

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 404**

51 Int. Cl.:
C07H 19/16 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06791541 .3**
96 Fecha de presentación: **17.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1904512**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2008**

54 Título: **Derivados de purina como agonistas del receptor de la adenosina A2A**

30 Prioridad:
19.07.2005 GB 0514809

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.09.2012

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

72 Inventor/es:
**ALLEN, David George;
BARKER, Michael David y
COUSINS, Richard Peter Charles**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 387 404 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).

DESCRIPCION

Derivados de purina como agonistas del receptor de la adenosina A_{2A}.

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 primera respuesta a la lesión del tejido o la invasión microbiana y se caracteriza por la adhesión de leucocitos al endotelio, diapédesis y activación dentro del tejido. La activación de leucocitos puede ser el resultado de la generación de especies de oxígeno tóxicas (tal como el anión superóxido), y de la liberación de productos de gránulos (tales como peroxidasas y proteasas). Los leucocitos en circulación incluyen neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos. Las diferentes formas de inflamación implican diferentes tipos de infiltración de leucocitos, estando el perfil particular regulado por el perfil de la molécula de adhesión, citocina y expresión del factor quimiotáctico dentro del tejido.

10 La función primaria de los leucocitos es defender al huésped de organismos que le invadan tales como bacterias y parásitos. Una vez que el tejido está lesionado o infectado, se producen una serie de sucesos que causan el reclutamiento local de leucocitos procedentes de la circulación dentro del tejido afectado. El reclutamiento de leucocitos está controlado para permitir la destrucción de manera ordenada y la fagocitosis de células extrañas o muertas, seguido de la reparación del tejido y resolución del infiltrado inflamatorio. Sin embargo, en estados inflamatorios crónicos, el reclutamiento es frecuentemente inapropiado, la resolución no está adecuadamente controlada y la reacción inflamatoria causa la destrucción del tejido.

20 Existe la evidencia procedente de estudios tanto *in vitro* como *in vivo* que sugiere que los compuestos que activan el receptor de la adenosina A_{2A} tendrán acciones anti-inflamatorias. El tema ha sido revisado por Cronstein (Cronstein BN, J. Appl. Physiol., vol. 76, págs. 5-13, (1994)) y Jacobson (Jacobson KA y Gao Z-A, Nature Reviews Drug Discovery, vol. 5, págs. 247-264, (2006)). Los estudios sobre neutrófilos aislados muestran una inhibición mediada por el receptor A₂ de la generación de superóxido, desgranulación, agregación y adherencia (Cronstein BN, Kramer SB, Weissmann G, Hirschhorn R, Trans. Assoc. Am. Physicians, vol. 96, págs. 384-291, (1983); Cronstein BN, Kramer SB, Rosenstein ED, Weissmann G, Hirschhorn R, Ann N.Y. Acad. Sci., vol. 451, págs. 291-301, (1985); Burkey TH, Webster RO, Biochem. Biophys. Acta, vol. 1175, págs. 312-318, (1993); Richter J, J. Leukocyte Biol., vol. 51, págs. 270-275, (1992); Skubitz KM, Wickman NW, Hammerschmidt DE, Blood, vol. 72, págs. 29-33, (1988)). Cuando se han usado los agentes selectivos para el receptor A_{2A} sobre el receptor A_{2B} (por ejemplo, CGS21680), el perfil de inhibición parece ser consistente con una acción sobre el subtipo de receptor A_{2A} (Dianzani C, Brunelleschi S, Viano I, Fantozzi R, Eur. J. Pharmacol., vol. 263, págs. 223-226, (1994)). Los agonistas de la adenosina pueden igualmente atenuar la regulación de otras clases de leucocitos (Elliot KRF, Leonard EJ, FEBS Letters, vol. 254, págs. 94-98, (1989); Peachell PT, Lichtenstein LM, Schleimer RP, Biochem. Pharmacol., vol. 38, págs. 1717-1725, (1989)). Los estudios sobre animales enteros han mostrado los efectos anti-inflamatorios del metotrexato para mediar a través de la adenosina y la activación del receptor A₂ (Asako H, Wolf RE, Granger DN, Gastroenterology, vol. 104, págs. 31-37, (1993); Cronstein BN, Naime D, Ostad E, J. Clin. Invest., vol. 92, págs. 2675-2682, (1993); Cronstein BN, Naime D, Ostad E, Adv. Exp. Med. Biol., vol. 370, págs. 411-416, (1994)). El agonista A_{2A} selectivo, CGS-21680, ha mostrado actividad anti-inflamatoria en ratas en inflamación pulmonar inducida mediante exposición a alérgenos y se bloquea mediante pre-tratamiento con antagonista del receptor A_{2A} selectivo ZM241385 (Fozard, John R; Ellis, Karen M; Vilella Dantas, Maria F; Tigani, Bruno; Mazzoni, Lazzaro, European Journal of Pharmacology, vol. 438, (No. 3), págs. 183-188, (2002)). La propia adenosina y los compuestos que elevan los niveles circulantes de adenosina, muestran igualmente efectos anti-inflamatorios *in vivo* (Green PG, Bausbaum AI, Helms C, Levine JD, Proc. Natl. Acad. Sci., vol. 88, págs. 4162-4165, (1991); Rosengren S, Bong GW, Firestein GS, J. Immunol., vol. 154, págs. 5444-5451, (1995)). Además de niveles elevados de adenosina circulante en el hombre (como un resultado de la deficiencia en adenosina desaminasa), se produce inmunosupresión (Hirschhorn R, Pediatr. Res., vol. 33, págs. S35-41, (1993)) y se ha informado por Ohta del papel crucial que los receptores A_{2A} juegan en la limitación y terminación de la inflamación (Ohta, A y Sitkovsky, M, Nature, vol. 414, págs. 919-920, (2001); Sitkovsky, MY y Ohta, A, Trends in Immunology, vol. 26, págs. 299-304, (2005)).

La Patente WO 99/67265 divulga derivados de 2-(purin-9-il)tetrahidrofuran-3,4-diol, los cuales son agonistas del receptor de adenosina A_{2A} y, por tanto, pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

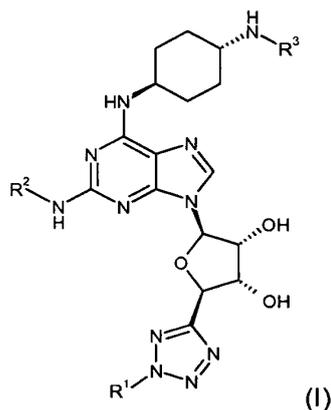
50 Los autores de la presente invención han encontrado ahora nuevos compuestos que inhiben el reclutamiento y la activación de leucocitos y que son potentes agonistas del receptor de adenosina A_{2A} (denominado en adelante en la presente invención como A_{2A}). En consecuencia, los compuestos son de beneficio terapéutico potencial en proporcionar protección frente al daño de tejidos inducido por leucocitos en enfermedades en las cuales los leucocitos están implicados en el sitio de inflamación. Los compuestos de la invención pueden igualmente representar una alternativa más segura a los 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 sobre los agonistas selectivos de A_{2A} conocidos dado que pueden poseer una o más de las propiedades siguientes:

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

Este perfil puede considerarse beneficioso puesto que los receptores A₃ se encuentran igualmente sobre leucocitos (por ejemplo, eosinófilos) y otras células inflamatorias (por ejemplo, mastocitos) y la activación de estos receptores puede tener efectos pro-inflamatorios (Kohn Y, Xiao-duo J, Mawhorter SD, Koshiba M, Jacobson KA, *Blood*, vol. 88, págs. 3569-3574, (1996); Van Schaick EA, Jacobson KA, Kim HO, Ijzerman AP, Danhof M, *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 308, págs. 311-314, (1996)). Se ha considerado incluso que los efectos broncoconstrictores de la adenosina en asmáticos puede estar mediada a través del receptor de la adenosina A₃ (Kohn Y, Xiao-duo J, Mawhorter SD, Koshiba M, Jacobson KA, *Blood*, vol. 88, págs. 3569-3574, (1996)). Los receptores A_{2B} se han encontrado igualmente sobre mastocitos y, por ello, pueden estar implicados en la activación de mastocitos. Los receptores A₁ tienen una amplia distribución en el tejido y pueden encontrarse, *inter alia*, sobre adipocitos, músculo liso respiratorio, neutrófilos, riñón, hipocampo y córtex. La activación del receptor A₁ puede, en consecuencia, causar lipólisis disminuida, diuresis y activación del CNS (Fozard JR, McCarthy C, *Current Opinion in Investigational Drugs*, vol. 3, págs. 68-77, (2002). Un compuesto que muestra más de aproximadamente 90% de unión a la albúmina de suero humano puede esperarse que tenga una fracción libre reducida en la sangre entera.

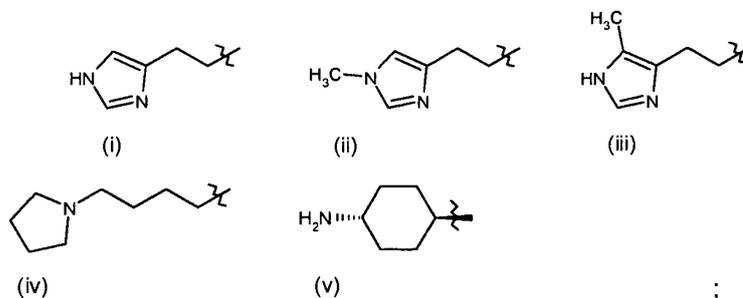
Por ello, de acuerdo con la invención, los autores de la presente invención proporcionan compuestos de fórmula (I):



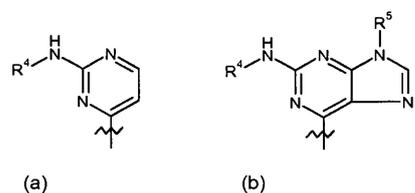
en la que:

R¹ representa metilo o etilo;

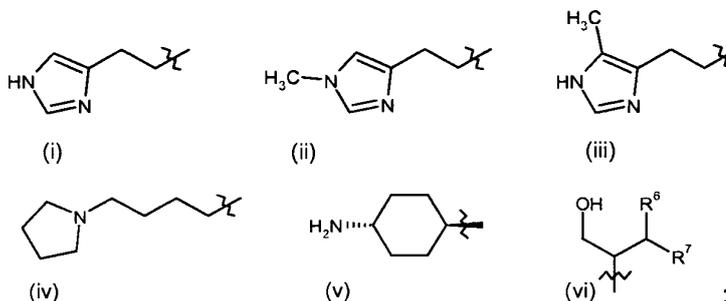
R² representa un grupo seleccionado entre la lista que consiste en:



R³ representa un grupo seleccionado entre la lista que consiste en:



en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre la lista que consiste en:



R⁵ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alquilarilo de C₁₋₄, alquilheteroarilo de C₁₋₄ o hidroxialquilo de C₁₋₄;

5 R⁶ y R⁷ independientemente representan hidrógeno, metilo o fenilo;

y sales y solvatos de los mismos.

10 Por el término alquilo de C₁₋₄ tal como se usa en la presente invención, se entiende una función alquilo que tiene entre uno a cuatro átomos de carbono en total, los cuales pueden estar opcionalmente ramificados. A modo de ejemplo, los grupos alquilo de C₁₋₄ incluyen metilo, etilo, propilo (n-propilo e isopropilo) y butilo (n-butilo, sec-butilo y terc-butilo).

Por el término alquilarilo de C₁₋₄ se entiende una función alquilo de C₁₋₄ tal como se ha descrito anteriormente, la cual está substituida por un grupo arilo. Por el término arilo se entiende un grupo fenilo o naftilo, el cual puede estar opcionalmente substituido. Un ejemplo de grupo arilo es fenilo. Los ejemplos de grupos alquilarilo de C₁₋₄ incluyen bencilo.

15 Por el término alquilheteroarilo de C₁₋₄ se entiende una función alquilo de C₁₋₄ tal como se ha descrito anteriormente, la cual está substituida por un grupo heteroarilo. Por el término heteroarilo se entiende un grupo aromático de 5 o 6 átomos que contienen heteroátomos, por ejemplo, 1-4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen anillos de 5 átomos (por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno) y anillos de 6 átomos (por ejemplo, piridina, pirimidina y pirazina).

20 Por el término hidroxialquilo de C₁₋₄ se entiende una función alquilo de C₁₋₄ tal como se ha descrito anteriormente, la cual está substituida con uno o más grupos hidroxilo (por ejemplo, 1).

Los grupos alquilo, ya sean como un grupo o como parte de un grupo, pueden opcionalmente estar substituidos por uno o más (por ejemplo, uno) átomos de flúor. Los ejemplos de grupos alquilo substituidos por flúor incluyen fluorometilo y trifluorometilo.

25 Los grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente substituidos, por ejemplo, por uno o más grupos seleccionados entre amino, ciano, halo (por ejemplo, flúor o cloro), nitro, tio y metoxi (opcionalmente substituido por halo, por ejemplo, trifluorometoxi).

R¹ puede representar, por ejemplo, etilo.

30 R² puede representar, por ejemplo, un grupo (i), (ii), (iii) o (iv), por ejemplo (iv). En una realización de la invención, R² representa un grupo (ii) o (iv). En otra realización de la invención, R² representa un grupo (ii). En una realización adicional de la invención, R² representa un grupo (iv).

En una realización de la invención, R³ representa un grupo (a). En una segunda realización de la invención, R³ representa un grupo (b).

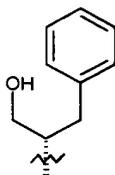
35 R⁴ puede representar, por ejemplo, un grupo (i), (ii), (iii), (iv) o (v), por ejemplo, un grupo (i), (ii), (iii) o (iv), por ejemplo, un grupo (iv). En una realización de la invención, R⁴ representa un grupo (ii) o (iv). En otra realización de la invención, R⁴ representa un grupo (ii). En una realización adicional de la invención, R⁴ representa un grupo (iv).

R⁵ puede representar, por ejemplo, hidrógeno.

R⁶ puede representar, por ejemplo, fenilo.

R⁷ puede representar, por ejemplo, hidrógeno.

40 Un ejemplo de resto del grupo (vi) es el grupo siguiente, obtenido de L-fenilalaninol:



En una realización de la invención, R² y R⁴ son el mismo. En una segunda realización de la invención R² y R⁴ no son el mismo.

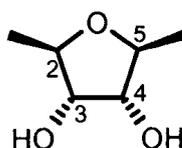
En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) es:

- 5 (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino)-1H-purin-6-il]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;
- (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino)-1H-purin-6-il]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;
- 10 (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(5-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[2-(5-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino)-1H-purin-6-il]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;
- (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino)-1H-purin-6-il]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;
- (2R,3R,4S,5R)-2-(2-[(*trans*-4-aminociclohexil)amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino)-1H-purin-6-il]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;
- 15 (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[2-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;
- (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;
- 20 (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(5-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[2-(5-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;
- (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-4-pirimidinil]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;
- (2R,3R,4S,5R)-2-[(*trans*-4-aminociclohexil)amino]-6-({*trans*-4-[(2-[(*trans*-4-aminociclohexil)amino]-4-pirimidinil]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il)-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidro-3,4-furandiol;
- 25 o una sal o solvato de uno cualquiera de ellos.

En una realización adicional de la invención, el compuesto de fórmula (I) es:

- (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino)-1H-purin-6-il]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;
- 30 (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino)-1H-purin-6-il]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;
- (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino)-4-pirimidinil]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;
- o una sal o solvato de uno cualquiera de ellos.

Los compuestos de fórmula (I) requieren estereoquímica absoluta sobre el anillo de tetrahidrofurano, de manera tal que la estereoquímica sobre cada estereocentro en el anillo de tetrahidrofurano es tal como sigue:



5 es R

4 es R

3 es R

2 es R

La estereoquímica sobre el anillo ciclohexilo en el núcleo conservado y los grupos sustituyentes en los que R² representa (v) o R⁴ representa (v) está definida en términos relativos. Dentro de esta exigencia, la invención abarca

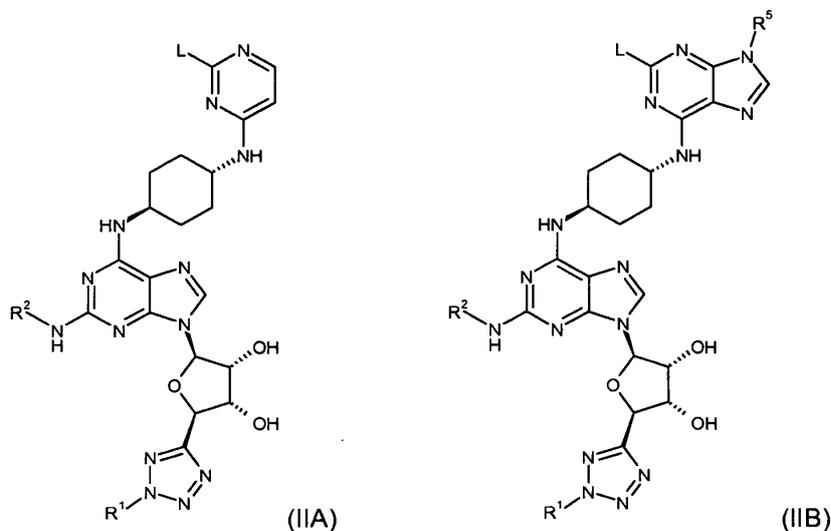
5 todos los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) (por ejemplo, enantiómeros o diastereómeros), ya sea como estereoisómeros individuales aislados de manera tal que estén substancialmente libres del otro estereoisómero (es decir, puro) o bien como mezclas de los mismos. Un estereoisómero individual aislado de manera tal que esté substancialmente libre del otro estereoisómero (es decir, puro) estará aislado de manera tal que esté presente menos de aproximadamente 10%, por ejemplo menos de aproximadamente 1% o menos de aproximadamente 0,1% del otro estereoisómero.

10 Las sales de los compuestos de la presente invención están igualmente abarcadas dentro del ámbito de la invención. Debido a su potencial uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) son preferiblemente sales aceptables farmacéuticamente. Las sales aceptables farmacéuticamente adecuadas incluyen sales de adición de ácido. Una sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente puede formarse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, fórmico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, fumárico, tartárico, benzoico, xinofoato, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para proporcionar la sal, la cual puede aislarse, por ejemplo, mediante cristalización y filtración.

15 En consecuencia, una sal de ácido aceptable farmacéuticamente de un compuesto de fórmula (I) puede ser, por ejemplo, una sal bromhidrato, clorhidrato, formiato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, acetato, fumarato, citrato, tartrato, benzoato, p-toluenosulfonato, metanosulfonato o naftalenosulfonato. Otras sales no aceptables farmacéuticamente, por ejemplo, oxalatos o trifluoroacetatos pueden usarse, por ejemplo, en el aislamiento de compuestos de la invención, y se encuentran incluidas dentro del ámbito de la presente invención. La invención incluye dentro de su ámbito todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de las sales de los compuestos de fórmula (I).

Igualmente incluidos dentro del ámbito de la invención están todos los solvatos, por ejemplo, hidratos, y complejos de compuestos y sales de la invención.

25 Los compuestos de fórmula (I), o un derivado protegido de los mismos, pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IIA) o (IIB), o un derivado protegido de los mismos:



30 en la que los grupos R^1 , R^2 y R^5 son tal como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y L representa un grupo de cesión; mediante la reacción con una amina de fórmula (III), o un derivado protegido de la misma:



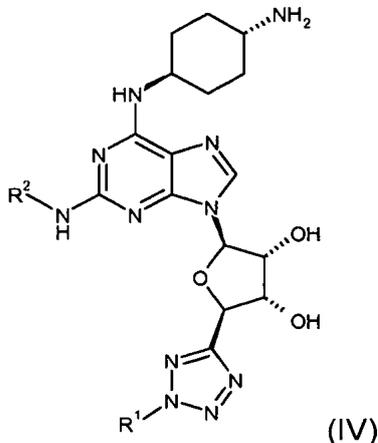
en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

35 L representa adecuadamente halógeno, por ejemplo, bromo o cloro, en particular cloro. La reacción implicará generalmente el calentamiento de los reactivos a una temperatura elevada de 50°C a 150°C, tal como 100°C a 130°C, particularmente aproximadamente 120°C a 130°C, en la presencia de un disolvente inerte tal como DMSO y una base, tal como una base amina (por ejemplo, diisopropiletilamina).

Cuando R^5 representa hidrógeno, el nitrógeno al cual está unido (es decir, la posición 9 del anillo de purina) puede adecuadamente estar protegido, por ejemplo, como el derivado tetrahidropiran-2-ilo. Después de la reacción descrita anteriormente para la formación de un derivado protegido de un compuesto de fórmula (I), el nitrógeno puede, a continuación, desprotegerse. Las condiciones adecuadas para la desprotección dependerán del grupo de protección

elegido, por ejemplo, cuando el grupo de protección es tetrahidropiran-2-ilo, las condiciones de desprotección adecuadas incluyen el tratamiento con ácido fórmico en metanol/agua.

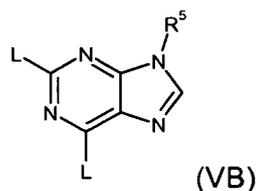
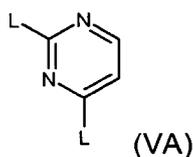
Los compuestos de fórmula (IIA) o (IIB), o un derivado protegido de los mismos, pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV), o un derivado protegido del mismo:



5

en la que los grupos R^1 y R^2 son tal como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I);

con un compuesto de fórmula (VA) o (VB), o un derivado protegido del mismo:



10

en la que R^5 es tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y L representa un grupo de cesión.

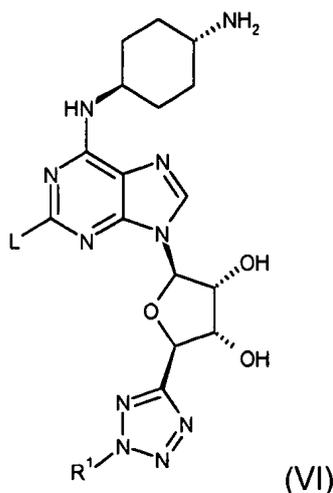
L representa adecuadamente halógeno, por ejemplo, bromo o cloro, en particular cloro. La reacción generalmente se llevará a cabo en la presencia de una base, tal como una base amina (por ejemplo, diisopropiletilamina), en un disolvente adecuado, tal como un alcohol (por ejemplo, isopropanol), a una temperatura elevada (por ejemplo, 50°C a 70°C).

15

Tal como se ha indicado anteriormente, cuando R^5 representa hidrógeno, el nitrógeno al cual está unido (es decir, la posición 9 del anillo de purina) puede adecuadamente estar protegido, por ejemplo, como el derivado tetrahidropiran-2-ilo. Después de la reacción descrita anteriormente para la formación de un derivado protegido de un compuesto de fórmula (IIB), el nitrógeno puede, a continuación, desprotegerse. Las condiciones adecuadas para la desprotección dependerán del grupo de protección elegido, por ejemplo, cuando el grupo de protección es tetrahidropiran-2-ilo, las condiciones de desprotección adecuadas incluyen el tratamiento con ácido fórmico en metanol/agua.

20

Los compuestos de fórmula (IV), o un derivado protegido de los mismos, pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VI), o un derivado protegido del mismo:



en la que R^1 es tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y L representa un grupo de cesión;

con una amina de fórmula (VII), o un derivado protegido de la misma:



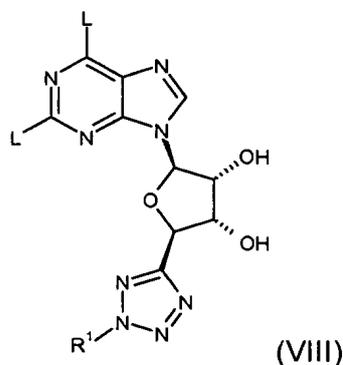
en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

L representa adecuadamente halógeno, por ejemplo, bromo o cloro, en particular cloro. La reacción implicará generalmente el calentamiento de los reactivos a una temperatura elevada de 50°C a 150°C, tal como 100°C a 130°C, particularmente aproximadamente 120°C a 130°C, en la presencia de un disolvente inerte tal como DMSO y una base, tal como una base amina (por ejemplo, diisopropiletilamina).

De manera adecuada, el grupo amino primario unido al anillo ciclohexilo en compuestos de fórmula (VI) está protegido, por ejemplo, como el derivado dimetiletiloxicarbonilo (Boc). Después de la reacción para proporcionar un derivado protegido de un compuesto de fórmula (IV), el grupo de protección amino puede eliminarse, por ejemplo, cuando el grupo de protección representa dimetiletiloxicarbonilo, este puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con ácido fluoroacético en diclorometano.

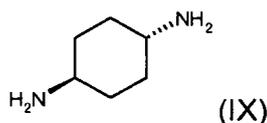
Cuando R^2 representa un grupo de fórmula (V), la función amina de R^2 puede de manera adecuada protegerse mediante un grupo de protección diferente del empleado para proteger la función amina del compuesto de fórmula (VI). Por ejemplo, el primero puede protegerse usando Cbz (el cual puede posteriormente eliminarse mediante hidrogenación catalítica) y el último puede protegerse usando Boc.

20 Los compuestos de fórmula (VI), o derivados protegidos de los mismos, pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VIII), o un derivado protegido del mismo:



en la que R^1 es tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y L representa un grupo de cesión;

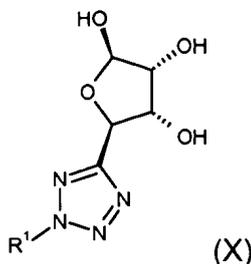
25 con el compuesto de fórmula (IX), o un derivado protegido de la misma:



5 L representa adecuadamente halógeno, por ejemplo, bromo o cloro, en particular cloro. La reacción se llevará a cabo típicamente en la presencia de una base, tal como una base amina (por ejemplo, diisopropiltilamina), en un disolvente adecuado, tal como un alcohol (por ejemplo, isopropanol), a una temperatura elevada (por ejemplo, 50°C a 70°C).

Los compuestos de fórmula (IX) típicamente se usaran en la forma en la que un grupo amino primario esté protegido, por ejemplo, como el derivado dimetililetoxicarbonilo.

10 Los compuestos de fórmula (VIII) en los que L representa cloro, R¹ representa etilo y las funciones hidroxilo protegidas con grupos acetilo, se encuentran divulgadas en la Patente WO 98/28319 (referida en la presente invención como Compuesto Intermedio 7). Otros compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse por medios análogos. En resumen, un compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (X), o un derivado protegido de la misma:



en la que R¹ es tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I);

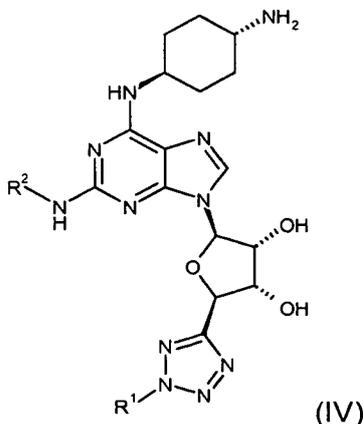
15 con un compuesto tal como 2,6-dicloropurina, en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo), bajo condiciones inertes y en la presencia de un ácido de Lewis (tal como triflato de trimetilsililo) y, opcionalmente, con un catalizador (por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno).

Los compuestos de fórmula (III), (VII), (IX) y (X) son conocidos *per se* o pueden ser preparados por procedimientos conocidos.

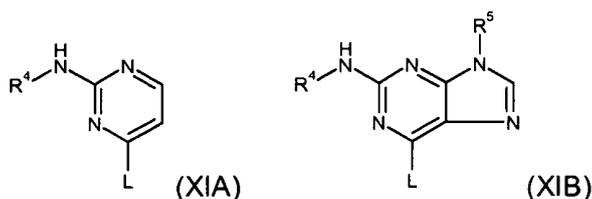
20 Los compuestos de fórmula (VA), por ejemplo 2,4-dicloropirimidina, se encuentran comercialmente disponibles o pueden prepararse por procedimientos conocidos.

25 El compuesto de fórmula (VB) en el que L representa cloro y el cual está protegido mediante un grupo tetrahidropirran-2-ilo (es decir, 2,6-dicloro-9-(tetrahidro-2H-pirran-2-ilo)-9H-purina) y un procedimiento para su síntesis, se encuentran divulgados en la Patente WO 2003/080604A1 (referida en la presente invención como Compuesto Intermedio 11). Otros compuestos de fórmula (VB) pueden prepararse por medios análogos.

En un segundo procedimiento, los compuestos de fórmula (I), o un derivado protegido de los mismos, pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV) tal como se ha descrito anteriormente, o un derivado protegido del mismo:



30 con un compuesto de fórmula (XIA) o (XIB), o un derivado protegido del mismo:

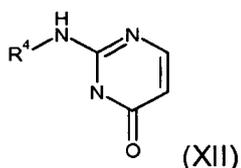


en las que los grupos R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y L es un grupo de cesión.

5 L representa adecuadamente halógeno, por ejemplo, bromo o cloro, en particular cloro. Dicha reacción implicará generalmente el calentamiento de los reactivos a una temperatura de 50°C a 150°C, en la presencia de un disolvente inerte tal como etanol, propan-2-ol o DMSO y una base, tal como una base amina (por ejemplo, diisopropilamina).

10 En compuestos de fórmula (XIB) cuando R^5 representa H, el nitrógeno al cual está unido (es decir la posición 9 en el anillo de purina) puede opcionalmente protegerse mediante un resto tetrahidropiran-2-ilo (THP). El grupo THP puede eliminarse posteriormente después de la reacción con un compuesto de fórmula (IV). Las condiciones de desprotección adecuadas incluyen el tratamiento con ácido fórmico en metanol/agua.

Los compuestos de fórmula (XIA) pueden prepararse de acuerdo con Manley PJ y otros, *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 13, págs. 1673-1677, (2003). En resumen, un compuesto de fórmula (XII), o un derivado protegido del mismo:



15 en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I); puede hacerse reaccionar con $POCl_3$ bajo reflujo.

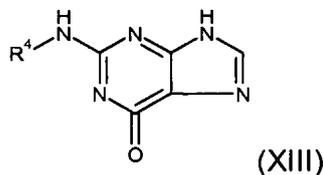
Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse mediante la reacción de 2-(metil)pirimidin-4(3H)-ona (comercialmente disponible) con una amina de fórmula (III) tal como se ha descrito anteriormente, o un derivado protegido del mismo:



en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

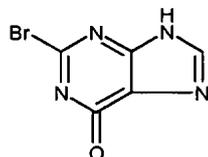
Típicamente, la reacción se lleva a cabo en diglima a una temperatura de aproximadamente 170°C.

Los compuestos de fórmula (XIB) en los que R^5 representa H, pueden prepararse por los medios descritos por Wright GE y otros, en *J. Med. Chem.*, vol. 30, págs. 109-116, (1987). En resumen, un compuesto de fórmula (XIII):



25 en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I); puede hacerse reaccionar con $POCl_3$ en la presencia de N,N-dimetilanilina bajo reflujo.

Los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto tal como 2-bromohipoxantina, la cual se encuentra comercialmente disponible:



30

con una amina de fórmula (III), tal como se ha descrito anteriormente, o un derivado protegido de la misma:

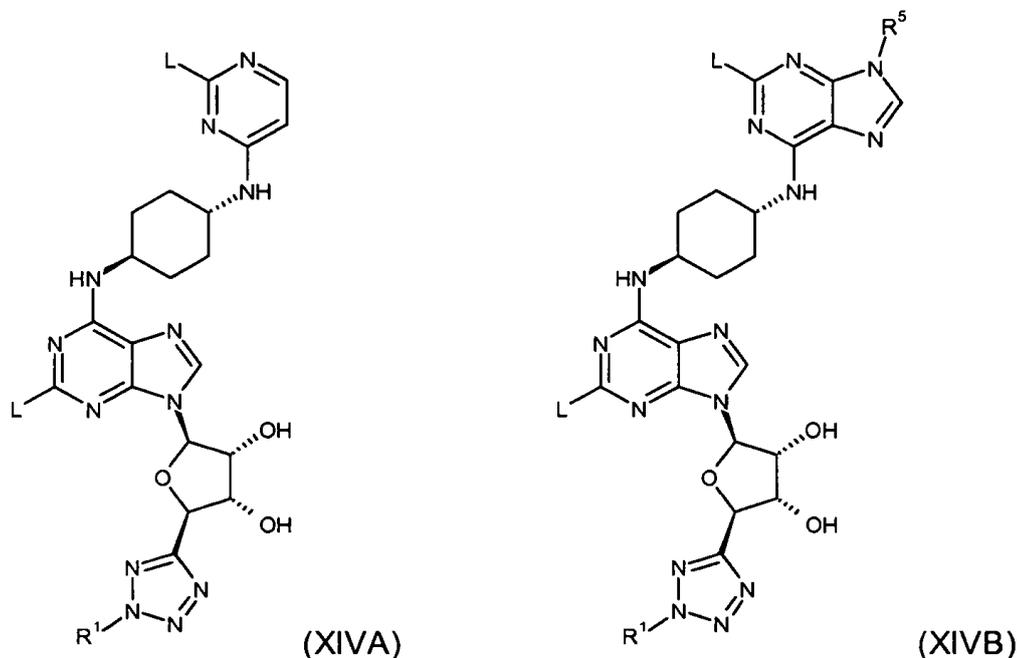


en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I);

bajo reflujo en una mezcla de agua y 2-metoxietanol. En la Patente WO 99/38877 pueden obtenerse por referencia detalles adicionales de esta reacción.

Los compuestos de fórmula (XIB) en los que R^5 no representa H, pueden prepararse mediante la alquilación de compuestos de fórmula (XIB) en los que R^5 representa H. La alquilación puede llevarse a cabo usando un agente de alquilación tal como R^5-I , en la presencia de una base (por ejemplo, carbonato potásico) y un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF), por ejemplo, véase Langli, G y otros, Tetrahedron, vol. 52, págs. 5625-5638, (1996). Como alternativa, la alquilación puede llevarse a cabo usando un alcohol R^5-OH en la presencia de dietilazodicarboxilato y trifenilfosfina en THF (véase Maruyama, T y otros, Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, vol. 19, págs. 1193-1203, (2000).

En un tercer procedimiento, los compuestos de fórmula (I), en los que R^2 y R^4 son el mismo, o un derivado protegido de los mismos, pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIVA) o (XIVB), o un derivado protegido del mismo:



en las que R^1 y R^5 son tal como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y L representa un grupo de cesión;

con un compuesto de fórmula (VII), tal como se ha descrito anteriormente, o un derivado protegido del mismo:

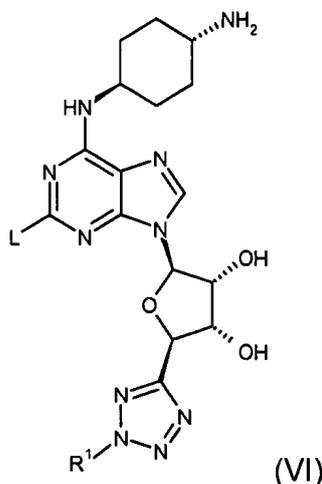


en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

L representa adecuadamente halógeno, por ejemplo, bromo o cloro, en particular cloro. Dicha reacción implicará generalmente el calentamiento de los reactivos a una temperatura de 50°C a 150°C, tal como 100°C a 130°C, particularmente aproximadamente 120°C a 130°C, en la presencia de un disolvente inerte tal como DMSO y una base, tal como una base amina (por ejemplo, diisopropiletilamina).

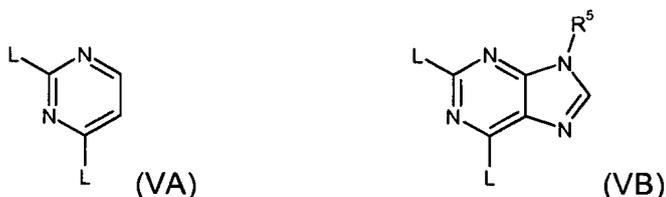
Cuando R^5 representa hidrógeno, el nitrógeno al cual está unido (es decir, la posición 9 del anillo de purina) puede adecuadamente estar protegido, por ejemplo, como el derivado tetrahidropiran-2-ilo. Después de la reacción descrita anteriormente para la formación de un derivado protegido de un compuesto de fórmula (I), el nitrógeno puede, a continuación, desprotegerse. Las condiciones adecuadas para la desprotección dependerán del grupo de protección elegido, por ejemplo, cuando el grupo de protección es tetrahidropiran-2-ilo, las condiciones de desprotección adecuadas incluyen el tratamiento con ácido fórmico en metanol/agua.

Los compuestos de fórmula (XIVA) o (XIVB), o un derivado protegido de los mismos, pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VI), tal como se ha descrito anteriormente, o un derivado protegido del mismo:



5 en la que R^1 es tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y L representa un grupo de cesión;

con un compuesto de fórmula (VA) o (VB), tal como se ha descrito anteriormente:



10 en la que R^5 es tal como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y L representa un grupo de cesión.

Tal como se ha indicado anteriormente, para los compuestos de fórmula (VB) en los que R^5 representa hidrógeno, el nitrógeno al cual está unido (es decir, la posición 9 del anillo de purina) puede adecuadamente estar protegido, por ejemplo, como el derivado tetrahidropiran-2-ilo.

15 L representa adecuadamente halógeno, por ejemplo, bromo o cloro, en particular cloro. El compuesto de fórmula (VA) puede ser, por ejemplo, 2,4-dicloropirimidina. El compuesto de fórmula (VB) puede ser, por ejemplo, 2,4-dicloro-9-(tetrahidropiran-2-il)purina. La reacción se llevará a cabo generalmente en la presencia de una base, tal como una base amina (por ejemplo, diisopropiletilamina), en un disolvente adecuado, tal como un alcohol (por ejemplo, isopropanol), a una temperatura elevada (por ejemplo, 50°C a 70°C).

20 Después de la reacción descrita anteriormente para la formación de un derivado protegido de fórmula (XIVB), el nitrógeno purina puede, a continuación, desprotegerse. Las condiciones adecuadas para la desprotección dependerán del grupo de protección elegido, por ejemplo, cuando el grupo de protección es tetrahidropiran-2-ilo, las condiciones de desprotección adecuadas incluyen el tratamiento con ácido fórmico en metanol/agua.

25 Los compuestos de las fórmulas (IIA), (IIB), (IV), (VI), (VIII), (X), (XIVA) y (XIVB) pueden usarse en una forma en la cual los grupos hidroxilo están protegidos con grupos de protección adecuados, por ejemplo, con grupos acetona o acetilo, en particular grupos acetilo.

30 Tal como se ha descrito anteriormente, pueden usarse derivados protegidos de compuestos de la invención o productos intermedios, para la preparación de compuestos de la invención. Los ejemplos de grupos de protección y los medios para su eliminación pueden encontrarse en TW Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, (J. Wiley and Sons, (1991)). Los grupos de protección hidroxilo adecuados incluyen alquilo (por ejemplo, metilo), acetal (por ejemplo, acetona) y acilo (por ejemplo, acetilo o bencilo), los cuales pueden eliminarse mediante hidrólisis, y arilalquilo (por ejemplo, bencilo) el cual puede eliminarse mediante hidrógenolisis catalítica. Los grupos de protección amina adecuados incluyen sulfonilo (por ejemplo, tosilo), acilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), los cuales pueden eliminarse mediante hidrólisis o hidrógenolisis, según sea lo apropiado.

Los procedimientos descritos anteriormente para la producción de compuestos de fórmula (I) y sales y solvatos de los mismos, constituyen un aspecto de la presente invención. Los nuevos productos intermedios, por ejemplo compuestos de las fórmulas (IIA), (IIB), (IV), (XIVA), (XIVB) y derivados protegidos de los mismos, forman igualmente un aspecto de la invención.

5 El potencial de los compuestos de fórmula (I) para inhibir la función leucocito puede demostrarse, por ejemplo, mediante su capacidad para inhibir la generación de superóxido (O_2^-) a partir de neutrófilos estimulados con quimioatrayentes tales como N-formil-metionil-leucil-fenilalanina (fMLP). De acuerdo con ello, los compuestos de fórmula (I) son de beneficio terapéutico potencial en proporcionar protección frente al daño del tejido inducido por leucocitos en enfermedades en las cuales los leucocitos están implicados en el sitio de la inflamación.

10 Los ejemplos de estados de enfermedad en los cuales los compuestos de la invención tienen efectos anti-inflamatorios beneficiosos potencialmente, incluyen enfermedades del tracto respiratorio tal como síndrome de angustia respiratoria en adultos (ARDS), bronquitis (incluyendo bronquitis crónica), fibrosis quística, asma (incluyendo reacciones asmáticas inducidas por alérgenos), enfisema, rinitis y choque séptico. Otros estados de enfermedad relevantes incluyen enfermedades del tracto gastrointestinal tales como enfermedades inflamatorias intestinales
15 incluyendo enfermedad del intestino inflamatorio (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa), gastritis inducida por *Helicobacter pylori* y enfermedades inflamatorias intestinales secundarias a la exposición a radiación o exposición a alérgenos, y gastropatía inducida por fármacos anti-inflamatorios no esteroideos. Además, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar enfermedades de la piel 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 estados de enfermedad en los cuales los compuestos de la invención tienen efectos beneficiosos potenciales incluyen estados cardíacos tales como enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión post-isquémica y síndrome hipereosinófilo idiopático.

25 Los compuestos de la invención que inhiben la función linfocito pueden ser útiles como agentes inmunosupresores y, por ello, tienen uso en el tratamiento de enfermedades auto-inmunes tales como artritis reumatoide y diabetes.

Los compuestos de la invención pueden ser igualmente útiles en la inhibición de metástasis.

Los expertos en la técnica comprenderán que la referencia en la presente invención al tratamiento se extiende a la profilaxis, así como al tratamiento de estados establecidos.

30 Más preferiblemente, el tratamiento y/o profilaxis es del asma o COPD incluyendo la bronquitis crónica y enfisema en un mamífero (por ejemplo, humano).

Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son útiles en medicina humana o veterinaria, en particular como agentes anti-inflamatorios.

35 En consecuencia, se proporciona, como un aspecto adicional de la invención un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo, para uso en medicina humana o veterinaria, particularmente en el tratamiento de pacientes con un estado inflamatorio y/o estado alérgico, el cual es susceptible a la lesión de tejidos inducida por leucocitos.

40 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con un estado inflamatorio y/o estado alérgico, el cual es susceptible a la lesión de tejidos inducida por leucocitos.

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

45 Por ello, la presente invención proporciona en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo, con uno o más vehículos y/o excipientes aceptables farmacéuticamente.

La composición farmacéutica puede ser para uso en el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de los estados descritos en la presente invención.

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

El compuesto de fórmula (I) y sales o solvatos del mismo y/o la composición farmacéutica, puede administrarse mediante una formulación de liberación controlada o sostenida, tal como se describe en la Patente WO 00/50011.

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

- 5 Las composiciones para administración nasal o inhalada pueden formularse de manera conveniente 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 tampón o ácido o álcali para ajustar el pH, agentes para ajustar la tonicidad, antioxidantes y/o conservantes.

- 10 Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo gelatina, o blisters de, por ejemplo hoja de aluminio laminado, para uso en un inhalador o insuflador, pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo de un compuesto de la invención en una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Igualmente, se proporciona un procedimiento para la preparación de dicha formulación farmacéutica, que comprende el mezclado de 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 reducido de partícula, y particularmente la forma de tamaño reducido se obtiene o es obtenible mediante micronización. Generalmente, el tamaño de partícula del compuesto de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) o sal puede definirse por un valor D_{50} de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo, medido usando difracción por láser).

- 20 Las formulaciones en aerosol, por ejemplo, para administración inhalada, pueden comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso aceptable farmacéuticamente. Las formulaciones en aerosol pueden presentarse en cantidades únicas o multi-dosis en forma estéril en un envase sellado, el cual puede adoptar la forma de un cartucho o relleno para uso con un dispositivo o inhalador atomizador. Como alternativa, el envase sellado puede ser un dispositivo de dispensación unitaria tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador en aerosol provisto con una válvula medidora (inhalador de dosis medida), el cual está destinado para ser desechado una vez que se han agotado los contenidos del envase.

- 25 Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador en aerosol, este contiene, preferiblemente, un propulsor a presión adecuado, tal como aire comprimido, dióxido de carbono o un propulsor orgánico tal como un clorofluorocarburo (CFC) o hidrofluorocarburo (HFC). Los propulsores de CFC adecuados incluyen diclorodifluorometano, triclorofluorometano y diclorotetrafluoroetano. Los propulsores de HCF adecuados incluyen 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formas de dosificación en aerosol pueden adoptar, igualmente, la forma de un atomizador de bomba.

- 35 Opcionalmente, en particular para composiciones inhalables en polvo seco, una composición farmacéutica para administración inhalada puede incorporarse en una pluralidad de envases de dosis sellados (por ejemplo, conteniendo la composición en polvo seco) montados longitudinalmente en una tira o cinta dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. El envase es rompible o abrible por pelado bajo demanda y la dosis de, por ejemplo la composición en polvo seco, puede administrarse por inhalación mediante el dispositivo tal como el dispositivo DISKUS™, comercializado por GlaxoSmithKline. El dispositivo de inhalación DISKUS™ se encuentra descrito, por ejemplo, en la Patente GB 2242134A y, en dicho dispositivo, al menos un recipiente para la composición farmacéutica en forma de polvo (consistiendo el envase o envases preferiblemente en una pluralidad de envases de dosis selladas montadas longitudinalmente en una tira o cinta) está definido entre dos elementos pelables fijados uno con el otro; el dispositivo comprende: unos medios de definición de una posición de apertura para el dicho envase o envases; unos medios para separar por pelado los elementos de la posición de apertura con el fin de abrir el envase; y una salida, que comunica con el envase abierto, a través de la cual el usuario puede inhalar la composición farmacéutica en forma de polvo procedente del envase abierto. Como alternativa, la formulación puede presentarse, si se desea, conjuntamente con uno o más de otros agentes terapéuticos en un dispositivo de inhalación en el que los agentes terapéuticos individuales son administrables simultáneamente, pero están almacenados por separado (almacenados total o parcialmente por separado por combinaciones triples), por ejemplo, en composiciones farmacéuticas separadas, por ejemplo, tal como se describe en la Patente WO 03/061743.

- 40 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 a preparar, pero generalmente está dentro del intervalo de desde 0,001 hasta 20% en peso, por ejemplo 0,001 a 10% en peso. Sin embargo, generalmente para la mayoría de los tipos de preparaciones, la proporción usada puede estar dentro del intervalo de desde 0,005 hasta 1% tal como 0,01 a 0,05%. Sin embargo, en polvos para inhalación o insuflación, la proporción usada puede estar dentro del intervalo de desde 0,1 hasta 5%.

- 55 Las formulaciones en aerosol están dispuestas, generalmente, de manera tal que cada dosis medida o "soplado" de aerosol contiene 10 µg - 2000 µg, por ejemplo 20 µg - 2000 µg, preferiblemente aproximadamente 20 µg - 500 µg de un compuesto de fórmula (I). La administración puede ser una vez al día o varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 ó 8 veces, dando, por ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez. La dosis diaria total con un aerosol estará dentro del intervalo

de 20 µg - 10 mg, por ejemplo 100 µg - 10 mg, preferiblemente 200 µg - 2000 µg. La dosis diaria total y la dosis medida suministrada por cápsulas y cartuchos en un inhalador o insuflador será generalmente el doble de las formulaciones con aerosol.

5 El compuesto (o sales y solvatos del mismo) y formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, pueden usarse en combinación con, o incluido con, uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo seleccionados entre agentes anti-inflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista del receptor M₁, M₂, M₁/ M₂ o M₃), agonistas del β₂-adrenoreceptor, agentes anti-infecciosos (por ejemplo, antibióticos, antivíricos), o antihistaminas. De acuerdo con ello, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional aceptable farmacéuticamente del mismo, conjuntamente con uno o más de otros agentes activos terapéuticamente, por ejemplo seleccionados entre 10 un agente anti-inflamatorio (por ejemplo, un corticosteroide o un NSAID), un agente anticolinérgico, un agonista del β₂-adrenoreceptor, un agente anti-infeccioso (por ejemplo, un antibiótico o un antivírico), o una antihistamina. Las combinaciones particulares de la invención incluyen un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato aceptable fisiológicamente del mismo, conjuntamente con un esteroide, un agonista del β₂-adrenoreceptor, un anticolinérgico, y/o un inhibidor de PDE-4. Las combinaciones preferidas son aquellas que comprenden uno o dos de otros agentes 15 terapéuticos.

Resultará evidente a una persona experta en la técnica que, en los casos en que sea apropiado, el otro ingrediente(s) terapéutico puede usarse en la forma de sales (por ejemplo, como sales de metal alcalino o amina o como sales de adición de ácido), o pro-fármacos, o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferiores), o como solvatos (por ejemplo, hidratos), con el fin de optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas (por ejemplo, solubilidad) del ingrediente terapéutico. Igualmente, resultará evidente que, en los casos en que sea apropiado, los ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma ópticamente pura.

De acuerdo con ello, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo, con uno o más de otros agentes 20 activos terapéuticamente, por ejemplo, un agonista del β₂-adrenoreceptor, una antihistamina, un agente antialérgico, un agente anti-inflamatorio (incluyendo un esteroide o un inhibidor de PDE-4), un agente anticolinérgico o un agente anti-infeccioso (por ejemplo, antibióticos o antivíricos).

Los ejemplos de agonistas de β₂-adrenoreceptores incluyen salmeterol (por ejemplo, como el racemato o un monómero individual, tal como el R-enantiómero), salbutamol (por ejemplo, como el racemato o un monómero individual, tal como el R-enantiómero), formoterol (por ejemplo, como el racemato o un diastereómero individual, tal como el R,R-diastereómero), salmefamol, fenoterol, carmoterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, pirbuterol, flerobuterol, reproteterol, bambuterol, indacaterol o terbutalina y sales de los mismos, por ejemplo la sal xinofoato (1-hidroxi-2-naftalenocarboxilato) de salmeterol, la sal sulfato o base libre de salbutamol o la sal fumarato de formoterol. Por ejemplo, salmeterol (el cual puede ser un racemato o un enantiómero individual, tal como el R-enantiómero), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol o terbutalina y sales de los mismos, por ejemplo la sal xinofoato de salmeterol, la sal sulfato o base libre de salbutamol o la sal fumarato de formoterol.

Pueden ser preferidos agonistas de β₂-adrenoreceptores de larga actuación, por ejemplo, los que proporcionan broncodilatación durante 12 horas o más. Los ejemplos incluyen salmeterol y formoterol.

Otros agonistas de β₂-adrenoreceptores de larga actuación incluyen los descritos en las Patentes WO 02/66422A, WO 02/270490, WO 02/076933, WO 03/024439, WO 03/072539, WO 03/091204, WO 04/016578, WO 04/022547, WO 04/037807, WO 04/037773, WO 04/037768, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 01/42193 y WO 03/042160.

Los agonistas de β₂-adrenoreceptores de larga actuación particulares son:

3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexiloxi]butil)bencenosulfonamida;
 3-(3-[[7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]heptiloxi]propil)bencenosulfonamida;
 45 4-[(1R)-2-[(6-[2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi]hexil)amino]-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol];
 4-[(1R)-2-[(6-[4-[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi]hexil)amino]-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol];
 N-[2-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[2-4-[[2-((2R)-2-hidroxi-2-feniletil)amino]fenil]etil]amino]etil]fenil]formamida;
 N-2-[2-[4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2(1H)-quinolinon-5-il)etilamina, y
 50 5-[[2-((2R)-2-(2-[4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)fenilamino]fenil]etilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, y sales de los mismos.

El agonista de β₂-adrenoreceptor puede presentarse en la forma de una sal formada con un ácido aceptable farmacéuticamente seleccionado entre ácido sulfúrico, clorhídrico, fumárico, hidroxinaftoico (por ejemplo, 1- ó 3-hidroxi-2-naftoico), cinnámico, cinnámico sustituido, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, naftalenoacrílico, benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- ó 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico y 4-fenilbenzoico.

Los agentes anti-inflamatorios que pueden incorporarse en una combinación incluyen corticosteroides, particularmente corticosteroides inhalados y sus pro-fármacos que tiene actividad anti-inflamatoria. Los ejemplos de corticosteroides incluyen metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster S-fluorometilo del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, 5 éster S-(2-oxotetrahidrofuran-3S-ilo) del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, éster S-fluorometilo del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -(1-metilciclopropilcarbonil)oxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, éster cianometilo del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico, ésteres de beclometasona (tales como el éster 17-propionato o el éster 17,21-dipropionato), budesónida, flunisolida, ésteres de mometasona (tal como el éster furoato), triamcinolona acetona, rofleponida, ciclesonida, (16 α ,17-[[R]-ciclohexilmetileno]bis(oxi))-11 β ,21-dihidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona), butixocort propionato, RPR-106541, y ST-126. Los corticosteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, éster S-fluorometilo del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotoico y éster S-fluorometilo del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, más preferiblemente éster S-fluorometilo del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotoico. 15

Los compuestos no esteroideos que pueden tener actividad glucocorticoide incluyen los cubiertos en las Solicitudes de Patentes siguientes WO 03/082827, WO 01/10143, WO 98/54159, WO 04/005229, WO 04/009016, WO 04/009017, WO 04/018429, WO 03/104195, WO 03/082787, WO 03/082280, WO 03/059899, WO 03/101932, WO 02/02565, WO 01/16128, WO 00/66590, WO 03/086294, WO 04/026248, WO 03/061651, WO 03/08277. 20

Los agentes anti-inflamatorios incluyen fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID's).

Los NSAID's posibles que pueden usarse en una combinación, incluyen cromoglicato sódico, nedocromil sódico, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores de PDE3/PDE4 mezclados) antagonistas de leucotrieno, inhibidores de la síntesis de leucotrieno (por ejemplo, montelukast), 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 citocina (por ejemplo, antagonistas de quimiocina, tal como un antagonista de CCR3) o inhibidores de la síntesis de citocina, o inhibidores de 5-lipoxigenasa. Un iNOS (inhibidor de óxido nítrico sintasa inducible) es preferiblemente para administración oral. Otros inhibidores iNOS incluyen los divulgados en las Patentes WO 93/13055, WO 98/30537, WO 02/50021, WO 95/34534 y WO 99/62875. Los inhibidores CCR3 adecuados incluyen los divulgados en la Patente WO 02/26722. 25 30

Los inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4) que pueden usarse en una combinación, incluyen cualquier compuesto que es conocido por inhibir la enzima PDE4 o que se ha descubierto que actúa como un inhibidor de PDE4, y los cuales son únicamente inhibidores de PDE4, no compuestos que inhiben otros miembros de la familia PDE, tal como PDE3 y PDE5, así como PDE4.

Los compuestos incluyen ácido *cis*-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopentilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ona y *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopentilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-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, pro-fármacos o formas físicas, el cual está descrito en la Patente de EE.UU. 5.552.438, concedida el 3 de Septiembre de 1996; esta patente y los compuestos divulgados en ella se incorporan en la presente invención en su totalidad por referencia. 35 40

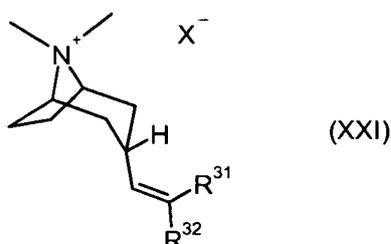
Otros inhibidores de PDE4 incluyen AWD-12-281 de Elbion (Hofgen, N. y otros, 15th EFMC Int. Symp. Med. Chem. (Sept. 6-10, Edinburgh), (1998), Abst. P.98; CAS ref. No. 247584020-9); un derivado 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience and Schering-Plough; un inhibidor de PDE4 de benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol divulgado por Kyowa Hakko en la Patente WO 99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J., y otros, Eur. Resp. J. [Ann. Cong. Resp. Soc., (Sept. 19-23, Geneva) 1998], pág. 12, (Supl. 28) (1998): Abst. P2393); roflumilast (CAS ref. No. 162401-32-3) y una ftalazinona (Patente WO 99/47505, cuya divulgación se incorpora en la presente invención por referencia) de Byk-Gulden; arofillina en desarrollo por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. y otros, J. Pharmacol. Exp. Ther., vol. 284, (No. 1), pág. 162, (1998)), y T2585. 45

Otros compuestos se encuentran divulgados en la Solicitud de Patente Internacional Publicada WO 04/024728 (Glaxo Group Ltd.), PCT/EP 2003/014867 (Glaxo Group Ltd.) y PCT/EP 2004/005494 (Glaxo Group Ltd.). 50

Agentes anticolinérgicos son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en los receptores muscarínicos, en particular aquellos 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 ejemplos de compuestos para administración mediante inhalación incluyen ipratropio (por ejemplo, en forma del bromuro, CAS 22254-24-6, comercializado bajo el nombre Atrovent), oxitropio (por ejemplo, en forma del bromuro, CAS30286-75-0) y tiotropio (por ejemplo, en forma del bromuro, CAS136310-93-5, comercializado bajo el nombre de Spiriva). Son igualmente de interés el revatropato (por ejemplo, en forma del bromhidrato, CAS 262586-79-8) y LAS-34273, el cual se divulga en la Patente WO 01/04118. Los ejemplos de compuestos para administración oral incluyen pirenzepina (por ejemplo, CAS 28797- 55

61-7), darifenacina (por ejemplo, CAS 133099-04-4, o CAS 133099-07-7 para el bromhidrato comercializado bajo el nombre Enablex), oxibutinina (por ejemplo, CAS 5633-20-5, comercializada bajo el nombre Ditropan), ferodilina (por ejemplo, CAS15793-40-5), tolterodina (por ejemplo, CAS 124937-51-5, o CAS 124937-52-6 para el tartrato, comercializada bajo el nombre Detrol), otilonio (por ejemplo, en forma del bromuro, CAS 26095-59-0, comercializado bajo el nombre Spasmomen), cloruro de tropio (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 comercializado bajo el nombre Vericare).

Otros agentes anticolinérgicos incluyen compuestos de fórmula (XXI), los cuales están divulgados en la Solicitud de Patente de EE.UU. 60/487981:



10 en la cual la orientación preferida de la cadena alquilo unida al anillo de tropano es endo;

R^{31} y R^{32} están seleccionados, independientemente, entre el grupo que consiste en grupos alquilo inferiores de cadena recta o ramificada que tienen preferiblemente desde 1 hasta 6 átomos de carbono, grupos cicloalquilo que tienen desde 5 hasta 6 átomos de carbono, cicloalquilalquilo que tienen 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 fenil sustituido con un grupo alcoxi que no tiene más de 4 átomos de carbono;

X^- representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N. X^- puede ser, sin limitarse a ellos, 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-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

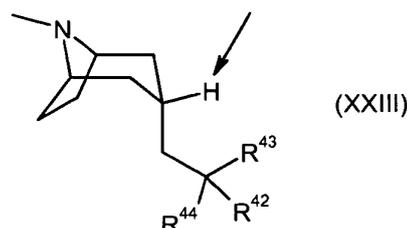
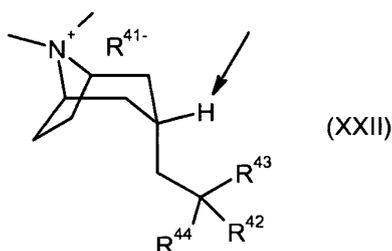
bromuro de (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

20 4-metilbencenosulfonato de (3-*endo*)-3-(2,2-difeniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-[2-fenil-2-(2-tienil)etenil]-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano; y/o

bromuro de (3-*endo*)-8,8-dimetil-[2-fenil-2-(2-piridinil)etenil]-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano.

Otros agentes anticolinérgicos incluyen compuestos de fórmula (XXII) o (XXIII), los cuales están divulgados en la Solicitud de Patente de EE.UU. 60/511009:



25 en las que:

el átomo de H indicado está en la posición exo;

R^{41-} representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N. R^{41-} puede ser, sin limitarse a ellos, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, benceno sulfonato, y tolueno sulfonato;

30 R^{42} y R^{43} están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en grupos alquilo inferiores de cadena recta o ramificada (que tienen preferiblemente desde 1 hasta 6 átomos de carbono), grupos cicloalquilo (que tienen desde 5 hasta 6 átomos de carbono), cicloalquilalquilo (que tienen 6 a 10 átomos de carbono), heterocicloalquilo (que tienen 5 a 6 átomos de carbono) y N o O como el heteroátomo, heterocicloalquilalquilo (que tienen 6 a 10 átomos de carbono) y N o O como el heteroátomo, arilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

- 5 R^{44} está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₂), heterocicloalquilo(C₃-C₇), alquilo(C₁-C₆)cicloalquilo(C₃-C₁₂), alquilo(C₁-C₆)heterocicloalquilo(C₃-C₇), arilo, heteroarilo, alquilo(C₁-C₆)arilo, alquilo(C₁-C₆)heteroarilo, -OR⁴⁵, -CH₂OR⁴⁵, -CH₂OH, -CN, -CF₃, -CH₂(CO)R⁴⁶, -CO₂R⁴⁷, -CH₂NH₂, -CH₂N(R⁴⁷)SO₂R⁴⁵, -SO₂N(R⁴⁷)(R⁴⁸), -CON(R⁴⁷)(R⁴⁸), -CH₂N(R⁴⁸)CO(R⁴⁶), -CH₂N(R⁴⁸)SO₂(R⁴⁶), -CH₂N(R⁴⁸)CO₂(R⁴⁵), -CH₂N(R⁴⁸)CONH(R⁴⁷);
- 10 R^{45} está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)cicloalquilo(C₃-C₁₂), alquilo(C₁-C₆)heterocicloalquilo(C₃-C₇), alquilo(C₁-C₆)arilo, alquilo(C₁-C₆)heteroarilo;
- 10 R^{46} está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₂), heterocicloalquilo(C₃-C₇), alquilo(C₁-C₆)cicloalquilo(C₃-C₁₂), alquilo(C₁-C₆)heterocicloalquilo(C₃-C₇), arilo, heteroarilo, alquilo(C₁-C₆)arilo, alquilo(C₁-C₆)heteroarilo;
- 15 R^{47} y R^{48} están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₁₂), heterocicloalquilo(C₃-C₇), alquilo(C₁-C₆)cicloalquilo(C₃-C₁₂), alquilo(C₁-C₆)heterocicloalquilo(C₃-C₇), alquilo(C₁-C₆)arilo y alquilo(C₁-C₆)heteroarilo, incluyendo, por ejemplo:
- 15 yoduro de (*endo*)-3-(2-metoxi-2,2-di-2-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- 15 3-((*endo*)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropionitrilo;
- (*endo*)-8-metil-3-(2,2,2-trifeniletíl)-8-azabicciclo[3.2.1]octano;
- 3-((*endo*)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropionamida;
- ácido 3-((*endo*)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropiónico;
- 20 yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- 20 bromuro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- 3-((*endo*)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropan-1-ol;
- N*-bencil-3-((*endo*)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropionamida;
- yoduro de (*endo*)-3-(2-carbamoil-2,2-difeniletíl)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- 1-bencil-3-[3-((*endo*)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]urea;
- 25 1-etil-3-[3-((*endo*)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]urea;
- N*-[3-((*endo*)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]acetamida;
- N*-[3-((*endo*)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]benzamida;
- 3-((*endo*)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-ditiofen-2-ilpropionitrilo;
- 30 yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-ditiofen-2-iletíl)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- N*-[3-((*endo*)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]bencenosulfonamida;
- [3-((*endo*)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]urea;
- N*-[3-((*endo*)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]metanosulfonamida; y/o
- 35 bromuro de (*endo*)-3-2,2-difen-3-[(1-fenilmetanoil)amino]propil]-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano.
- 35 Otros compuestos incluyen:
- yoduro de (*endo*)-3-(2-metoxi-2,2-ditiofen-2-iletíl)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- bromuro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- yoduro de (*endo*)-3-(2-carbamoil-2,2-difeniletíl)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- 40 yoduro de (*endo*)-3-(2-ciano-2,2-ditiofen-2-iletíl)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano; y/o
- bromuro de (*endo*)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenilmetanoil)amino]propil]-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano.

5 Las antihistaminas (también denominadas como antagonistas del receptor H1) incluyen uno cualquiera o más de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben los receptores H1, y que son seguros para uso humano. La primera generación de antagonistas incluye derivados de etanolaminas, etilenodiaminas, y alquilaminas, tales como difenilhidramina, pirilamina, clemastina, clorfeniramina. La segunda generación de antagonistas, los cuales no son sedantes, incluyen loratidina, desloratidina, terfenadina, astemizol, acrivastina, azelastina, levocetirizina, fexofenadina, cetirizina y efletirizina.

De acuerdo con ello, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo, conjuntamente con un inhibidor de PDE4.

10 De acuerdo con ello, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo, conjuntamente con un agonista del β_2 -adrenoreceptor.

15 De acuerdo con ello, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo, conjuntamente con un anticolinérgico.

De acuerdo con ello, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo, conjuntamente con una antihistamina.

20 Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse de manera conveniente para uso en la forma de una formulación farmacéutica y, en consecuencia, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal como se ha definido anteriormente conjuntamente con un diluyente o vehículo aceptable farmacéuticamente, representan un aspecto adicional de la invención.

25 Los compuestos individuales de dichas combinaciones pueden administrarse o bien secuencialmente o bien simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Preferiblemente, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una formulación farmacéutica combinada. Las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos serán de fácil conocimiento para los expertos en la técnica.

30 Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse de manera conveniente para uso en la forma de una composición farmacéutica y, en consecuencia, una formulación farmacéutica que comprende una combinación tal como se ha definido anteriormente opcionalmente conjuntamente con uno o más vehículos y/o excipientes aceptables farmacéuticamente, representan un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos individuales de dichas combinaciones pueden administrarse o bien secuencialmente o bien simultáneamente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas.

35 Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse de manera conveniente para uso en la forma de una formulación farmacéutica y, en consecuencia, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal como se ha definido anteriormente conjuntamente con un diluyente o vehículo aceptables farmacéuticamente, representan un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos de la invención pueden ser más eficaces, muestran mayor selectividad, tienen menos efectos secundarios, tiene una mayor duración de acción, muestran menos actividad sistémica cuando se administran mediante inhalación o tienen otras propiedades más deseables que los compuestos conocidos similares.

40 En particular, los compuestos de la invención pueden ser altamente potentes en el receptor A_{2A} , muestran mayor selectividad para el subtipo de receptor de adenosina 2_A sobre otros subtipos de receptores de adenosina (especialmente los subtipos de receptores A_1 y A_3), son capaces de estar altamente unidos a la albúmina de suero humano (más de aproximadamente 90%) y/o pueden mostrar efectos cardíacos menos pronunciados que los compuestos hasta ahora conocidos.

45 Los diversos aspectos de la invención se describirán a continuación mediante referencia a los Ejemplos siguientes. Estos Ejemplos son únicamente ilustrativos y no deben considerarse como limitación del ámbito de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplos de síntesis

50 Detalles experimentales generales

Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno, salvo que se especifique lo contrario. Todas las temperaturas están dadas en grados centígrados.

5 Cuando los productos se purificaron mediante cromatografía de columna, “sílice ultrarrápida” se refiere a gel de sílice para cromatografía, de 0,035 a 0,070 mm (malla 220 a 440) (por ejemplo, gel de sílice Fluka 60), en la que la elución de la columna se aceleró mediante una presión aplicada de hasta 69 kPa. Cuando se ha usado cromatografía de capa fina (TLC), esta se refiere a gel de sílice TLC usando placas, típicamente gel de sílice de 4 x 10 cm sobre placas de lámina de aluminio con un indicador fluorescente (254 nm), (por ejemplo Fluka 60778). El biomarcado se refiere a cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados conteniendo KP-Sil vertido sobre un módulo de cromatografía ultrarrápido 12i. Las columnas de extracción en fase sólida (SPE) son cartuchos pre-empaquetados usados en purificaciones paralelas, normalmente bajo vacío. Estos se encuentran comercialmente disponibles de Varian. Los cartuchos SCX son columnas SPE de intercambio de iones en las que la fase estacionaria es ácido benceno sulfónico
10 polímero. Estas se usaron para aislar aminas.

Se usaron sistemas de Cromatografía Líquida/Espectrometría de masa (LC/MS):

La LC/MS se llevó a cabo sobre columna de 30 x 4,6 mm C118(2) de 3 micrómetros Phenomenex Luna, eluyendo con HCO₂H al 0,1% en agua (disolvente A) y HCO₂H al 0,1% en acetonitrilo (disolvente B), usando el gradiente de elución siguiente:

15 0-0,5 min en B al 5%, 0,5-4,5 min en B al 5-95%, 4,5-5,5 min en B al 95%, 5,5-6,0 min en B al 95-5% a una velocidad de flujo de 2 ml/min. Los espectros de masa se registraron sobre un espectrómetro de masas cuadrupolar Micromass Platform LC usando electropulverización en modo positivo y negativo (ES+ve y ES-ve).

20 Para las preparaciones alternativas de los Ejemplos 2, 4 y 7, la LC/MS se llevó a cabo sobre una columna (3,3 cm x 4,6 mm de d.i.) Supelcosil LCA-BZ+PLUS, eluyendo con HCO₂H al 0,1% y acetato amónico 0,01 M en agua (disolvente A) y HCO₂H al 0,05% y acetonitrilo (disolvente B), usando el gradiente de elución siguiente: 0,0-7 min en B al 0%, 0,7-4,2 min en B al 100%, 4,2-5,3 min en B al 0% a una velocidad de flujo de 3 ml/min. Los espectros de masa se registraron sobre un espectrómetro de masas Fison VG Platform usando electropulverización en modo positivo y negativo (ES+ve y ES-ve).

25 Condiciones de HPLC preparativa:

30 Cuando los productos se purificaron mediante HPLC preparativa, esta se llevó a cabo sobre una columna de fase inversa C18 de Genesis con empaquetamiento de 7 micrómetros y de dimensiones de 21 mm de d.i. x 100 mm. La elución se llevó a cabo sobre un gradiente de MeOH:agua, tamponada con ácido fórmico al 0,1%, partiendo de MeOH al 5% e incrementando el MeOH en 1% por minuto, hasta que el compuesto había eluido. La concentración de MeOH en el eluyente en el momento de la elución fue del 20-30%. La velocidad de flujo fue de 5 ml/min y se usó detección UV a 254 nm.

RMN:

Los espectros de RMN se registraron usando un Bruker DPX 250 MHz, referenciado para tetrametilsilano.

ISCO Companion XL:

35 El Companion XL es un sistema de cromatografía ultrarrápida de un único uso automatizado que usa cartuchos desechables (120 g a 1500 g). Proporciona el mezclado del disolvente on-line binario con el fin de facilitar el llevar a cabo procedimientos de gradientes. Las muestras son marcadas mediante el uso de software de acceso de apertura multifuncional que regula las velocidades de flujo, el perfil del gradiente y las condiciones de recogida. El sistema está equipado con un detector de UV de longitud de onda variable y dos colectores de fracciones Foxy 200 que permiten el corte del pico, la recogida y rastreo automatizados.
40

Abreviaturas usadas:

| | | |
|----|-------|----------------------|
| | IPA | isopropanol |
| | DCM | diclorometano |
| | THF | tetrahidrofurano |
| 45 | MeOH | metanol |
| | DMF | dimetilformamida |
| | DIPEA | diisopropiletilamina |
| | EtOAc | acetato de etilo |
| | ACN | acetonitrilo |
| 50 | CHC | ciclohexano |

| | | |
|----|--|--|
| | DMSO | dimetilsulfóxido |
| | DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| | HATU | hexafluorofosfato de O-(7-azabencenotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio |
| | NBS | N-bromosuccinimida |
| 5 | IMS e IMS-IG | alcohol metilado industrial |
| | TFA | ácido trifluoroacético |
| | Boc | terc-butiloxicarbonilo |
| | Rt | tiempo de retención |
| | h | hora(s) |
| 10 | min | minuto(s) |
| | HPLC | cromatografía líquida de alta presión |
| | K | Kelvin |
| | TBME | terc-butil metil éter |
| | RMN | resonancia magnética nuclear |
| 15 | El gel de sílice ultrarrápido se refiere a Merck ART No. 9385; el gel de sílice se refiere a Merck ART No. 7734. | |

Materiales de partida de amina:

La amina en los Ejemplos 1 y 6 se encuentra comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma.

La amina en los Ejemplos 2 y 7 se usó como la base libre. La base libre puede obtenerse de la sal diclorhidrato, la cual se encuentra comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma. La preparación de la base libre está descrita, por ejemplo, en el Producto Intermedio 5, más adelante.

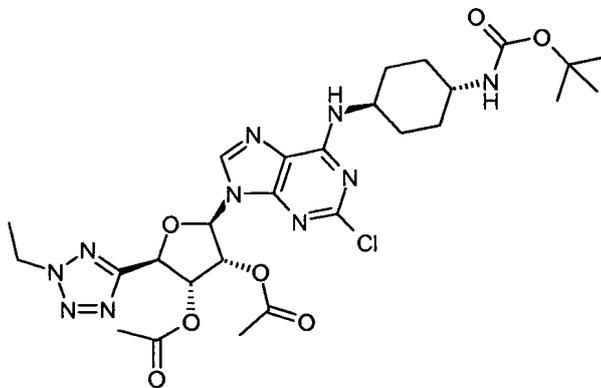
La amina en los Ejemplos 3 y 8 puede prepararse, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en J. Het. Chem., vol. 18, (no. 4), págs. 831 a 832, (1981).

La amina en los Ejemplos 4 y 9 se encuentra comercialmente disponible, por ejemplo, de Apin.

La amina en los Ejemplos 5 y 10 se encuentra comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich.

25 **Producto Intermedio 1**

Diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-(2-cloro-6-[[trans-4-((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino]ciclohexil]amino-9H-purin-9-il)-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo



30 A 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 agitado (ref. Documento WO 98/28319A1) (15 g) en propan-2-ol (100 ml), se agregó N,N-diisopropiletilamina (7,7 ml) y (trans-4-aminociclohexil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (6,82 g). La mezcla se agitó a 65°C durante 24 horas antes de enfriamiento a temperatura ambiente y concentración en vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna (sílice) eluyendo con ciclohexano al 30% en acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se combinaron y

se concentraron en vacío y se trituraron con éter dietílico, proporcionando el producto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco, 8,56 g.

LC-MS: Rt 3,88 min.

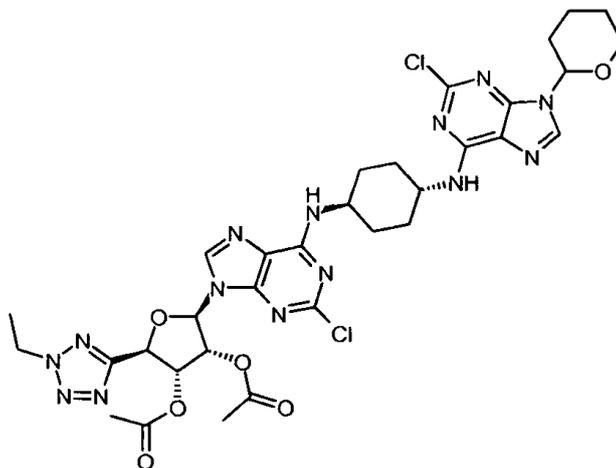
Preparación alternativa del Producto Intermedio 1

- 5 Se suspendió 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 agitado (ref. Documento WO 98/28319A1) (10 g) en isopropanol (100 ml). Se agregó (*trans*-4-aminociclohexil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (4,56 g) y N,N-diisopropiletilamina (5,6 ml) y la mezcla se calentó a 65°C bajo nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó en vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo
10 dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron en vacío y se secaron bajo alto vacío durante una noche, proporcionando el compuesto del epígrafe, 12,49 g.

LC-MS: Rt 3,88 min, MH⁺ 649.

Producto Intermedio 2

- 15 Diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-(2-cloro-6-[[*trans*-4-[[2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-9-il]ciclohexil]amino]-9H-purin-9-il)-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo



- 20 Se trató diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-(2-cloro-6-[[*trans*-4-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]amino)ciclohexil]amino-9H-purin-9-il)-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (Producto Intermedio 1) (5,2 mmol) con ácido trifluoroacético/diclorometano, 1:1, (20 ml) durante cerca de 2 horas. Este se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante SPE (SCX, 50 g), eluyéndose secuencialmente con diclorometano, metanol, 40% (amoníaco 2 M en metanol:diclorometano y amoníaco 2 M en metanol. La fracción apropiada se concentró en vacío y se suspendió en propan-2-ol (60 ml). A esta se agregó N,N-diisopropiletilamina (4 meq.) y 2,6-dicloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (preparada de acuerdo con el procedimiento divulgado en el Documento WO 2003080604A1) (1 meq.) y esta
25 se calentó a 60°C durante una noche. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se agregaron 2,6-dicloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (0,5 meq.) y N,N-diisopropiletilamina (4 ml) adicionales y esta se calentó a 60°C durante cerca de otras 5 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a continuación en vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (aprox. 60 ml) y agua (aprox. 60 ml). Los productos orgánicos se lavaron con agua (aprox. 60 ml), se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron en
30 vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido cristalino blanquecino, 4 g.

LC-MS: Rt 3,67 min.

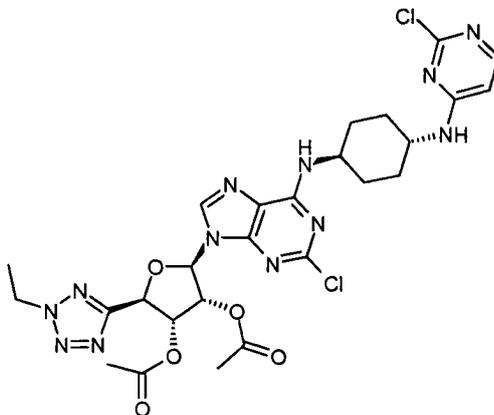
Preparación alternativa del Producto Intermedio 2

- 35 Se disolvió diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-(2-{6-[[*trans*-4-aminociclohexil]amino]-2-cloro-9H-purin-9-il)-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (Producto Intermedio 4) (7,9 g) en isopropanol (200 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (10 ml) seguido de 2,6-dicloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (3,92 g). La mezcla se agitó a 60°C bajo nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó en vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron,
40 se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron en vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe (10,35 g). Se usó sin purificación.

LC-MS: Rt 3,44 min, MH⁺ 785.

Producto Intermedio 3

Diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-[2-cloro-6-((*trans*-4-[(2-cloro-4-pirimidinil)amino]ciclohexil)amino)-9H-purin-9-il]-5-(2-*etil-2H*-tetrazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo



5

Se trató diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-(2-cloro-6-[[*trans*-4-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino]ciclohexil]amino)-9H-purin-9-il)-5-(2-*etil-2H*-tetrazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (Producto Intermedio 1) (5,4 mmol) con ácido trifluoroacético/diclorometano, 1:1, (20 ml) a temperatura ambiente durante cerca de 1 hora. Este se concentró en vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y bicarbonato sódico acuoso (50 ml). Los productos orgánicos se lavaron con bicarbonato sódico acuoso (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en vacío, proporcionando un sólido de color blanco. Este se disolvió en propan-2-ol (100 ml). A esto se agregó N,N-diisopropiletilamina (4 meq.) y 2,6-dicloropirimidina (1 meq.). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Los productos orgánicos se lavaron con agua (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en vacío. El producto bruto se purificó mediante SPE (sílice, 50 g), eluyéndose con x% de acetato de etilo en diclorometano, en donde x=25, 50, 75. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y concentraron en vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de una goma incolora, 1,49 g.

10

15

LC-MS: Rt 3,44 min.

Preparación alternativa del Producto Intermedio 3

Se disolvió diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-[6-[(*trans*-4-aminociclohexil)amino]-2-cloro-9H-purin-9-il]-5-(2-*etil-2H*-tetrazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (Producto Intermedio 4) (3,2 g) en isopropanol (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (4 ml) seguido de 2,6-dicloropirimidina (0,86 g). La mezcla se calentó a 60°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó en vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron en vacío. El residuo se purificó sobre un cartucho SPE de sílice (100 g), eluyéndose con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo-diclorometano durante 60 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe, 1,53 g.

20

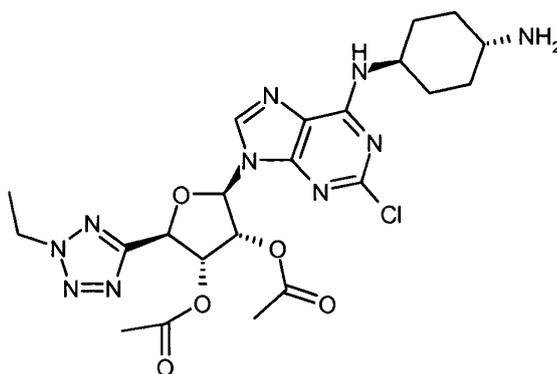
25

LC-MS: Rt 3,24 min, MH⁺ 661.

Producto Intermedio 4

Diacetato de (2R,RS,4R,5R)-2-[6-[(*trans*-4-aminociclohexil)amino]-2-cloro-9H-purin-9-il]-5-(2-*etil-2H*-tetrazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (Producto Intermedio 4)

30

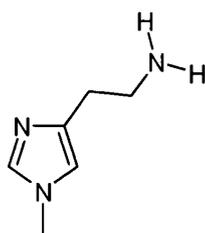


Se disolvió diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-(2-cloro-6-{{[trans-4-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino]ciclohexil}amino-9H-purin-9-il)-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (Producto Intermedio 1) (12,49 g) una mezcla de ácido trifluoroacético/diclorometano, (50:50; 40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 horas y, a continuación, se evaporó en vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico acuoso 2 N, asegurándose que el ácido trifluoroacético se había neutralizado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se evaporó en vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe, 11,2 g.

LC-MS: Rt 2,3 min, MH⁺ 549.

Producto Intermedio 5

10 [2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amina



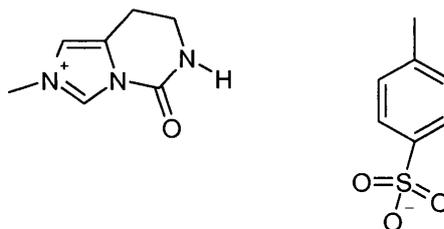
a) 7,8-dihidroimidazo[1.5-c]pirimidin-5(6H)-ona

Se agregó carbonildiimidazol (970,2 g) a una suspensión agitada de diclorhidrato de [2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amina (999,9 g) (producto comercial, por ejemplo, de Sigma) e imidazol (37 g) en diclorometano (5,3 litros) a aproximadamente 22°C. La suspensión de color blanca resultante se calentó a reflujo hasta que la reacción se completó mediante RMN (4 horas). El disolvente (8 litros) se separó por destilación a presión atmosférica, mientras se agregó IMS-G (8 litros). Se agregó IMS-G adicional (2 litros) y la suspensión se enfrió a aproximadamente 22°C y se envejeció a esta temperatura durante unas 2 horas. El sólido se recogió por filtración, se lavó con ISM-G (2 x 0,5 litros), se arrastró en seco y se secó en vacío a aproximadamente 60°C, proporcionando el compuesto del epígrafe, 478 g.

RMN (DMSO-d₆) 300K:

8,22δ (1H, s ancho), 8,06δ (1H, s), 6,80δ (1H, s), 3,35δ (2H, m), 2,87δ (2H, m).

b) 4-metilbencenosulfonato de 2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1.5-c]pirimidin-2-io



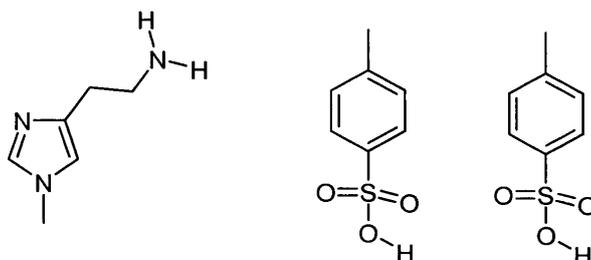
25 Una suspensión agitada de 7,8-dihidroimidazo[1.5-c]pirimidin-5(6H)-ona (699,7 g) en DMF (2,45 litros) se calentó hasta aproximadamente 60°C. Se agregó una solución de 4-metilbencenosulfonato de metilo (1058,2 g) en DMF (0,7 litros) a lo largo de 100 minutos a aproximadamente 60°C, y se lavó con DMF (0,35 litros). La suspensión de color blanco se agitó a aproximadamente 60°C durante 200 minutos, cuando la reacción se había completado mediante RMN. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta aproximadamente 40°C y se agregó TBME (5,25 litros). El produc-

to se enfrió a aproximadamente 22°C, se envejeció a esta temperatura durante 17 horas, y se filtró. La torta se lavó con TBME-DMF (3:1, 1,4 litros) y, a continuación, con TBME (2 x 1,4 litros), la torta se arrastró en seco, y el producto se secó en vacío a aproximadamente 50°C, proporcionando el compuesto del epígrafe, 1583,5 g.

RMN (DMSO-d₆) 300K:

- 5 9,83δ (1H, s), 9,04δ (1H, s ancho), 7,59δ (1H, s), 7,48δ (2H, d), 7,11δ (2H, d), 3,89δ (3H, s), 3,46δ (2H, m), 3,00δ (2H, t), 2,29δ (3H, s).

c) bis(4-metilbencenosulfonato) de [2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)etil]amina



- 10 Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazol[1.5-c]pirimidin-2-io (625,1 g), hidrato del ácido 4-metilbencenosulfónico (406,6 g), 1,4-dioxano (9,38 litros) y agua (625 ml) se calentó a reflujo (aproximadamente 90°C) durante 2,5 horas, cuando la reacción se había completado mediante RMN. La mezcla de reacción se concentró mediante destilación a presión atmosférica, recogándose 7,03 litros. El concentrado se dejó enfriar hasta aproximadamente 77°C y se agregó ISM-G (1,56 litros). La solución clara resultante se dejó enfriar y se sembró con bis(4-metilbencenosulfonato) de [2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)etil]amina (0,625 g) a aproximadamente 54°C. La suspensión se dejó enfriar a aproximadamente 22°C y se envejeció durante 40 minutos. El sólido se separó por filtración y se lavó sucesivamente con 1,4-dioxano-IMS (3:1, 1,25 litros) y, a continuación, 1,4-dioxano (2 x 1,25 litros), se arrastró en seco, y se secó en vacío a aproximadamente 50°C, proporcionando el compuesto del epígrafe, 866,3 g.

RMN (DMSO-d₆) 300K:

- 20 8,80δ (1H, s), 7,69δ (4H, d), 7,45δ (1H, s), 7,25δ (4H, d), 3,87δ (3H, s), 3,26δ (2H, t), 3,09δ (2H, t), 2,36δ (6H, s).

d) [2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)etil]amina

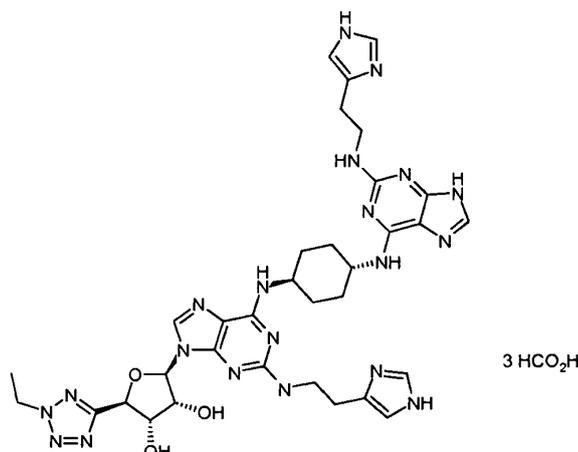
- 25 Se disolvió bis(4-metilbencenosulfonato) de [2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)etil]amina (50 g) en IMS (200 ml)/agua (200 ml). Este se pasó a través de una columna DOWEX550A (600 g), eluyéndose con IMS (aproximadamente, 4 litros). Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron en vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe, 13,4 g.

RMN (CDCl₃) 298K:

- 7,34δ (1H, s), 6,66δ (1H, s), 3,63δ (3H, s), 2,97δ (2H, t), 2,69δ (2H, t).

Ejemplo 1

- 30 Triformiato de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-5-[2-([2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]amino)-6-({*trans*-4-([2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]amino)-1*H*-purin-6-il)amino]ciclohexil]amino)-9*H*-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol



5 Una mezcla de diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-(2-cloro-6-[[*trans*-4-[[2-cloro-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-9-il]ciclohexil]amino]-9*H*-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (Producto Intermedio 2) (0,19 mmol), amina (histamina) (20 meq.) y N,N-diisopropiletilamina (20 meq.) en dimetilsulfóxido (1 ml) se calentó a 125°C durante una noche. La mezcla de reacción enfriada se lavó con terc-butil metil éter (2 x aprox. 10 ml), se disolvió en metanol (2 ml)/ agua (4 ml)/ácido fórmico (0,5 ml) y se calentó con una pistola de calor. Se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanquecino, 58 mg.

LC-MS: Rt 4,41 min, MH⁺ = 767

Los Ejemplos 2, 3, 4 y 5 se sintetizaron de una manera análoga al Ejemplo 1.

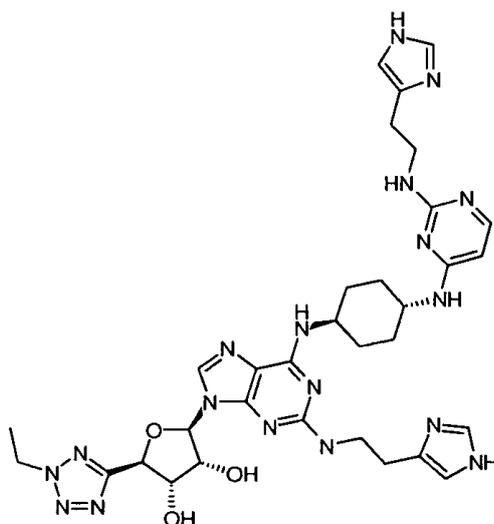
| Ejemplo | Amina | Producto | Masa del producto | LC-MS Rt | MH+ |
|---------|-------|---|-------------------|----------|-----|
| 2 | | Diformiato de (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)etil]amino]-6-((<i>trans</i> -4-[[2-[[2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)etil]amino]-1 <i>H</i> -purin-6-il)amino]ciclohexil]amino)-9 <i>H</i> -purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiolo | 45 mg | 4,41 min | 795 |
| 3 | | Triformiato de (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(5-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)etil]amino]-6-((<i>trans</i> -4-[[2-[[2-(5-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)etil]amino]-1 <i>H</i> -purin-6-il)amino]ciclohexil]amino)-9 <i>H</i> -purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiolo | 74 mg | 4,60 min | 795 |
| 4 | * | Triformiato de (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-5-[2-[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-6-((<i>trans</i> -4-[[2-[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-1 <i>H</i> -purin-6-il)amino]ciclohexil]amino)-9 <i>H</i> -purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiolo | 40 mg | 4,56 min | 829 |
| 5 | | Triformiato de (2R,3R,4S,5R)-2-(2-[[<i>trans</i> -4-aminociclohexil]amino]-6-[[<i>trans</i> -4-aminociclohexil]amino]-9 <i>H</i> -purin-6-il]amino)ciclohexil]amino)-9 <i>H</i> -purin-9-il)-5-(2-etil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)tetrahidro-3,4-furandiolo | 55 mg | 4,38 min | 773 |

En el Ejemplo 2, la amina se usó como la base libre, la cual puede obtenerse a partir de la sal diclorhidrato disponible comercialmente.

10

Ejemplo 6

Tetraformiato de (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]amino]-6-((*trans*-4-[[2-[[2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]ciclohexil]amino)-9*H*-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiolo

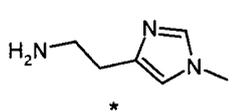
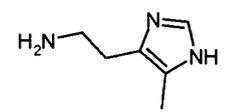
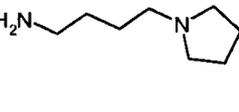
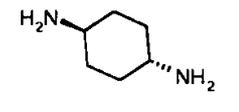


5

Una mezcla de diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-2-cloro-6-({*trans*-4-[(2-cloro-4-pirimidinil)amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (Producto Intermedio 3) (0,23 mmol), amina (histamina) (20 meq.) y N,N-diisopropiletilamina (20 meq.) en dimetilsulfóxido (1 ml) se calentó a 125°C durante una noche. La solución de reacción enfriada se lavó con terc-butil metil éter (2 x aprox. 10 ml) y el residuo se disolvió en metanol (2 ml)/ agua (4 ml)/ácido fórmico (0,5 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron en vacío y se criodesecaron, proporcionando el compuesto del epígrafe, 93 mg.

LC-MS: Rt 4,72 min, MH⁺ = 727

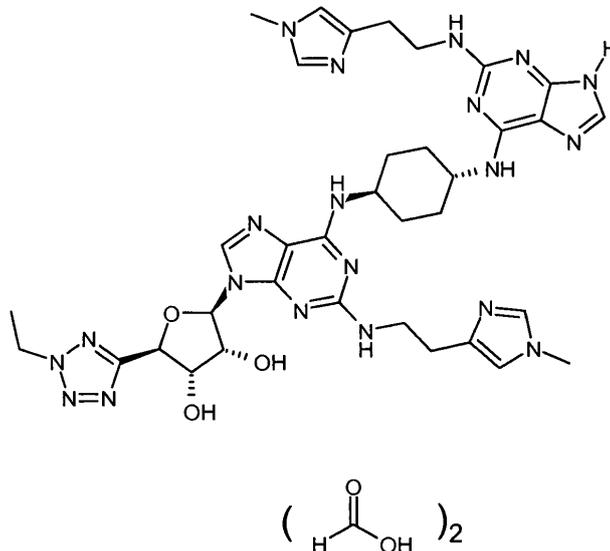
Los Ejemplos 7, 8, 9 y 10 se sintetizaron de una manera análoga al Ejemplo 6.

| Ejemplo | Amina | Producto | Masa del producto | LC-MS Rt | MH ⁺ |
|---------|---|---|-------------------|----------|-----------------|
| 7 |  | Diformiato de (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-6-({ <i>trans</i> -4-[[2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol | 84 mg | 4,25 min | 755 |
| 8 |  | Diformiato de (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(5-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-6-({ <i>trans</i> -4-[[2-[[2-(5-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol | 84 mg | 4,40 min | 755 |
| 9 |  | Tetraformiato de (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-6-({ <i>trans</i> -4-[[2-[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-4-pirimidinil]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol | 69 mg | 4,43 min | 789 |
| 10 |  | Triformiato de (2R,3R,4S,5R)-2-(2-[(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)amino]-6-[[<i>trans</i> -4-({2-[(<i>trans</i> -4-aminociclohexil)amino]-4-pirimidinil]amino)ciclohexil}amino]-9H-purin-9-il)-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidro-3,4-furandiol | 61 mg | 4,19 min | 733 |

En el Ejemplo 7, la amina se usó como la base libre, la cual puede obtenerse a partir de la sal diclorhidrato disponible comercialmente.

Preparación alternativa del Ejemplo 2

Acido fórmico - (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-6-({trans-4-[[2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino)-1H-purin-6-il]amino]ciclohexil]amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol (2:1)



- 5 Se agregó diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-(2-cloro-6-[[trans-4-[[2-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-9-il]ciclohexil]amino]-9H-purin-9-il]-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (Producto Intermedio 2) (2,85 g) a una solución de [2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amina (8,2 g) y N,N-diisopropiletilamina (11,8 ml) en dimetilsulfóxido (15 ml) y se calentó a 125°C bajo nitrógeno durante 20 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se lavó con éter dietílico (2 x 50 ml). La mezcla se vertió sobre agua (200 ml) y se agitó durante 30 minutos. El sólido pegajoso que se formó se filtró, se lavó con agua, se disolvió en metanol y se evaporó en vacío. Este se disolvió en metanol (30 ml) y se agregó HCl 2 N (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 4 horas. El metanol se eliminó en vacío y el residuo se diluyó con agua (15 ml). La solución se basificó con solución de bicarbonato sódico acuoso 2 N, el sólido que precipitó se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío, proporcionando la base libre (2,19 g). Una porción del sólido (1 g) se disolvió en ácido fórmico al 0,1% en agua y se cargó sobre un cartucho C18 SPE (50 g) y se lavó con ácido fórmico al 0,1% en agua. El producto se eluyó con acetonitrilo al 10%/ácido fórmico al 0,1% en agua. Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se eliminó en vacío. A continuación, el residuo se criodesecó a partir de agua, proporcionando el compuesto del epígrafe, 0,76 g.
- 10
- 15

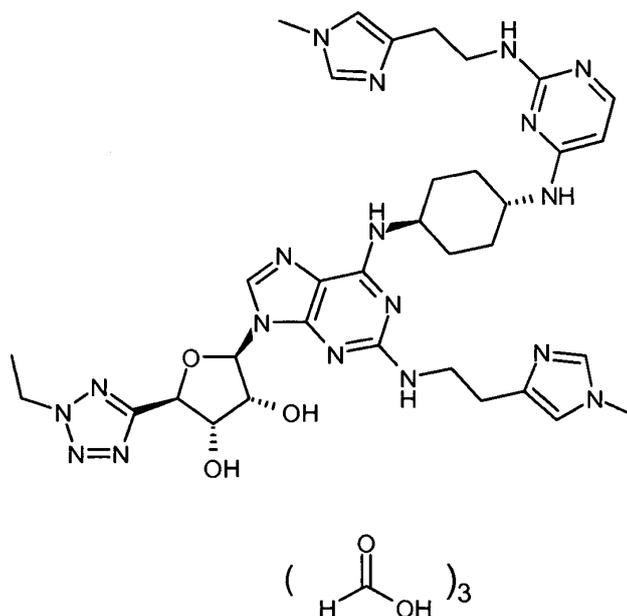
LC-MS: Rt 1,98 min, MH⁺ = 795.

RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 392K:

- 20 7,81δ (1H, s), 7,60δ (1H, s), 7,45δ (2H, s ancho), 6,84, 6,82δ (2H, 2 x s), 6,00δ (1H, d), 5,18δ (1H, d), 4,80δ (2H, m), 4,65δ (2H, q), 4,15δ (2H, m), 3,55δ (4H, t), 2,75δ (4H, 2 x t), 2,10δ (4H, d ancho), 1,60-1,40δ (7H, m + t).

Preparación alternativa del Ejemplo 4

- 25 Acido fórmico - (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-6-({trans-4-[[2-[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino)-1H-purin-6-il]amino]ciclohexil]amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol (3:1)



Se agitaron diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-2-cloro-6-({*trans*-4-[(2-cloro-4-pirimidinil)amino]ciclohexil}amino)-9*H*-purin-9-il]-5-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (Producto Intermedio 3) (1,53 g), [2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)etil]amina (5,7 g) y N,N-diisopropiletilamina (8 ml) con dimetilsulfóxido (10 ml) a 125°C bajo nitrógeno durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se lavó con terc-butil metil éter (2 x 100 ml). La mezcla se diluyó con agua (200 ml), precipitando un sólido pegajoso, el cual se trituroó y el agua se decantó. El sólido pegajoso/goma se disolvió en metanol y se evaporó en vacío. El residuo se dividió en dos lotes y se purificó mediante cromatografía de fase inversa usando el Companion XL. Cada sólido se disolvió en solución de agua/acetonitrilo/ácido fórmico (2,5 ml/0,5 ml/0,3 ml), se cargó sobre un cartucho de fase inversa (330 g) y se eluyó con un gradiente de 5 a 50% de acetonitriliorilo/0,1% de ácido fórmico en agua sobre 8 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas procedentes de ambos ensayos se combinaron y evaporaron en vacío. El residuo se recogió en agua y se criodesecó, proporcionando el compuesto del epígrafe, (1,08 g).

LC-MS: Rt 1,99 min, (M+2H)/2²⁺ 378.

RMN (DMSO-d₆ + D₂O, 392K):

15 7,80δ (1H, s), 7,58δ (1H, d), 7,40δ (1H, s), 6,78δ (2H, 2 x s), 5,95δ (1H, d), 5,80δ (1H, d), 5,15δ (1H, d), 4,78δ (2H, m), 4,60δ (2H, q), 4,05δ (1H, m), 3,70δ (1H, m), 3,50δ (6H, s), 3,45δ (4H, 2 x t), 2,70δ (4H, 2 x t), 2,00δ (4H, m), 1,45δ (3H, t), 1,40δ (4H, m).

Ejemplos biológicos

La actividad biológica de los compuestos puede confirmarse usando los ensayos siguientes o ensayos similares

Ejemplo biológico 1

Actividad agonista *in vitro* contra receptores de adenosina A₁, A_{2A}, y A_{2B} humanos

La potencia y selectividad agonista de los compuestos contra los receptores de adenosina humanos se determinó usando células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas con el gen para el receptor relevante. Estas células se usaron para medir la producción de cAMP en respuesta a la estimulación del compuesto.

25 El ensayo DiscoverX es un ensayo de complementación de enzima basado en células CHO que implica dos fragmentos de β-galactosidasa, la enzima aceptora (EA) y la enzima donante (ED). Después de la producción de cAMP, la EA se une a la ED, se produce la enzima activa y se forma un producto luminiscente después de la adición del sustrato. Para ambos procedimientos, se determinó el efecto de los compuestos de ensayo mediante sus efectos sobre los niveles basales de cAMP (A_{2A} y A_{2B}) o sobre cAMP potenciada por forskolina (A₁).

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

En ciertas realizaciones de la invención, pueden ser preferidos los compuestos que demuestran actividad en el receptor A_{2A} de al menos dos veces la de NECA. Al ensayarlos, los compuestos de los Ejemplos 1-9 se encontraron que cumplen con este criterio.

En otras realizaciones de la invención, pueden ser preferidos los compuestos que demuestran una selectividad 100 veces mayor para el receptor A_{2A} que para el receptor A_1 . Al ensayarlos, los compuestos de los Ejemplos 1-9 se encontraron que cumplen con este criterio.

5 En realizaciones adicionales de la invención, pueden ser preferidos los compuestos que demuestran una selectividad 100 veces mayor para el receptor A_{2A} que para el receptor A_{2B} . Al ensayarlos, los compuestos de los Ejemplos 4 y 6-9 se encontraron que cumplen con este criterio.

10 Igualmente, se usó un sistema de ensayo alternativo para los Ejemplos 2, 4 y 7, en los que, al igual que en el DiscoverX, la potencia y selectividad agonista de los compuestos contra los receptores de adenosina humanos se determinó usando células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas con el gen para el receptor relevante. Estas células se usaron para medir la producción de cAMP en respuesta a la estimulación del compuesto.

Se formó un trazador de cAMP mediante la interacción entre Biotina-cAMP y estreptavidina marcada con Europium-W8044 Chelate. A continuación, este trazador compete con cAMP celular por la unión a anticuerpos específicos de cAMP marcados con el colorante Alexa Fluor 647.

15 Los impulsos de luz a 340 nm excitan las moléculas del Europium Chelate del trazador de cAMP y, si el trazador está unido al anticuerpo, la energía emitida por el EU-Chelate es transferida a la molécula de Alexa Fluor sobre el anticuerpo. Esto da como resultado una emisión de luz procedente de la molécula de Alexa a 665 nm, la cual se mide.

20 En consecuencia, cuanto mayor sean los niveles de cAMP celular producida por la estimulación del receptor, menos trazador de cAMP puede unirse a los anticuerpos y la menor transferencia de energía es observada, lo que disminuirá, en consecuencia, la señal fluorescente.

Para los receptores acoplados a G_S tales como los receptores de adenosina A_{2A} y A_{2B} , la estimulación del agonista da como resultado un incremento en los niveles de cAMP y, en consecuencia, una disminución de la fluorescencia a 665 nm. La adición del antagonista tendrá el efecto inverso.

25 Para los receptores acoplados a G_I tales como el receptor de adenosina A_1 , la adición del agonista inhibe la producción de cAMP inducida por forskolina y, en consecuencia, conduce a un incremento de la fluorescencia a 665 nm. El antagonismo bloquea el efecto del agonista y, en consecuencia, incrementa el cAMP celular y disminuye la señal de fluorescencia.

30 En ciertas realizaciones de la invención, pueden ser preferidos los compuestos que demuestran actividad en el receptor A_{2A} de al menos dos veces la de NECA. Al ensayarlos, los compuestos de los Ejemplos 2, 4 y 7 se encontraron que cumplen con este criterio.

En otras realizaciones de la invención, pueden ser preferidos los compuestos que demuestran una selectividad 100 veces mayor para el receptor A_{2A} que para el receptor A_1 . Al ensayarlos, los compuestos de los Ejemplos 2, 4 y 7 se encontraron que cumplen con este criterio.

35 En realizaciones adicionales de la invención, pueden ser preferidos los compuestos que demuestran una selectividad 100 veces mayor para el receptor A_{2A} que para el receptor A_{2B} . Al ensayarlos, los compuestos de los Ejemplos 2, 4 y 7 se encontraron que cumplen con este criterio.

Ejemplo biológico 2

Unión de albúmina de suero humano (HSA)

Instrumento: Durante todo el ensayo se usaron instrumentos de HPLC Agilent HP1100.

40 *Columnas de HPLC:* La columna de HPLC de 50 x 3 mm Chromtech Immobilised HSA se adquirió de la Chromtech (Cheshire, UK).

45 *Fase móvil y detección:* La fase móvil A fue solución de acetato amónico 50 mM, pH7,4, en tanto que la fase móvil B fue 2-propanol (grado HPLC, Runcom, UK). La velocidad de flujo de la fase móvil fue de 1,8 ml/min. La temperatura de la columna se mantuvo a 30°C. El perfil del gradiente y el tiempo del ensayo fueron los mismos con cada columna, el gradiente lineal desde 0 hasta 30% de 2-propanol se aplicó desde 0 hasta 3 minutos. Desde los 3 hasta los 5 minutos, la composición de la fase móvil fue constante con 30% de 2-propanol y 70% de acetato amónico 50 mM. Desde los 5 minutos hasta los 5,2 minutos, la composición de la fase móvil se cambió a tampón de 100% de acetato amónico únicamente y se mantuvo igual hasta el final del ensayo. Cada separación se interrumpió después de 6 minutos. La temperatura de la columna se mantuvo a 30°C.

50 *Detección:* Los cromatogramas se registraron a 230 y 254 nm mediante un detector de absorción de UV de dispositivo de diodos a temperatura ambiente.

5 *Calibración de las columnas de proteína:* La comprobación del rendimiento de la columna y la calibración se había realizado antes del análisis de cada placa de 96 pocillos. Los compuestos usados para las calibraciones de las columnas se disolvieron por separado en una concentración 0,5 mg/ml en mezclas de soluciones de 50% de 2-propanol y 50% de acetato amónico, pH 7,4. El conjunto de compuestos de calibración, sus % de unión de proteína de plasma según la literatura y sus valores de conversión lineal (logK según literatura), así como los tiempos de retención típicos, sus valores logarítmicos, el log K obtenido a partir de la curva de calibración y los datos de % de unión, están listados en la Tabla 1.

10 Tabla 1. Conjunto de compuestos de calibración con sus datos cromatográficos según la literatura y medidos típicos obtenidos con la columna HSA. (Los datos según la literatura se obtuvieron a partir de la referencia de Valko K, Nunhuck S. Bevan C, Abraham MC, Reynolds DP, *J. Pharm. Soc.*, vol. 92, págs. 2236-2248, (2003)).

| Compuesto | % de PPB según literatura | tR | log tR | logK según literatura | logK medido | % de HSA medido |
|---------------|---------------------------|------|--------|-----------------------|-------------|-----------------|
| Warfarina2 | 98 | 3,42 | 0,53 | 1,51 | 1,433 | 97,4 |
| Nizatidina | 35 | 0,40 | -0,39 | -0,28 | -0,49 | 24,6 |
| Bromazepam | 60 | 1,16 | 0,06 | 0,17 | 0,45 | 74,7 |
| Carbamazepina | 75 | 1,35 | 0,13 | 0,46 | 0,59 | 80,5 |
| Budesónida | 88 | 1,6 | 0,20 | 0,83 | 0,75 | 85,6 |
| Piroxicam | 94,5 | 3,1 | 0,49 | 1,16 | 1,34 | 96,6 |
| Nicardipino | 95 | 2,7 | 0,43 | 1,20 | 1,22 | 95,0 |
| Ketoprofeno | 98,7 | 3,8 | 0,58 | 1,63 | 1,53 | 9,1 |
| Indometacina | 99 | 4,5 | 0,66 | 1,69 | 1,69 | 98,9 |
| Diclofenaco | 99,8 | 5,0 | 0,70 | 1,92 | 1,78 | 99,3 |

Los valores de % de PPB (unido en plasma) según literatura se convirtieron en valores de log K relacionados con la energía libre lineal (logaritmo de la constante de afinidad aparente) usando la ecuación siguiente:

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

15 En una realización de la invención, pueden ser preferidos los compuestos que demuestran una unión HSA mayor del 90%. Los compuestos de los Ejemplos 1-10 se encontraron que cumplen este criterio al ensayarlos.

Ejemplo biológico 3

Inhibición de neutrofilia

20 Se anestesiaron ligeramente (isofluorano en oxígeno) ratas y el vehículo o la sustancia de ensayo se administraron intratraquealmente usando una cánula colocada trans-oralmente (200 µl). Después de la administración intratraqueal, las ratas se devolvieron a sus jaulas y se dejaron libre acceso tanto a alimento como a agua. Treinta minutos después, las ratas se colocaron en una caja de Perspex y se expusieron a lipopolisacárido (LPS) en forma de aerosol (0,15 mg/ml, serotipo 0127:B8) durante 15 minutos (nebulizador Devilbiss) a una velocidad de flujo de 15 ml/min. Los animales se sacrificaron 4 horas después con pentobarbital (250 mg/kg i.p.). Los pulmones se lavaron usando 3 partes alícuotas (5 ml) de solución salina tamponada con fosfato (Sigma No. de catálogo P3813, pH 7,4) conteniendo heparina (10 unidades/ml); las células recuperadas se agruparon (el volumen de agrupación del fluido recubierto se registró) y se centrifugaron (1300 rpm durante 7 minutos). El sobrenadante se eliminó por aspiración y el gránulo de células se resuspendió en 1 ml de solución salina tamponada con fosfato. Las células totales se contaron (Sysmex Microcell Counter F-500, TOA Medical Electronics Ltd., Japón). Los frotis se hicieron diluyendo el fluido recuperado (aproximadamente 10⁶ células/ml) y agitando una parte alícuota (100 µl) en una centrifuga (Cytospin, Shandon, UK). Los frotis se secaron al aire, se fijaron una solución de metanol durante 10 segundos y se tiñeron con eosina tamponada (10 segundos) y azul de metileno/Azur 1 (5 segundos) (Speedy-Diff, Clin Tech Ltd., Essex, UK), con el fin de diferenciar los eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos. Se contaron un total de 300 células por frotis mediante microscopía de luz bajo inmersión en aceite (x1000).

En una realización de la invención, pueden ser preferidos los compuestos que demuestran inhibición de neutrofilia de (>50%). Al ensayarlos a una concentración de 100 ug/kg, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 6 y 7 se encontraron que cumplen este criterio. Los compuestos de los Ejemplos 5, 8, 9 y 10 no se ensayaron.

5 Los Ejemplos 2, 4 y 7 se volvieron a ensayar a 30 ug/kg usando un procedimiento similar al descrito anteriormente. De estos 3 compuestos, únicamente el Ejemplo 4 proporcionó una inhibición >50%.

Ejemplo biológico 4

Actividad agonista *in vitro* contra receptores de adenosina A₃ humanos

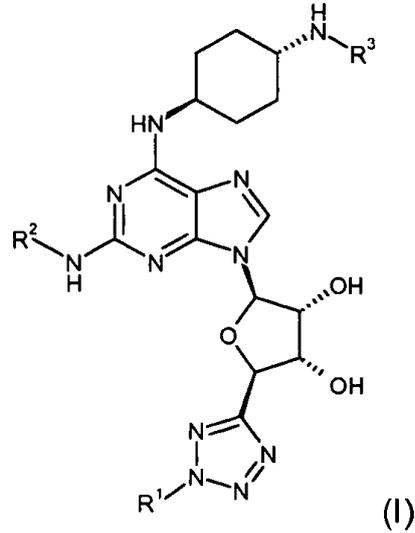
10 La potencia agonista de la adenosina A₃ de los compuestos se determinó usando células de ovario de hámster chino que expresan de manera estable el receptor de adenosina A₃ humano y la respuesta de cAMP del elemento SPAP (fosfatasa alcalina de placenta secretada). El incremento en el nivel cAMP en estas células causa un incremento en la transcripción del gen informador de SPAP, lo cual puede ser cuantificado mediante la adición de un sustrato de color para medir el producto coloreado. El receptor de adenosina A₃ está ligado a G_i, de manera que los niveles de cAMP han de ser potenciado por la forskolina en estas células. La activación del receptor de adenosina A₃ está determinada por la reducción de cAMP potenciada por forskolina, la cual se mide como una disminución en el producto coloreado. La actividad de la adenosina A₃ de los compuestos de ensayo se expresa como una relación con respecto del agonista del receptor de adenosina no selectivo, la N-etil carboxamida adenosina (NECA).

15 Los Ejemplos 2, 8, 9, y 10 fueron funcionalmente inactivos dentro del intervalo de concentración del ensayo. Los Ejemplos 1, 3, 6 y 7 fueron 100 veces más selectivos sobre el A_{2A}. Los Ejemplos 4 y 5 fueron 10 veces más selectivos sobre el A_{2A}.

20

REIVINDICACIONES

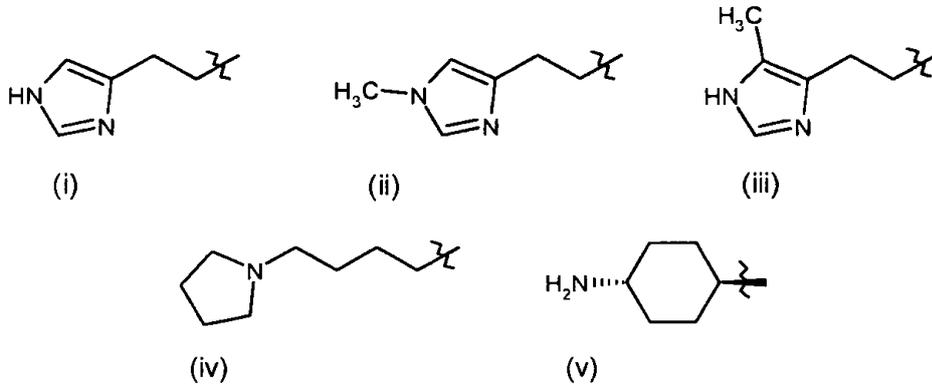
1. Un compuesto de fórmula (I):



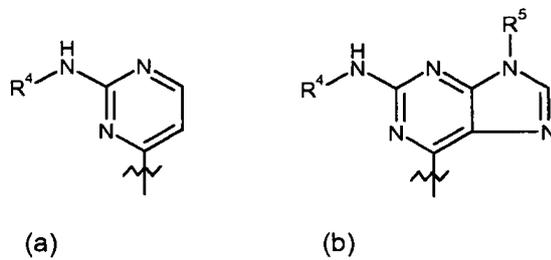
en el que:

5 R^1 representa metilo o etilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre la lista que consiste en:

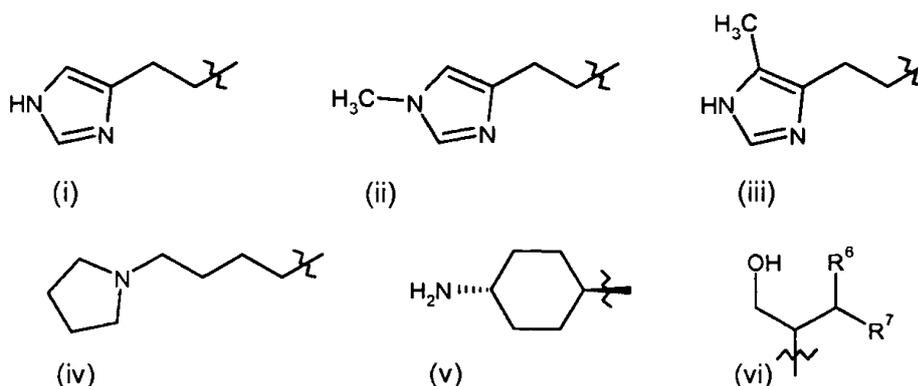


R^3 representa un grupo seleccionado entre la lista que consiste en:



10

en los que R^4 representa un grupo seleccionado entre la lista que consiste en:



R⁵ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alquilario de C₁₋₄, alquilheteroarilo de C₁₋₄ o hidroalquilo de C₁₋₄;
R⁶ y R⁷ independientemente representan hidrógeno, metilo o fenilo;

- 5 y sales y solvatos de los mismos.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ representa etilo.
3. Un compuesto de acuerdo o bien con la reivindicación 1 o bien con la reivindicación 2, en el que R² representa un grupo (i), (ii), (iii) o (iv).
4. Un compuesto de acuerdo o bien con la reivindicación 3, en el que R² representa un grupo (ii).
- 10 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R² representa un grupo (iv).
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R³ representa un grupo (a).
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R³ representa un grupo (b).
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁵ representa H.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R⁴ representa un grupo (i),
15 (ii), (iii), (iv) o (v).
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R⁴ representa un grupo (ii).
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R⁴ representa un grupo (iv).
12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es:

20 (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino)-1H-purin-6-il]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino)-1H-purin-6-il]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(5-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[2-(5-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino)-1H-purin-6-il]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;

25 (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino)-1H-purin-6-il]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-[(*trans*-4-aminociclohexil)amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino)-1H-purin-6-il]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;

30 (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(5-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[2-(5-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]ciclohexil}amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-4-pirimidinil)amino]ciclohexil)amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;

(2R,3R,4S,5R)-2-[(*trans*-4-aminociclohexil)amino]-6-({*trans*-4-[(2-[(*trans*-4-aminociclohexil)amino]-4-pirimidinil)amino]ciclohexil)amino)-9H-purin-9-il)-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)tetrahidro-3,4-furandiol;

5 o una sal o solvato de uno cualquiera de ellos.

13. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es:

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-1H-purin-6-il)amino]ciclohexil)amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;

10 (2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]-1H-purin-6-il)amino]ciclohexil)amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;

(2R,3S,4R,5R)-2-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-5-[2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-6-({*trans*-4-[(2-[[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]amino]-4-pirimidinil)amino]ciclohexil)amino)-9H-purin-9-il]tetrahidro-3,4-furandiol;

o una sal o solvato de uno cualquiera de ellos.

15 **14.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, el cual comprende además uno o más diluyentes o vehículos aceptables farmacéuticamente.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso como un medicamento.

16. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

20 **17.** Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades inflamatorias.