticosteroides particularmente corticosteroides inhalados y sus profármacos que tienen actividad antiinflamatoria. Los ejemplos de corticosteroides incluyen metilprednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, S-fluorometil éster de ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico, S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il) éster de ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo- 17α -propioniloxi-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico, S-fluorometil éster de ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -(1-metilciclopropilcarbonil)oxi-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico, cianometil éster de ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo- 17α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico, ésteres de beclometasona (tales como el éster de 17-propionato o el éster de 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (tales como el éster de furoato), triamcinolona acetona, rofleponida, ciclesonida, ($16\alpha,17$ -[[R]-ciclohexilmetil]bis(oxi)]- $11\beta,21$ -dihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona), propionato de butixocort, RPR-106541 y ST-126. Los corticosteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, S-fluorometil éster de ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico y S-fluorometil éster de ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico, más preferiblemente S-fluorometil éster de ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbotioico.

Los compuestos no esteroideos que pueden tener actividad glucocorticoide incluyen los abarcados en las siguientes solicitudes de patente WO03/082827, WO01/10143, WO98/54159, WO04/005229, WO04/009016, WO04/009017, WO04/018429, WO03/104195, WO03/082787, WO03/082280, WO03/059899, WO03/101932, WO02/02565, WO01/16128, WO00/66590, WO03/086294, WO04/026248, WO03/061651, WO03/08277.

Los agentes antiinflamatorios incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

5 Posibles AINE que pueden usarse en una combinación incluyen cromoglicato sódico, nedocromilo sódico, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores de PDE3/PDE4 mezclados), antagonistas de leucotrienos, inhibidores de síntesis de leucotrienos (por ejemplo, monteleukast), inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de beta-2 integrina y agonistas o antagonistas de receptores de adenosina (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citocinas (por ejemplo, antagonista de quimiocina, tales como un antagonista de CCR3) o inhibidores de síntesis de citocinas, o inhibidores de 5-lipoxigenasa. Un iNOS (inhibidor de óxido nítrico sintasa inducible) es preferentemente para administración oral. Otros inhibidores de iNOS incluyen los desvelados en los documentos WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, 10 WO95/34534 y WO99/62875. Los inhibidores de CCR3 adecuados incluyen los desvelados en el documento WO02/26722.

Los inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4) que pueden usarse en una combinación incluyen cualquier compuesto que se sabe que inhibe la enzima PDE4 o que se descubre que actúa como un inhibidor de PDE4, y que son solamente inhibidores de PDE4, no compuestos que inhiban otros miembros de la familia PDE, tales como PDE3 y PDE5, así como PDE4. 15

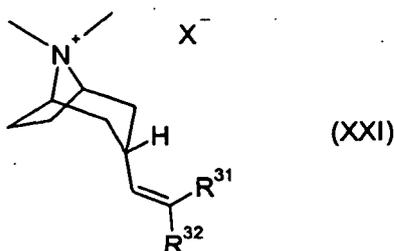
Los compuestos incluyen ácido *cis*-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclo-propilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]. Otro compuesto de interés es ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como cilomilast) y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas, que se describe en la patente de Estados Unidos 5.552.438 presentada el 3 de septiembre de 1996; esta patente y los compuestos que desvela se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. 20

Otros inhibidores de PDE4 incluyen AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. y col. 15^a EFMC Int Symp Med Chem (6-10 Sept, Edimburgo) 1998, Abst P.98; CAS referencia N° 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina nombrado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor de benzodiazepina PDE4 identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol desvelado por Kyowa Hakko en el documento WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L. J. y col. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (19-23 Sept, Ginebra) 1998] 1998, 12 (Supl. 28): Abst P2393); roflumilast (CAS referencia N° 162401-32-3) y una ftalazinona (documento WO99/47505, cuya divulgación se incorpora por la presente por referencia) de Byk-Gulden; arofilina en desarrollo por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vemalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. y col. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162) y T2585. 25 30

Se desvelan compuestos adicionales en la solicitud de patente internacional publicada WO04/024728 (Glaxo Group Ltd), PCT/EP2003/014867 (Glaxo Group Ltd) y PCT/EP2004/005494 (Glaxo Group Ltd).

Los agentes anticolinérgicos son los compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en particular, los compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ o M₃, antagonistas duales de los receptores M₁/M₃ o M₂/M₃, o pan-antagonistas de los receptores M₁/M₂/M₃. Los compuestos ejemplares para administración mediante inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 22254-24-6, vendido con el nombre Atrovent), oxitropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 136310-93-5, vendido con el nombre Spiriva). También son de interés revatropato (por ejemplo, como el bromhidrato, CAS 262586-79-8) y LAS-34273 que se desvela en el documento WO01/04118. Los compuestos ejemplares para administración oral incluyen pirenzepina (por ejemplo, CAS 28797-61-7), darifenacina (por ejemplo, CAS 133099-04-4 o CAS 133099-07-7 para el bromhidrato vendido con el nombre Enablex), oxibutinina (por ejemplo, CAS 5633-20-5, vendido con el nombre Ditropan), terodilina (por ejemplo, CAS 15793-40-5), tolterodina (por ejemplo, CAS 124937-51-5, o CAS 124937-52-6 para el tartrato, vendido con el nombre Detrol), otilonio (por ejemplo, como el bromuro, CAS 26095-59-0, vendido con el nombre Spasmomen), cloruro de trospio (por ejemplo, CAS 10405-02-4) y solifenacina (por ejemplo, CAS 242478-37-1 o CAS 242478-38-2, o el succinato también conocido como YM-905 y vendido con el nombre Vesicare). 35 40 45

Otros agentes anticolinérgicos incluyen compuestos de fórmula (XXI), que se desvelan en la solicitud de patente de Estados Unidos 60/487981:



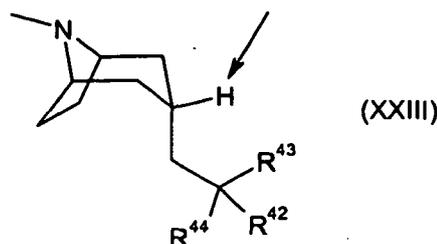
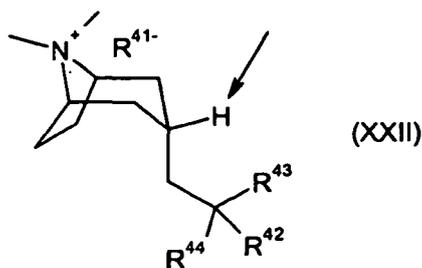
5 en la que la orientación preferida de la cadena alquilo unida al anillo tropano es endo; R³¹ y R³² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en grupos alquilo inferior de cadena lineal o ramificada que tienen preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalquilo que tienen de 5 a 6 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, 2-tienilo, 2-piridilo, fenilo, fenilo sustituido con un grupo alquilo que no tiene más de 4 átomos de carbono y fenilo sustituido con un grupo alcoxi que no tiene más de 4 átomos de carbono;

10 X⁻ representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N. X⁻ puede ser, pero sin limitación, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, benceno sulfonato y tolueno sulfonato, incluyendo, por ejemplo:

bromuro de (3-endo)-3-(2,2-di-2-tieniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano;
 bromuro de (3-endo)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano;
 (3-endo)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano 4-metilbencenosulfonato;

15 bromuro de (3-endo)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-tienil)etenil]-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano; y/o
 bromuro de (3-endo)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil)etenil]-8-azoniabicyclo[3,2,1]octano.

Los agentes anticolinérgicos incluyen compuestos de fórmula (XXII) o (XXIII), que se desvelan en la solicitud de patente de Estados Unidos 60/511009:



20 en las que:

el átomo de H indicado está en la posición exo;

R⁴¹⁻ representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N. R⁴¹⁻ puede ser, pero sin limitación, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, benceno sulfonato y toluenosulfonato;

25 R⁴² y R⁴³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en grupos alquilo inferior de cadena lineal o ramificada (que tienen preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono), grupos cicloalquilo (que tienen de 5 a 6 átomos de carbono), cicloalquil-alquilo (que tienen de 6 a 10 átomos de carbono), heterocicloalquilo (que tienen de 5 a 6 átomos de carbono) y N u O como heteroátomo, heterocicloalquil-alquilo (que tiene de 6 a 10 átomos de carbono) y N u O como heteroátomo, arilo, opcionalmente sustituido arilo, heteroarilo y heteroarilo opcionalmente sustituido;

30 R⁴⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₂), heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquilo (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo, alquil (C₁-C₆)-arilo, alquil (C₁-C₆)-heteroarilo, -OR⁴⁵, -CH₂OR⁴⁵, -CH₂OH, -CN, -CF₃, -CH₂O(CO)R⁴⁶, -CO₂R⁴⁷, -CH₂NH₂, -CH₂N(R⁴⁷)SO₂R⁴⁵, -SO₂N(R⁴⁷)(R⁴⁵), -CON(R⁴⁷)(R⁴⁸), -CH₂N(R⁴⁸)CO(R⁴⁶), -CH₂N(R⁴⁸)SO₂(R⁴⁶), -CH₂N(R⁴⁸)CO₂(R⁴⁵), -CH₂N(R⁴⁸)CONH(R⁴⁷);

35 R⁴⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquil (C₁-C₆)-arilo, alquil (C₁-C₆)-heteroarilo;

R⁴⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₂), heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquilo (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquil (C₁-C₆)-heterocicloalquilo (C₃-C₇), arilo, heteroarilo, alquil (C₁-C₆)-arilo, alquil (C₁-C₆)-heteroarilo;

- R⁴⁷ y R⁴⁸ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₂), heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquil (C₁-C₈)-cicloalquilo(C₃-C₁₂), alquil (C₁-C₈)-heterocicloalquilo (C₃-C₇), alquil (C₁-C₆)-arilo y alquil (C₁-C₆)-heteroarilo, incluyendo, por ejemplo: yoduro de (endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
- 5 3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo;
 (Endo)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-biciclo[3,2,1]octano;
 3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;
 ácido 3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico;
 yoduro de (Endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
- 10 bromuro de (Endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
 3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propan-1-ol;
 N-Bencil-3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida;
 yoduro de (Endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
- 15 1-Bencil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
 1-Etil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
 N-[3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-acetamida;
 N-[3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-benzamida;
 3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-di-tiofen-2-il-propionitrilo;
 Yoduro de (Endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
- 20 N-[3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-bencenosulfonamida;
 [3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea;
 N-[3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-metanosulfonamida; y/o bromuro de
 (Endo)-3-[2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil]-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano.

Los compuestos más preferidos, útiles en la presente invención incluyen:

- 25 yoduro de (Endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
 yoduro de (Endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
 bromuro de (Endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
 yoduro de (Endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano;
 yoduro de (Endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano; y/o
- 30 bromuro de (Endo)-3-[2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil]-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano.

- Los antihistamínicos (también denominados antagonistas del receptor de H1) incluyen uno cualquiera o más de los numerosos antagonistas que se sabe que inhiben los receptores de H1, y son seguros para su uso humano. Los antagonistas de primera generación incluyen derivados de etanolaminas, etilendiaminas y alquilaminas, tales como difenilhidramina, pirlamina, clemastina, clorfeniramina. Los antagonistas de segunda generación, que son no sedantes, incluyen loratidina, desloratidina, terfenadina, astemizol, acrivastina, azelastina, levocetirizina, fexofenadina, cetirizina y efletirizina.
- 35

La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inhibidor de PDE4.

- La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con agonista de adrenergico β_2 .
- 40

La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un anticolinérgico.

La invención proporciona por lo tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antihistamínico.

- Las combinaciones indicadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en forma de una formulación farmacéutica y por lo tanto las formulaciones farmacéuticas que comprenden una composición como se ha definido anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención.
- 45

- Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Preferentemente, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Se apreciarán fácilmente por los expertos en la materia dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.
- 50

Los compuestos de fórmula (I) y sales y solvatos de los mismos pueden prepararse por la metodología descrita en lo sucesivo en el presente documento, que constituyen un aspecto adicional de la presente invención.

- Las combinaciones indicadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en forma de una composición farmacéutica y por lo tanto una composición farmacéutica que comprende una combinación como se ha definido anteriormente opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables
- 55

representa un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Los compuestos intermedios descritos en el presente documento pueden formar un aspecto adicional de la invención.

- 5 Los compuestos de la invención pueden tener una o más de las siguientes propiedades ventajosas: más eficacia; muestran mayor selectividad; tienen menos efectos secundarios; tienen una mayor duración de acción; están más biodisponibles por la vía preferida; muestran menos actividad sistémica cuando se administran por inhalación; y/o tienen otras propiedades más deseables que compuestos conocidos similares.

10 En particular, los compuestos de la invención pueden ser muy potentes en el receptor A_{2A} , muestran mayor selectividad por el subtipo de receptor A_{2A} frente a otros subtipos de receptor de adenosina (especialmente los subtipos de receptor A_1 y A_3), son capaces de unirse en gran medida a albúmina de suero humano (mayor de aproximadamente 90 %, particularmente mayor de aproximadamente 95 %) y/o pueden mostrar efectos cardiacos menos pronunciados que los compuestos conocidos hasta la fecha.

15 Los compuestos de la invención pueden ensayarse con respecto a actividad biológica *in vitro* e *in vivo* de acuerdo con los siguientes ensayos/modelos o similares. 1) In vitro: Actividad agonista contra receptores de adenosina A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3 .

La potencia y selectividad agonista de los compuestos frente a receptores de adenosina humanos se determina usando células de ovario de hámster Chino (CHO) o células de levadura transfectadas con el gen para el receptor relevante.

20 (a) células CHO

Pueden usarse dos procedimientos en las células CHO. (i) Para el ensayo SPAP, las células también se transfectan con elementos de respuesta a AMP cíclico (AMPC) que promueven el gen para fosfatasa alcalina placentaria secretada (SPAP). Los cambios en AMPC se miden como cambios en los niveles de SPAP. (ii) El ensayo DiscoverX es un ensayo de complementación de enzimas que implica dos fragmentos de β -galactosidasa, aceptor de enzimas (EA) y donador de enzimas (ED). Después de la producción de AMPC EA se une a ED, se produce enzima activa y se forma un producto luminiscente tras la adición del sustrato. Para ambos procedimientos el efecto de los compuestos de ensayo se determina por sus efectos en los niveles basales de AMPC (A_{2A} y A_{2B}) o en AMPC potenciado con forskolina (A_1 y A_3).

(b) Células de levadura

30 Para el ensayo de levadura, la estimulación del receptor provoca activación de un gel indicador, concretamente FUS1-HIS3, dando como resultado producción de histidina que es esencial para el crecimiento celular. Las células de levadura se cultivan en medio de crecimiento sin histidina y la adición de un compuesto de ensayo provoca producción de histidina que a su vez estimula el crecimiento celular. Esta respuesta se mide a partir de la producción de la exoglucanasa, una enzima secretada de forma constitutiva por células de levadura.

35 En todos los ensayos *in vitro* la actividad de los compuestos de ensayo se expresa como una relación con la del agonista de receptor de adenosina no selectivo, N-etil carboxamida adenosina (NECA).

En estos o similares ensayos se mostró que la sal de formato del compuesto de fórmula (I) era altamente selectiva, siendo más de 100 veces más selectiva para A_{2A} que A_1 , A_{2B} y A_3 . La potencia en A_{2A} fue $<0,5$ (EMR frente a NECA) y generalmente aproximadamente 0,02 (EMR frente a NECA).

40 Actividad agonista antiinflamatoria *in vivo*

Modelo de LPS:

Se administró compuesto de ensayo a ratas albinas CD macho antes de exposición a LPS. Se inyectó compuesto (o vehículo) en un volumen de 200 μ l en la tráquea, mediante una cánula situada de forma transoral, mientras que los animales estuvieron con anestesia de isoflurano. Después de un periodo de recuperación de 30 minutos, las ratas se situaron en una cámara y se expusieron a un aerosol de LPS derivado de *E. coli* durante 15 minutos. Cuatro horas después de la presentación de LPS las ratas se sacrificaron, los pulmones se lavaron y se determinaron los conteos celulares totales y diferenciales. Se determinó la dosis de compuesto de ensayo que proporciona una reducción del 50 % en acumulación de neutrófilos (DE50).

50 En este o un ensayo similar la sal de formato del compuesto de fórmula (I) dio más del 50 % de reducción en acumulación de neutrófilos a una dosis de 30 μ g/kg o menos.

3) Índice terapéutico (TI)

Modelo cardiovascular:

Se anestesiaron ratas macho Wistar con cloralosa/pentobarbitona y se introdujo una cánula en la vena yugular, arteria carótida izquierda y tráquea. La cánula arterial se conectó a un transductor para la medición continua de la presión sanguínea y ritmo cardiaco. Se administró compuesto (o vehículo) a la tráquea en un volumen de 100 μ l, y se determinó la dosis de compuesto de ensayo que proporciona un aumento del 20 % de la presión sanguínea y ritmo cardiaco (DE20).

El TI para un compuesto de ensayo se calcula como la relación de la DE20 en el modelo cardiovascular en comparación con la DE50 en el modelo de LPS.

La dosis determinada de este modo para la sal de formato del compuesto de fórmula (I) en este o un modelo similar fue de aproximadamente 7 μ g/kg.

(4) Unión de HSA

Instrumento: Se usaron instrumentos Agilent HP1100 HPLC en todo el ensayo.

Columnas de HPLC: Se obtuvo una columna de HSA HPLC inmovilizada Chromtech de 50 x 3 mm de Chromtech (Cheshire, Reino Unido).

Fase móvil y detección: La fase móvil A fue solución de acetato de amonio 50 mM pH 7,4, mientras que la fase móvil B fue 2-Propanol (uso en HPLC, Runcorn, Reino Unido). El caudal de la fase móvil fue 1,8 ml/min. La temperatura de columna se mantuvo a 30 °C. El perfil de gradiente y tiempo de ejecución fueron los mismos con cada columna, el gradiente lineal de 2-propanol de 0 a 30 % se aplicó de 0 a 3 minutos. De 3 a 10 minutos, la composición de fase móvil fue 30 % de 2-propanol y 70 % de acetato de amonio 50 mM constante. De 10 minutos a 10,5 minutos la composición de fase móvil se cambió a 100 % tampón de acetato de amonio solamente y se mantuvo igual hasta el final de la ejecución. Cada separación se detuvo después de 15 minutos.

Detección: Se registraron cromatogramas a 230 y 254 nm por un detector de absorción de UV de matriz de diodos a temperatura ambiente.

Calibración de las columnas de proteínas: Se ha realizado la comprobación de rendimiento de columna y la calibración antes del análisis de cada placa de 96 pocillos. Los compuestos usados para las calibraciones de columna se disolvieron por separado en concentración de 0,5 mg/ml en mezclas de 50 % de 2-propanol y 50 % de solución de acetato de amonio pH 7,4. Se enumeran el conjunto de compuestos de calibración, su % de unión con proteína del plasma y su valor de conversión lineal en la bibliografía (logK lit), así como tiempos de retención típicos, sus valores logarítmicos, log K derivado de la curva de calibración y datos de % de unión en la Tabla 1.

Tabla 1. Conjunto de compuestos de calibración con sus datos cromatográficos bibliográficos y medidos típicos obtenidos con la columna de HSA. (Los datos bibliográficos se obtuvieron de la referencia 16).

Compuesto	% de PPB bibliográfico	tR	logtR	lit logK	logK medido	% de HSA medido
Warfarina2	98	4,393	0,64	1,51	1,53	98,1
Nizatidina	35	0,6	-0,22	-0,28	-0,35	31,1
Bromazepam	60	1,299	0,11	0,17	0,38	71,2
Carbamazepina	75	1,48	0,17	0,46	0,50	76,8
Budesonida	88	1,826	0,26	0,83	0,70	84,2
Piroxicam	94,5	2,787	0,45	1,16	1,10	93,6
Nicardipina	95	3,768	0,58	1,20	1,38	97,0
Ketoprofeno	98,7	3,916	0,59	1,63	1,42	97,3
Indometacina	99	6,023	0,78	1,69	1,83	99,5
Diclofenaco	99,8	5,94	0,77	1,92	1,81	99,5

Los valores de % de PPB (unido en plasma) bibliográficos se convirtieron a los valores de logK relacionados con energía libre lineal (logaritmo de constante de afinidad aparente) usando la siguiente ecuación.

$$\text{Log K} = \log \left[\frac{\% \text{ PPB}}{(101 - \% \text{ PBS})} \right] - [\text{Proteína del Plasma}]$$

5 La sal de formato de compuesto de fórmula (I) en este o un ensayo similar mostró más de aproximadamente 90 % de unión con HSA.

Los diversos aspectos de la invención se describirán ahora en referencia a los siguientes Ejemplos. Estos ejemplos son meramente ilustrativos y no deben interpretarse como una limitación del alcance de la presente invención.

Detalles Experimentales Generales

10 Todas las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno a menos que se especifique otra cosa. Todas las temperaturas se dan en grados centígrados.

15 Cuando se purificaron productos por cromatografía en columna, "sílice ultrarrápido" se refiere a un gel de sílice para cromatografía, de 0,035 a 0,070 mm (malla 220 a 440) (por ejemplo, gel de sílice 60 de Fluka), en el que la elución de la columna se aceleró mediante una presión de nitrógeno aplicada a hasta 0,7 MPa (10 p.s.i.). Cuando se usó cromatografía de capa fina (TLC), ésta se refiere a TLC de gel de sílice usando placas, típicamente gel de sílice de 4 x 10 cm sobre placas de papel de aluminio con un indicador de fluorescencia (254 nm), (por ejemplo, Fluka 60778). Biotage se refiere a cartuchos de gel de sílice empaquetados previamente que contienen KP-Sil que funcionan en un módulo de cromatografía ultrarrápida 12i. Las columnas de extracción en fase sólida (SPE) son cartuchos empaquetados previamente usados en purificaciones paralelas, normalmente al vacío. Éstas están disponibles en el mercado de Varian. Los cartuchos SCX son columnas SPE de Intercambio iónico en las que la fase estacionaria es ácido bencenosulfónico polimérico. Éstas se usan para aislar aminas.

20 Los espectros de RMN ¹H se registraron en un Bruker AV400 400 que funcionaba a 400 MHz o en un Bruker DPX-250 que funcionaba a 250 MHz. Se usó D₆-DMSO como disolvente, a menos que se indique otra cosa. Se usó tetrametilsilano como patrón interno

Sistemas de CL/EM

25 Los sistemas de Cromatografía Líquida, Espectroscopia de Masas (CL/EM), usados:

30 Sistema de CLEM: se realizó CLEM en una columna Supelcosil LCABZ+PLUS (3,3 cm x DI 4,6 mm) eluyendo con HCO₂H al 0,1% y acetato amónico 0,01 M en agua (disolvente A) y HCO₂H al 0,05%, agua al 5% en acetonitrilo (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución B al 0% 0,0-7 min, B al 100% 0,7-4,2 min, B al 100% 4,2-5,3 min, B al 0% 5,3-5,5 min a un caudal de 3 ml/min. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Fisons VG Platform usando modo de electronebulización positivo y negativo (ES+ve y ES-ve).

Condiciones de HPLC Preparativa

35 Cuando se purificaron productos por HPLC preparativa, ésta se realizó en una columna de fase inversa C18 (10 x 2,1 cm, es decir, columna Genesis con tamaño de partícula 7 µm), eluyendo en primer lugar de manera isocrática con una fase de acetonitrilo al 10% y después con un gradiente de acetonitrilo (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%) en agua (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%) a un caudal de 5 ml/min. El gradiente se inició en acetonitrilo al 10% y se aumentó a una velocidad de 1% por minuto. Se usó detección UV a 230 nm a menos que se indique otra cosa.

Condiciones de HPLC Prep. Autodirigida a Masas (MDAP)

40 Se realizó HPLC preparativa dirigida a masas en un sistema FractionLynx de Waters que comprendía una bomba Waters 600 con cabezales de bomba ampliados, tomamuestras automático Waters 2700, una matriz de diodo Waters 996 y un recogedor de fracciones Gilson 202 en una columna de 10 cm X 2,54 cm ill ABZ, eluyendo con ácido fórmico al 0,1% en agua (disolvente A) y ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución: B al 15% 0,0-1,0 min, B al 55% 1,0-10,0 min, B al 99% 10,0-14,5 min, B al 99% 14,5-14,9 min, B al 15% 14,9-15,0 min a un caudal de 20 ml/min y detección a 200-320 nm, a temperatura ambiente. Se registraron espectros de masas en un espectrómetro Micromass ZMD usando modo de electronebulización positivo y negativo, exploraciones alternas. El software usado fue MassLynx 3,5 con opciones *OpenLynx* y *FractionLynx*.

El análisis de XRPD de ciertas sales se realizó de acuerdo con la siguiente metodología o una similar.

Fabricante	PANalytical - The Netherlands
Instrumento	X'Pert Pro
Tipo de difractor	DY1850
Ánodo del tubo	Cu
longitud de onda K-Alfa1 (Å)	1,54056
longitud de onda K-Alfa2 (Å)	1,54439
Proporción de Alfa 1:2	0,50000
Rendija de divergencia	Prog.Div.Slit
Rendija de recepción	Prog.Rec.Slit
Tensión del generador (kV)	40
Corriente del tubo (mA)	45
Detector	X'celerator
Intervalo de ángulo de datos (°2θ)	2,000-40,000
Tipo de exploración	Continuo
Tamaño de la etapa de exploración	0,0167
Tiempo de la etapa de exploración (segundos)	31,75
Preparación de la muestra	oblea de silicio plana

5 El análisis XRPD se realizó en un difractor de polvo de rayos-X PANalytical X'Pert Pro, modelo X' Pert Pro PW3040/60, número de serie DY1850, usando un detector X'celerator. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu K, tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 45 mA, ángulo de inicio: 2,000°2θ, ángulo final: 40,000°2θ, tamaño de etapa: 0,0167, tiempo por etapa: 31,75 segundo. La muestra se preparó usando una oblea de silicio plana.

Abreviaturas usadas en la sección experimental

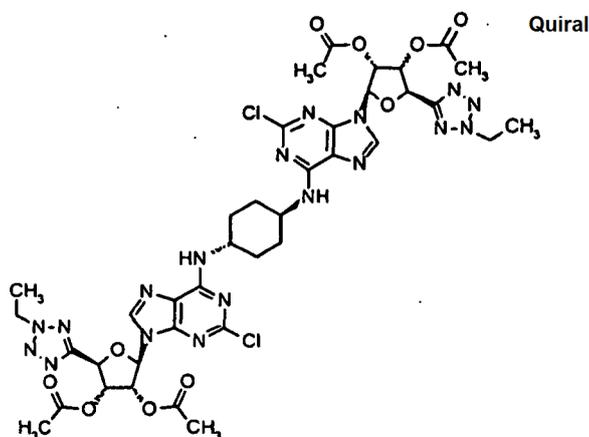
10 IPA = isopropanol
 DCM = diclorometano
 THF = tetrahidofurano
 MeOH = metanol
 DMF = dimetilformamida
 DIPEA = di-isopropiletilamina
 15 EtOAc = acetato de etilo
 ACN = acetonitrilo
 CHC = ciclohexano
 DMSO = dimetilsulfóxido
 TA = temperatura ambiente
 20 DMAP = 4-dimetilaminopiridina
 HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio.
 NBS = N-bromosuccinimida
 IMS = licores metilados industriales
 TFA = ácido trifluoroacético
 25 Boc = butiloxicarbonilo terciario
 T_r = tiempo de retención

h: hora u horas
min: minuto o minutos

Gel de sílice ultrarrápido se refiere a Merck ART N° 9385; gel de sílice se refiere a Merck ART N° 7734

Intermedio 1

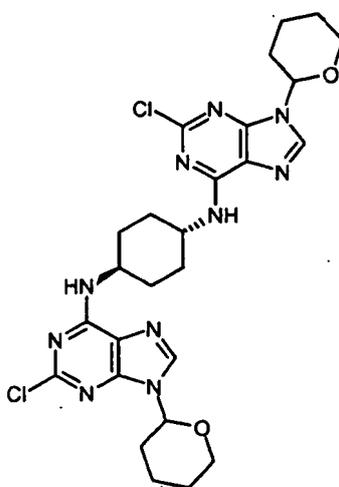
- 5 **Tetracetato de *trans*-1,4-ciclohexanodilbis[imino(2-cloro-9H-purin-6,9-diil)(2R,3R,4R,5R)-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidrofuran-2,3,4-triilo]**



- Una mezcla de diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-(2,6-dicloro-9H-purin-9-il)-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (Intermedio 7 en el documento WO98/28319), (2,36 g, 5 mmol),
10 *trans*-1,4-diaminociclohexano (630 mg, 5,5 mmol) y DIPEA (0,960 ml) en IPA (30 ml) se agitó y se calentó a 60 °C durante 19,5 h. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se eliminó al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó en un cartucho Flash Silica Isolute (50 g) eluido en un gradiente de ciclohexano a través de ciclohexano/acetato de etilo (1:3 a 1:1) para dar acetato de etilo puro. Las fracciones apropiadas se combinaron y después de la eliminación del disolvente al vacío, el **compuesto del título** se obtuvo en forma de un sólido de color
15 blanco (1,46 g). T_r de CL/EM 3,58 min, m/z 983 [MH]⁺

Intermedio 2

Trans-N,N-bis[2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il]-1,4-ciclohexanodiamina

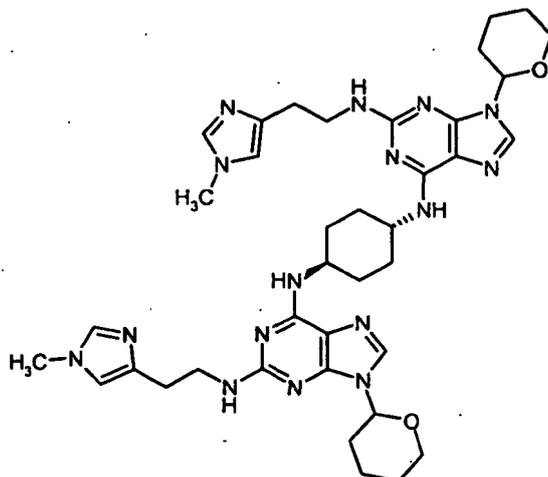


- Una suspensión agitada de 2,6-dicloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (Intermedio 1 en el documento WO03/080613) (17 g; 62,3 mmoles) en iso-propanol (500 ml) se trató con *trans*-1,4-diaminociclohexano (3,6 g; 31,5 mmoles) y diisopropiletilamina (15 ml) se calentó a 75 °C durante 6 horas. Se añadió más cantidad de *trans*-1,4-diaminociclohexano (0,9 g; 7,9 mmoles) y se continuó calentando durante 16 horas más. Una porción adicional de *trans*-1,4-diaminociclohexano (0,9 g; 7,9 mmoles) se añadió y se continuó calentando durante 7 horas más a 85 °C. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dejó reposar. El sólido se retiró por filtración y se lavó con iso-propanol seguido de éter se succionó a sequedad. El sólido (18,5 g) se repartió entre acetato de etilo y
25

una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa y el sólido se separaron y se extrajeron con acetato de etilo. El sólido sin disolver se filtró y se repartió entre cloroformo y una solución saturada de bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó. La espuma resultante se suspendió en acetato de etilo para dar un sólido. El disolvente se evaporó y el residuo se trituro con éter para dar un sólido que se retiró por filtración, se lavó con éter y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16,3 g). CL/EM 3,33 min m/z 587,589 [MH]⁺

Intermedio 3

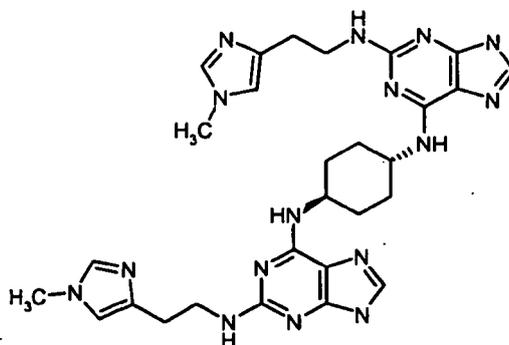
N⁶,N^{6'}-trans-1,4-ciclohexanodiilbis[N²-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-2,6-diamina]



Una mezcla del Intermedio 2 (10 g; 17,0 mmoles) y N-metilhistamina (25,4 g; a partir de 100 g de bistosilato, 203 mmoles) en dimetilsulfóxido anhidro (20 ml) se calentó a 115 °C durante 24 horas. La solución de color oscuro se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó lentamente con agua (400 ml) seguido de acetato de etilo (75 ml). La mezcla se agitó vigorosamente hasta que los conglomerados pegajosos se hubieron solidificado y se rompieron. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el **compuesto del título** (12,2 g). T_r de CL/EM 2,08 min m/z 383 [(M+2H)/2]⁺, 765 [MH]⁺

Intermedio 4

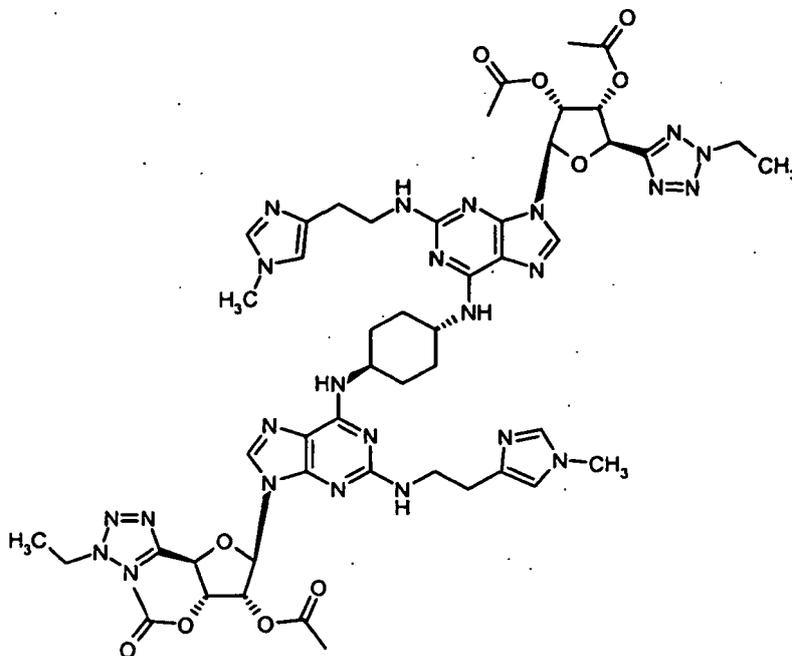
N⁶,N^{6'}-trans-1,4-ciclohexanodiilbis{N²-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]-3H-purin-2,6-diamina}



Una solución del Intermedio 3 (11,8 g; 15,4 mmoles) en metanol (100 ml) se trató con ácido clorhídrico 2 M (25 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró para retirar metanol y después se diluyó con agua (50 ml). Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato (70 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. El sólido se agitó con agua durante 15 min. La suspensión se mezcló con cloroformo y agua. Se añadió metanol y la mezcla se agitó. La mezcla se concentró al vacío, se añadió metanol y se evaporó. Esto se realizó tres veces para formar un sólido. El sólido se trituro con éter, se retiró por filtración y se secó al vacío a 35 °C para dar el **compuesto del título** (8,2 g). T_r de CL/EM 1,73 min m/z 299 [(M+2H)/2]⁺, 597 [MH]⁺

Intermedio 5

Tetracetato de trans-1,4-ciclohexanodilbis[imino(2-{[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino}-9H-purin-6,9-diil)(2R,3R,4R,5R)-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidrofurano-2,3,4-triilo]

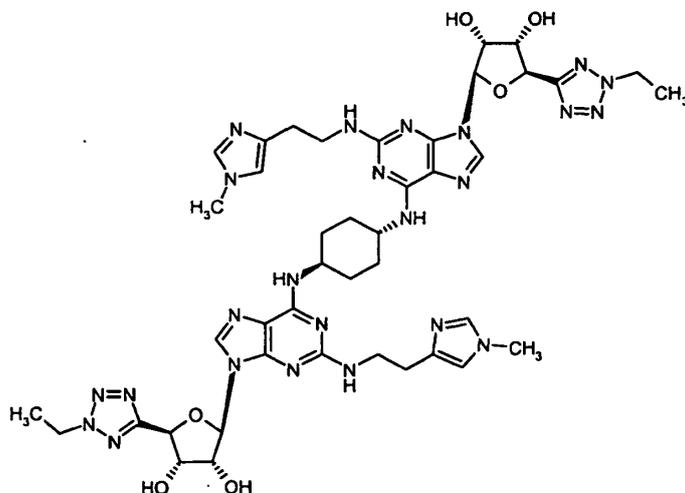


- 5 Una suspensión del Intermedio 4 (5,5 g; 9,22 mmoles) en acetato de etilo (50 ml) se trató con una solución de 4R,5-diacetoxi-2R-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-tetrahidrofurano-3R-il éster del ácido rel-acético (Intermedio 6 del documento WO98/28319), (11,4 g, 33,2 mmoles) en acetato de etilo (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió DBU (3,54 ml; 23,6 mmoles) seguido de triflato de trimetilsililo (15,4 ml; 92,9 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas y después se calentó a 50 °C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar y después se dejó reposar
- 10 durante una noche. Se añadió agua, seguido de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Después de agitar, se obtuvieron tres fases. La fase acuosa y el aceite se separaron y se extrajeron con cloroformo (x 3). Los extractos orgánicos combinados (cloroformo y acetato de etilo) se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó. El residuo se obtuvo por cromatografía en columna de gel de sílice (Merck ART 9385 600 ml) eluyendo con cloroformo (400 ml), seguido de cloroformo/metanol/solución acuosa de amoníaco 0,88 (95:5:0,4). Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se evaporó para dar el **compuesto del título** (9,5 g, 4,2 g de pureza de
- 15 producto aproximada 90%).

T_r CL/EM 2,33 min m/z 581 [(M+2H)/2]⁺

Ejemplo 2

(2R,3R,4S,5R,2'R,3'R,4'S,5'R)-2,2'-{frans-1,4-ciclohexanodilbis[imino(2-{[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino}-9H-purin-6,9-diil)]}bis[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidro-3,4-furandiol]



- 5 Una solución del Intermedio 5 (18,1 g; 15,6 mmoles) en metanol (150 ml) se trató con metóxido sódico (1 g; 18,5 mmoles). Después de 30 minutos se añadió Dowex 50 [H+] para neutralizar la solución y se añadió más cantidad de (100 ml). La resina se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dejar el **compuesto del título** en forma de una espuma/goma (13,3 g).
T_r de CL/EM 2,06 min m/z 497 [(M+2H)/2]⁺.
- 10 RMN ¹H: 400 MHz

Desplazamiento (ppm)	Multiplicidad	Integral
8,31	s	2H
7,92	s a	2H
7,47	s	2H
7,08	s a	2H
6,90	s	2H
6,55	s a	2H
5,95	d	2H
5,70	s a	2H
5,11	d	2H
4,79	s a	2H
4,66	c	4H
4,04	s a	2H
3,58	s	6H
3,41	m	4H
2,72	t	4H
1,92	s a	4H
1,46	t + m	10H

Preparación de sal**Sal hidrato de monomaleato**

Se disolvió el compuesto en forma de la base libre (300 mg) en etanol (4,4 ml, 14,7 vol.) a 75 °C. Se disolvió ácido maleico (35,9 mg, 1,05 equiv.) en etanol (1 ml, 3,3 vol.) a temperatura ambiente. La solución de ácido maleico se añadió en porciones a la solución del compuesto/etanol con sembrado con calentamiento a 75 °C según fue adecuado. La suspensión resultante se envejeció a 75 °C durante 30 min antes de enfriar a temperatura ambiente durante 2 horas y después se envejeció a temperatura ambiente durante una hora más. El producto se aisló por filtración, se lavó con etanol (1 ml) y se secó a temperatura ambiente durante una noche al vacío. El rendimiento fue 84,9%. La traza de XRPD se muestra en la Figura 1.

Sal de monotereftalato

Se suspendieron el compuesto en forma de la base libre (300 mg) y ácido tereftálico (49,2 mg, 1,05 equiv.) en etanol (5,4 ml, 18 vol.). La suspensión se calentó a 75 °C durante 30 min, después se enfrió a 40 °C y se dejó en un ciclo de temperaturas entre 0-40 °C durante una noche con agitación magnética. El producto se aisló por filtración, se lavó con etanol (3 x 2 ml) y se secó a 60 °C durante una noche al vacío. El rendimiento fue 71,3%. La traza de XRPD se muestra en la Figura 2.

En un procedimiento alternativo, la sal de tereftalato se preparó como se indica a continuación:

El compuesto en forma de su base libre (1 g) se suspendió en etanol (80 ml, 80 vol.) y se calentó a 80 °C para formar una solución. Después, el ácido tereftálico (123 mg, 1,05 equiv.) se añadió en porciones a la solución durante un periodo de 7 horas. Después, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente durante dos días agitación magnética y después se dejó a temperatura ambiente durante 3 días sin ningún agitador magnético. El producto se aisló por filtración, se lavó con etanol (3 x 5 ml) y se secó durante una noche al vacío. El rendimiento fue 55%.

Sal monoftalato

El compuesto en forma de la base libre (300 mg) y ácido ftálico (49,2 mg, 1,05 equiv.) se suspendieron en etanol (5,4 ml, 18 vol.). La suspensión se calentó a 75 °C durante 30 min, momento en el que virtualmente se formó una solución. La mezcla de reacción se enfrió a 40 °C y se dejó en un ciclo de temperaturas entre 0-40 °C durante una noche con agitación magnética. El producto se aisló por filtración, se lavó con etanol (2 x 2 ml) y se secó a 60 °C durante una noche al vacío. El rendimiento fue 80,0%. La traza de XRPD se muestra en la Figura 3.

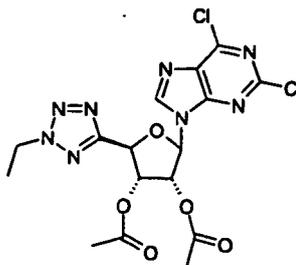
Pueden producirse semillas por procedimiento convencionales usando el ácido deseado (por ejemplo, ácido maleico, ácido clorhídrico, ácido tereftálico y ácido ftálico) y por los procedimientos que se describen en el presente documento. Después, las semillas resultantes pueden usarse en las preparaciones de sal posteriores, típicamente de la misma sal, pero también pueden usarse en la preparación de sales diferentes, para mejorar la cristalinidad del producto salino.

Ejemplo 3

Preparaciones adicionales de (2R,3R,4S,5R,2'R,3'R,4'S,5'R)-2,2'-(trans-1,4-ciclohexanodibis[imino(2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino)-9H-purin-6,9-diiil]])bis[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidro-3,4-furandiol] por el procedimiento A

Etapa 1:

Ácido acético, 4R-acetoxi-2R-(2,6-dicloro-purin-9-il)-5R-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-tetrahidro-furan-3R-il éster (Intermedio 7 del documento WO98/28319)

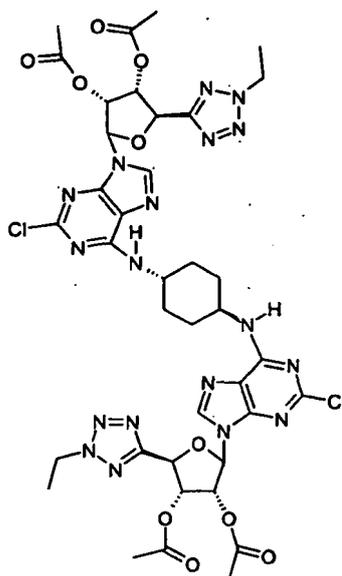


Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (200 g, 900,9 mmol) a una suspensión de 2,6-dicloropurina (85,1 g, 450,5 mmol) en acetonitrilo (850 ml) y se agitó durante 45 minutos. Después, una solución de 4R,5-diacetoxi-2R-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-tetrahidrofuran-3R-il éster del ácido rel-acético (Intermedio 6 del documento WO98/28319) (123,2 g, 360,4 mmol) en acetonitrilo (510 ml) se añadió durante 55 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se inactivó con agua (200 ml) durante 10 minutos y después una solución

acuosa saturada de bicarbonato sódico (1,6 l). El acetonitrilo se evaporó y el extracto acuoso resultante se extrajo con diclorometano (2 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml), agua (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron para dar un aceite. El aceite se disolvió en IPA (1 l) a 50 °C, se enfrió a aproximadamente 42 °C, véase sembró y se sometió a ultrasonidos. Se continuó enfriando a aproximadamente 28 °C y la mezcla resultante se envejeció a 38 - 40 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a aproximadamente 25 °C, se filtró, se lavó con IPA (3 x 170 ml) y se secó para dar el **compuesto del título** (111,5 g).

Etapas 2:

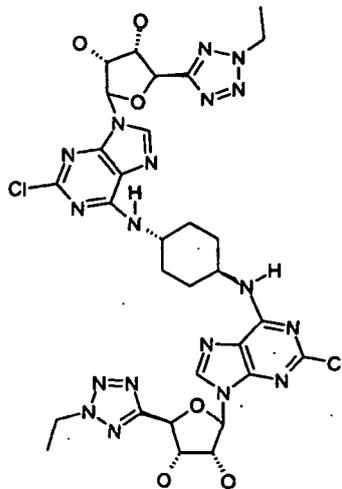
10 Tetracetato de trans-1,4-ciclohexanodibis[imino(2-cloro-9H-purin-6,9-diil)(2R,3R,4R,5R)-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidrofuran-2,3,4-triilo] (Intermedio 1)



Una mezcla de la Etapa 1 (110,3 g, 234,2 mmol), 1,4-trans-diaminociclohexano (16,02 g, 140,5 mmol), di-isopropiletilamina (122,2 ml, 702,6 mmol) e iso-propanol (550 ml) se calentó a 82 °C durante 20 horas. Se añadió más cantidad de 1,4-trans-diaminociclohexano (0,8 g) y di-isopropiletilamina (6,1 ml) y se continuó calentando durante 24 horas más. La mezcla se enfrió a 50 °C, se diluyó con alcohol etílico (250 ml) y se calentó a 50 °C durante 1 hora. Después, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con alcohol etílico (250 ml). La torta húmeda se suspendió de nuevo con alcohol etílico (550 ml) a 78 °C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente (aproximadamente 30 °C), se filtró y se lavó con alcohol etílico (250 ml). La torta húmeda se suspendió de nuevo con alcohol etílico (550 ml) y agua (110 ml) a 78 °C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con 5:1 de alcohol etílico/agua (240 ml) y alcohol etílico (250 ml) y después se secó para dar el **compuesto del título** (77,9 g).

Etapa 3:

(3R,4S,5R,3'R,4'S,5'R)-2,2'-{trans-ciclohexano-1,4-diilbis[imino(2-cloro-9H-purin-6,9-diil)]}bis[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidrofurano-3,4-diol]

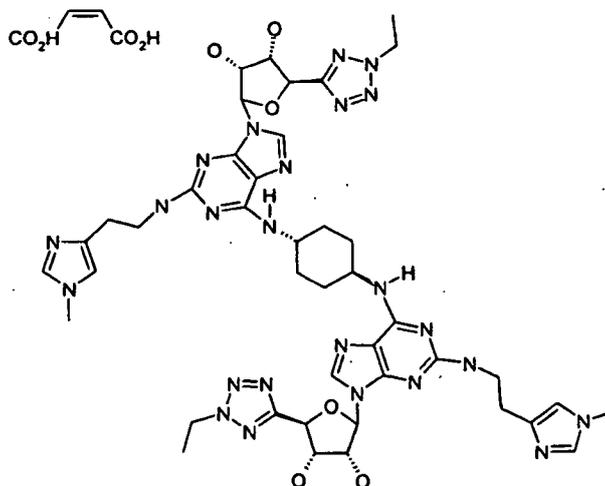


- 5 Se añadió metóxido sódico (0,63 g, 11,7 mmol) a una suspensión de Etapa 3 (77 g, 78,2 mmol) en alcohol metílico (770 ml) y se agitó durante 23 horas. La suspensión se filtró, se lavó con alcohol metílico (380 ml) y se secó para dar el **compuesto del título** (61,4 g).

10 RMN ¹H (d⁶-DMSO, 400 MHz) δ 1,45-1,68 (10 H, m), 1,83-2,07 (4 H, m), 4,03 (1,4 H, s a)*, 4,54-4,59 (2 H, m), 4,63 (0,6 H, s a)*, 4,69-4,82 (6 H, m), 5,22 (2 H, d), 5,86 (4 H, s a), 6,03-6,09 (2 H, m), 8,26-8,37 (2 H, m), 8,44 (1 H, s), 8,46 (1 H, s). * indica integrales no completas debido a la presencia de rotámeros.

Etapa 4:

Sal hidrato de (2R,3R,4S,5R,2'R,3'R,4'S,5'R)-2,2'-{trans-1,4-ciclohexanodiilbis[imino(2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-9H-purin-6,9-diil)]}bis[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidro-3,4-furandiol]maleato



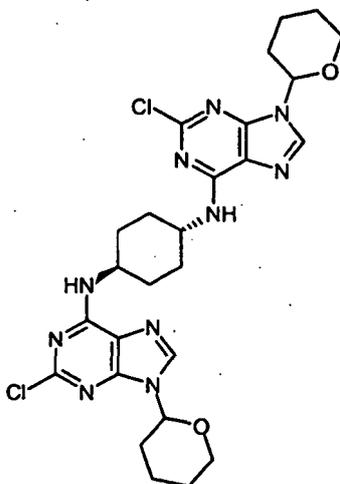
- 15 Una mezcla de Etapa 3 (55 g, 67,4 mmol), N-metil histamina (84,7 g, 674 mmol) y dimetilsulfóxido anhidro (138 ml) se calentó a 100 °C durante 16,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió durante 45 minutos a agua (1,4 l). La suspensión se agitó durante 45 minutos, se filtró, se lavó con agua (2 x 700 ml) y se secó. El producto en bruto (60 g), ácido maleico (7 g) y alcohol metílico (360 ml) se calentó a 65 °C durante 90 minutos, se enfrió a 30 °C y se sembró, después se enfrió a temperatura ambiente (20-25 °C) y se agitó durante 90 minutos. La suspensión se filtró, se lavó con alcohol metílico (110 ml) y se secó para dar el **compuesto del título** (39,2 g).
- 20 RMN ¹H (d⁴-MeOH, 400 MHz) δ 1,39-1,53 (4 H, m), 1,6 (6 H, t), 2,10-2,21 (4 H, m), 2,92 (4 H, t), 3,64 (4 H, t), 3,71 (6 H, s), 4,06 (2 H, s a), 4,70 (4 H, c), 4,80 (2 H, s a), 4,89 (2 H, s a)*, 5,30 (2 H, d), 6,09 (2 H, d), 6,24 (2 H, s), 7,08 (2 H, s), 8,06 (2 H, s), 8,08 (2 H, s). * señal oscurecida por HOD

Ejemplo 4

Preparación adicional de (2R,3R,4S,5R,2'R,3'R,4'S,5'R)-2,2'-(trans-1,4-ciclohexanodiilbis[imino(2-{[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino}-9H-purin-6,9-diil)]})bis[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidro-3,4-furandiol] por el procedimiento B

5 *Etapa 1:*

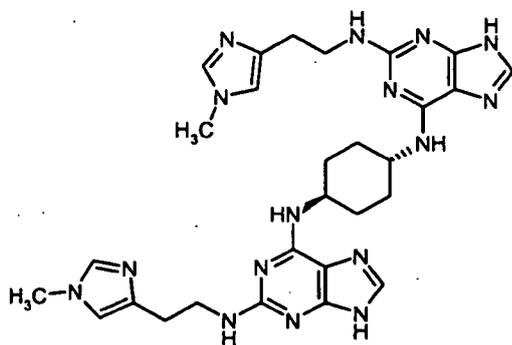
Trans-N,N-bis[2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-il]-1,4-ciclohexanodiamina (Intermedio 2)



10 Una suspensión agitada de 2,6-dicloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purine (Intermedio 1 en el documento WO03/080613) (1,14 kg) en n-butanol (1,7 l) se trató con trans-1,4-diaminociclohexano (239,2 g) y di-iso-propiletilamina (2,5 l), después se calentó a 75 °C durante 17 horas. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con n-butanol (2 x 2,3 l) y se secó al vacío a 60 °C para dar el **compuesto del título** (0,9 kg).

Etapa 2:

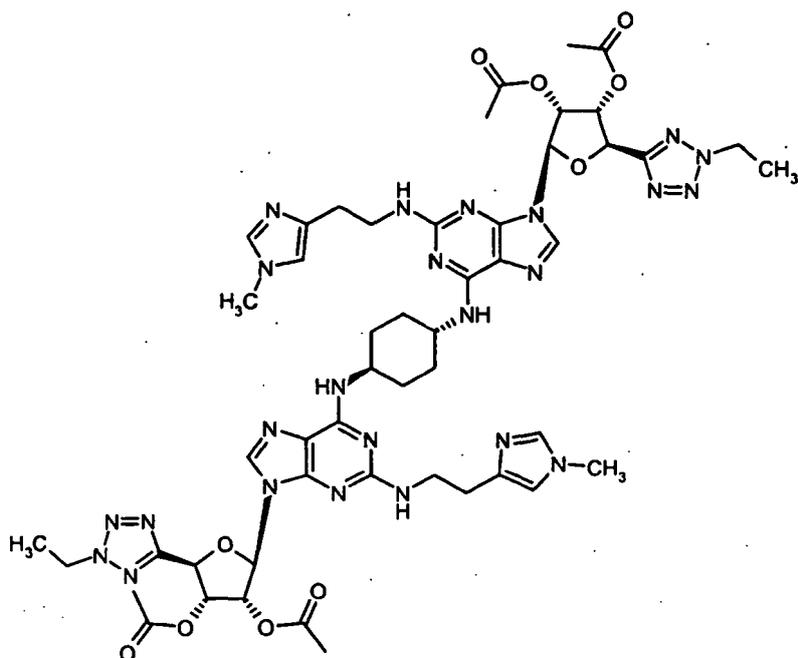
N^6, N^6' -trans-1,4-ciclohexanodiilbis(N^2 -[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]-3H-purin-2,6-diamina) (Intermedio 4)



15 Una mezcla de la Etapa 1 (59,3 g; 100 mmol), N-metilhistamina (50,5 g; 400 mmoles) y fosfato ácido de potasio (35,1 g, 200 mmol) en etilenglicol (60 ml) se calentó a 120 °C durante 8 días. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se añadió ácido clorhídrico acuoso 5 M (245 ml) con refrigeración por hielo durante 50 minutos. Se añadió metanol (296 ml) seguido de adición gota a gota de di-isopropiletilamina (246 ml) durante 30 minutos y la solución se calentó a 60 °C durante 1 hora. Se añadió lentamente agua (178 ml) a 60 °C durante 30 minutos y después se agitó durante una noche a 25 °C. La suspensión resultante se calentó a 60 °C y se añadió gota a gota agua (160 ml).
20 La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con agua (120 ml), 1:2 de alcohol metílico/agua (120 ml), alcohol metílico (120 ml) y se secó al vacío a 40 °C para dar un producto húmedo (48,8 g). El producto húmedo (40,8 g) se secó adicionalmente al vacío a 60 °C durante 2 días para dar el **compuesto del título** (38,9 g).

Etapa 3:

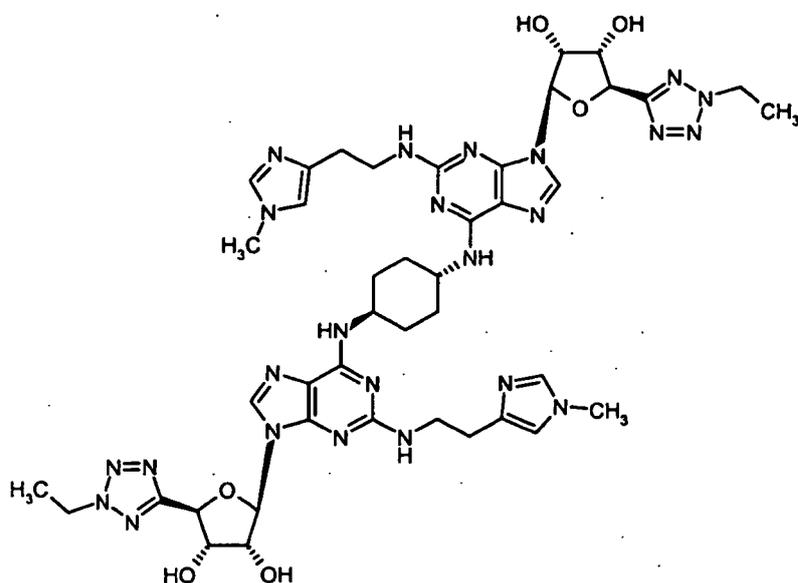
25 Tetracetato de trans-1,4-ciclohexanodiilbis[imino(2-{[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino}-9H-purin-6,9-diil)(2R,3R,4R,5R)-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidrofurano-2,3,4-triil] (Intermedio 5)



- Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (30,3 ml, 167 mmol) a una suspensión de la Etapa 2 (20 g, 33,9 mmol) en acetonitrilo (200 ml) y después se calentó a 50 °C durante 30 minutos. Después, se añadió una solución de 4R,5-diacetoxi-2R-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-tetrahidrofurano-3R-il éster del ácido rel-acético (Intermedio 6 del documento WO98/28319)(28,7 g, 84 mmol) en acetonitrilo (200 ml) durante 30 minutos y se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se inactivó con agua (50 ml) durante 35 minutos y después ácido clorhídrico acuoso 5 M (2 x 50 ml) durante 90 minutos. La mezcla se repartió entre diclorometano (250 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (700 ml) y la fase de diclorometano se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. Después, la porción orgánica se extrajo con ácido clorhídrico acuoso 1 M (2 x 300 ml). Los extractos ácidos se neutralizaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (750 ml), después se extrajeron con diclorometano (2 x 200 ml). Los extractos de diclorometano combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para dar el **compuesto del título** (28,9 g) que se usó sin purificación.

Etapa 4:

- (2R,3R,4S,5R,2'R,3'R,4'S,5'R)-2,2'-[frans-1,4-ciclohexanodibis[imino(2-{(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-9H-purin-6,9-diil}]]bis[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidro-3,4-furandiol]



Una solución de la Etapa 3 (28,6 g; supuesta 24,7 mmol) en metanol (515 ml) se trató con metóxido sódico (0,44 g, 8,13 mmol) durante 90 minutos antes de tratarla con una porción adicional de metóxido sódico (0,44 g, 8,13 mmol). Después de 30 minutos se añadió Dowex 50 [H⁺] para neutralizar la solución. La resina se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dejar el **Compuesto del título** en forma de una espuma (24 g).

5 *Etapa 5:*

Sal hidrato de monomaleato

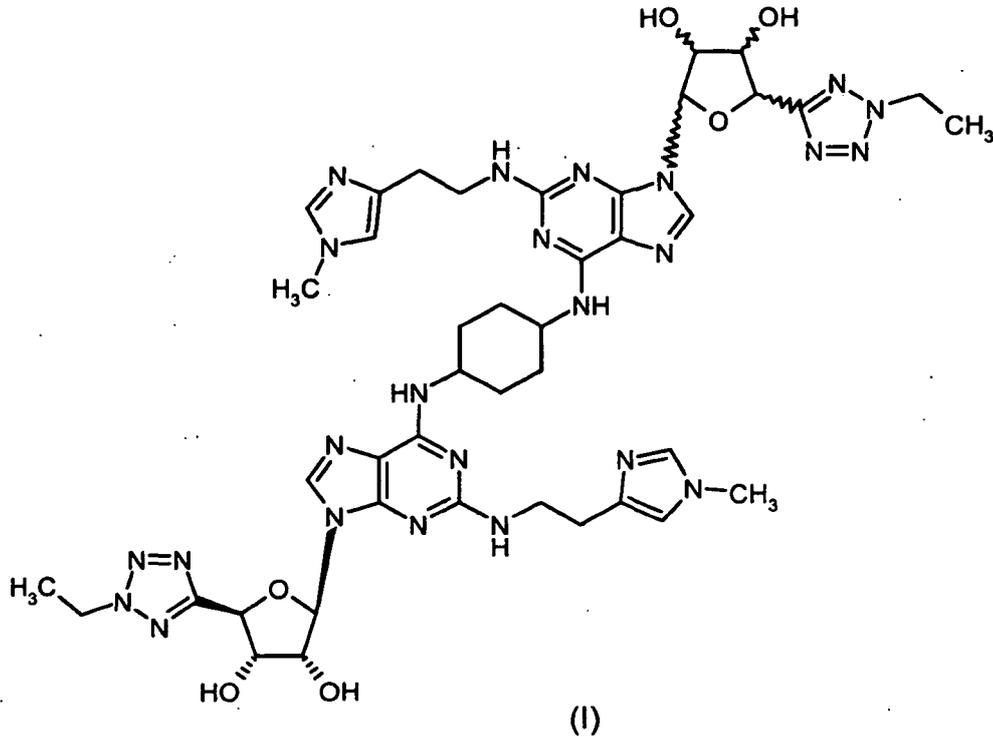
10 Una solución de ácido maleico (0,25 g, 2,11 mmol) en metanol (2 ml) se añadió a una solución de (2R,3R,4S,5R,2'R,3'R,4'S,5'R)-2,2'-{trans-1,4-ciclohexanodiilbis[imino(2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino)-9H-purin-6,9-di-il]]}bis[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidro-3,4-furandiol] (2 g, 2,01 mmol) en metanol (8 ml) a 65 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente (sembrada a 40 °C), después se agitó durante una noche, se filtró, se lavó con metanol (2 x 2 ml) y se secó al vacío a 55 °C. El sólido se recristalizó nuevamente (dos veces) en metanol (2 x 5 volúmenes) para dar la sal maleato (0,6 g).

Referencias:

- 15 Asako H, Wolf, RE, Granger, DN (1993), *Gastroenterology* 104, pp 31-37;
 Bedford CD, Howd RA, Dailey OD, Miller A, Nolen HW III, Kenley RA, Kern JR, Winterle JS, (1986), *J. Med. Chem.* 29, pp. 2174-2183;
 Burkey TH, Webster, RO, (1993), *Biochem. Biophys Acta* 1175, pp 312-318;
 Castanon MJ, Spevak W, (1994), *Biochem. Biophys Res. Commun.* 198, pp 626-631;
 20 Cronstein BN, Kramer SB, Weissmann G, Hirschhorn R, (1983), *Trans. Assoc. Am. Physicians* 96, pp 384-91;
 Cronstein BN, Kramer SB, Rosenstein ED, Weissmann G, Hirschhorn R, (1985), *Ann N.Y. Acad. Sci.* 451, pp 291-301;
 Cronstein BN, Naime D, Ostad E, (1993), *J. Clin. Invest.* 92, pp 2675-82; Cronstein BN, Naime D, Ostad E, (1994), *Adv. Exp. Med. Biol.*, 370, pp 411-6;
 Cronstein BN, (1994), *J. Appl. Physiol.* 76, pp 5-13;
 25 Dianza C, Brunelleschi S; Viano I, Fantozzi R, (1994), *Eur. J. Pharmacol* 263, pp 223-226;
 Elliot KRF, Leonard EJ, (1989), *FEBS Letters* 254, pp 94-98;
 Flora KP, van't Riet B, Wampler GL, (1978), *Cancer Research*, 38, pp1291-1295;
 Green PG, Basbaum AI, Helms C, Levine JD, (1991), *Proc. Natl. Acad Sci.* 88, pp 4162-4165;
 Hirschorn R, (1993), *Pediatr. Res* 33, pp S35-41;
 30 Kohno Y; Xiao-duo J; Mawhorter SD; Koshiha M; Jacobson KA. (1996).*Blood* 88 p. 3569-3574.
 Peachell PT, Lichtenstein LM, Schleimer RP, (1989), *Biochem Pharmacol* 38, pp 1717-1725;
 Richter J, (1992), *J. Leukocyte Biol.* 51, pp 270-275;
 Rosengren S, Bong GW, Firestein GS, (1995), *J. Immunol.* 154, pp 5444-5451;
 Sanjar S, McCabe PJ, Fattah D, Humbles AA, Pole SM, (1992), *Am. Rev. Respir. Dis.* 145, A40;
 35 Skubitz KM, Wickman NW, Hammerschmidt DE, (1988), *Blood* 72, pp 29-33
 Valko K, Nunhuck S, Bevan C, Abraham MC, Reynolds DP. (2003) *J Pharm Sci* 92 p2236-2248.
 Van Schaick EA; Jacobson KA; Kim HO; Ijzerman AP; Danhof M. (1996) *Eur J Pharmacol* 308 p311-314.
 Wood KV. (1995) *Curr Opin Biotechnology* 6 p50-58.

REIVINDICACIONES

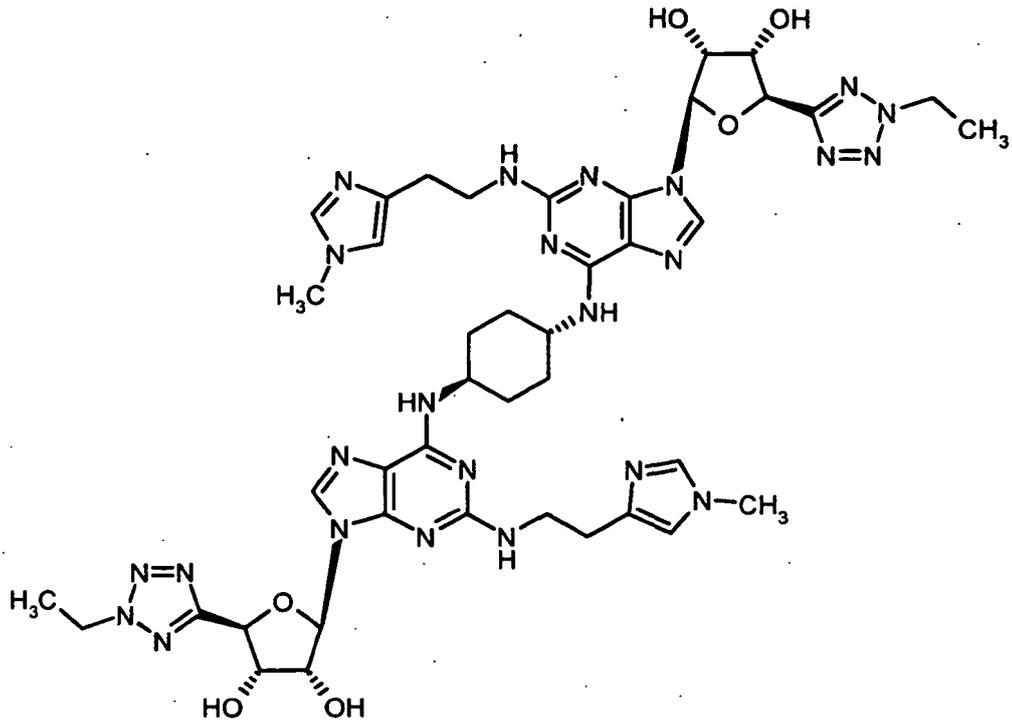
1. Un compuesto de fórmula (I)



y sales y solvatos del mismo.

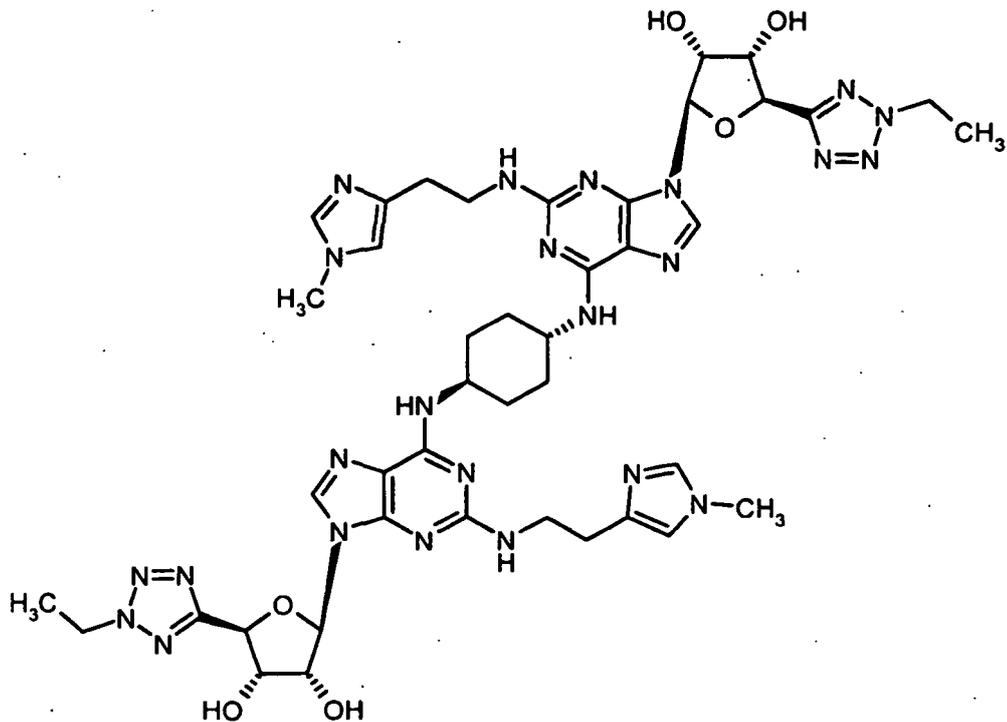
5 2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que es (2R,3R,4S,5R,2'R,3'R,4'S,5'R)-2,2'-{Trans-1,4-ciclohexanodiilbis[imino(2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino)-9H-purin-6,9-diil]]}bis[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahydro-3,4-furandiol]



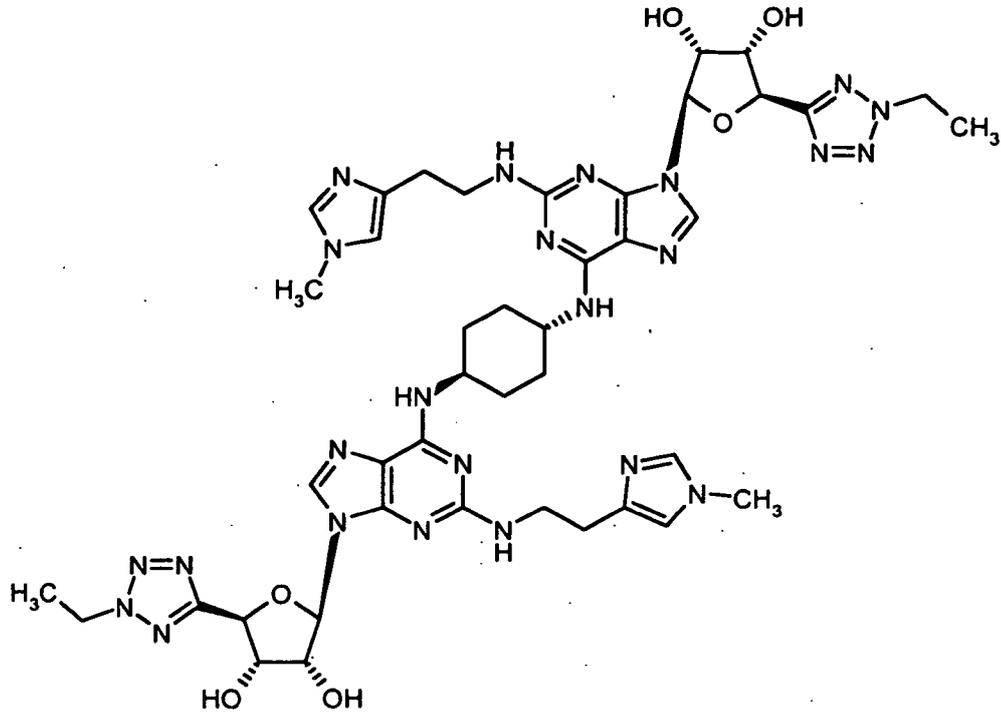
y sales y solvatos del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que es
 5 (2R,3R,4S,5R,2'R,3'R,4'S,5'R)-2,2'-{trans-1,4-ciclohexanodibis[imino(2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino)-9H-purin-6,9-diiil]]}bis[5-(2-etil-2H-tetra-zol-5-il)tetrahidro-3,4-furandiol]

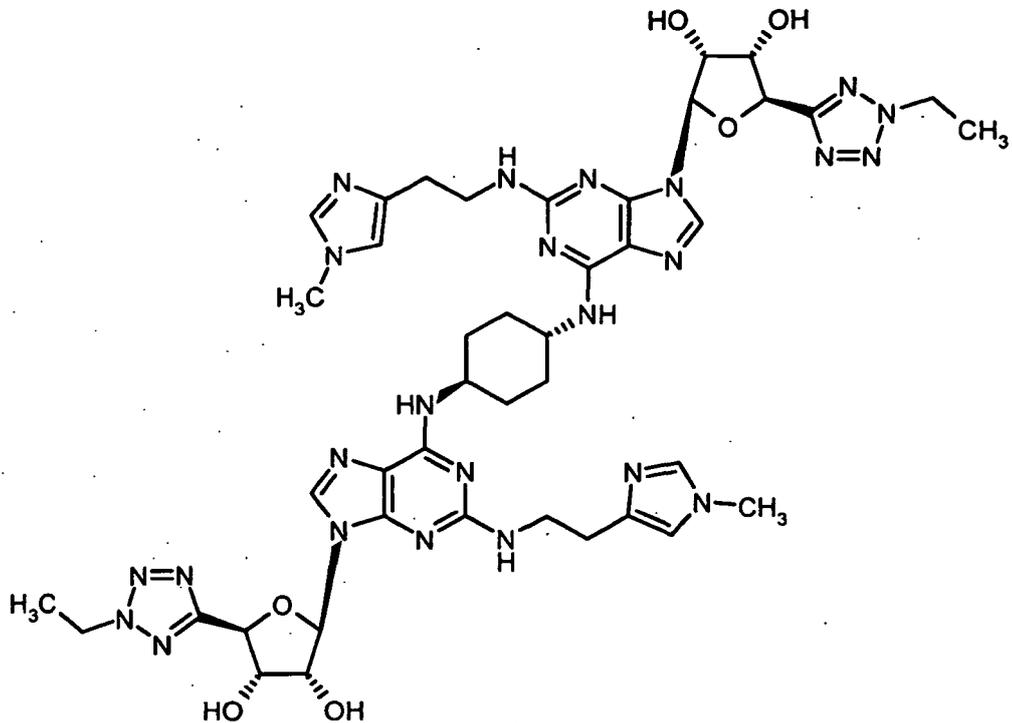


en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es monomaleato de (2R,3R,4S,5R,2'R,3'R,4'S,5'R)-2,2'-(trans-1,4-ciclohexanodibis [imino(2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino)-9H-purin-6,9-diil]])bis[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidro-3,4-furandiol], hidrato



5 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que es (2R,3R,4S,5R,2'R,3'R,4'S,5'R)-2,2'-(trans-1,4-ciclohexanodibis[imino(2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino)-9H-purin-6,9-diil]])bis[5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il) tetrahidro-3,4-furandiol]



7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la reivindicación 1 o reivindicación 3 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo opcionalmente con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

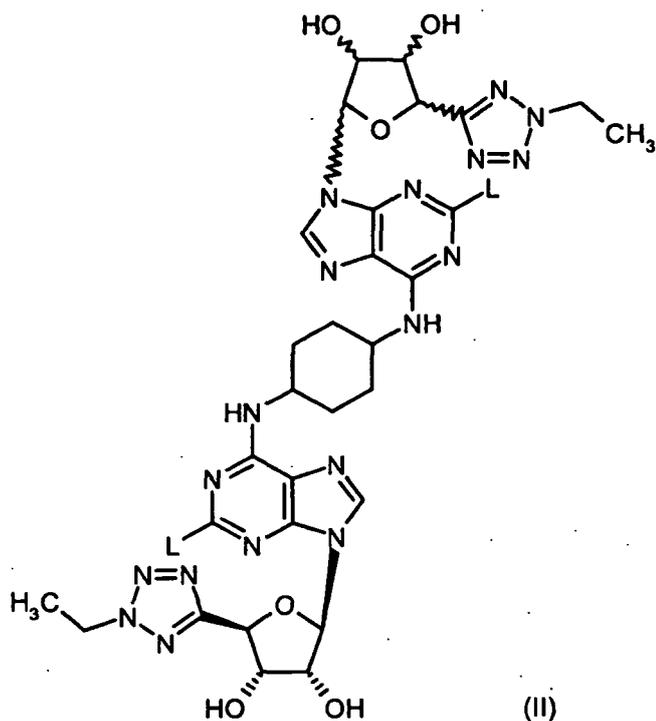
5 8. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 o reivindicación 3 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

9. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 o reivindicación 3 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

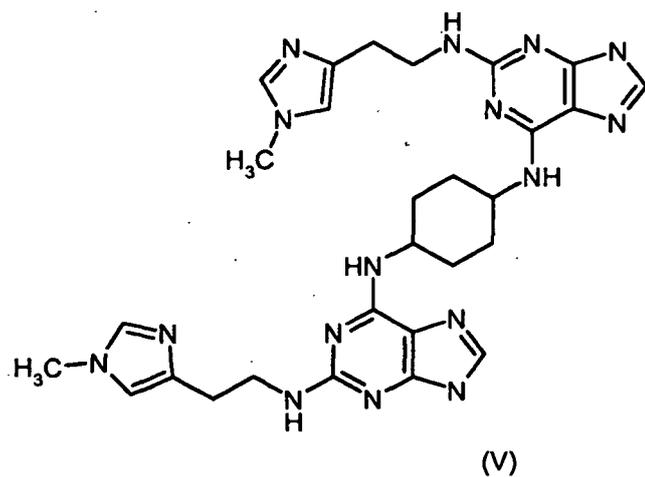
10 10. Uso de un compuesto como se define en la reivindicación 1 o reivindicación 3 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la Reivindicación 1 que comprende:

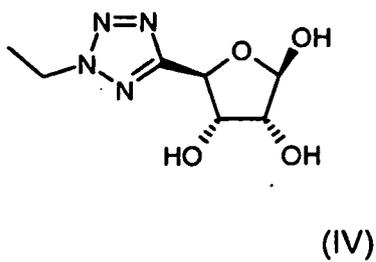
(A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



15 en la que L representa un grupo saliente, o un derivado protegido del mismo con [2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amina; o
(B) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V)



con un compuesto de Fórmula (IV):



- 5 o un derivado protegido del mismo; o
(C) desproteger un derivado protegido de un compuesto de Fórmula (I).

Figura 1

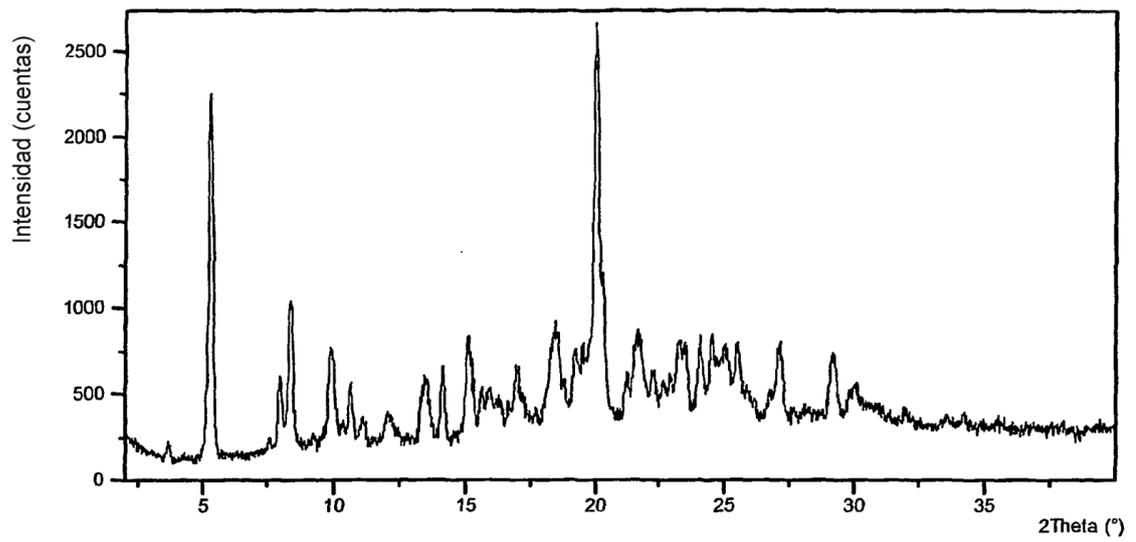


Figura 2

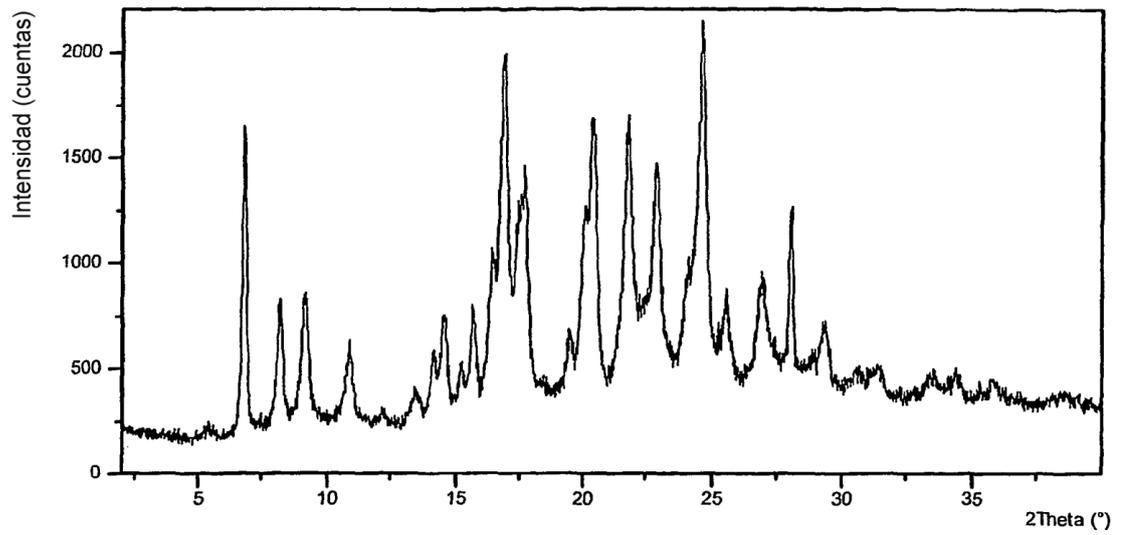


Figura 3

