

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 457 316**

51 Int. Cl.:

**C07D 473/18** (2006.01)

**A61K 31/522** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2008 E 08718797 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 2132209**

54 Título: **Compuestos 8-oxo-adenina 9 sustituidos como moduladores del receptor similares a toll (TLR7)**

30 Prioridad:

**19.03.2007 US 895529 P**

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

**25.04.2014**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (50.0%)  
151 85 Södertälje, SE y  
DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.  
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**BONNERT, ROGER VICTOR;  
MCINALLY, THOMAS y  
THOM, STEPHEN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 457 316 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos 8-oxo-adenina 9 sustituidos como moduladores del receptor similares a toll (TLR7)

La presente invención se relaciona con derivados de adenina, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

5 El sistema inmune comprende la inmunidad innata y la inmunidad adquirida, ambas trabajan en cooperación para proteger al anfitrión de las infecciones microbianas. Se ha demostrado que la inmunidad innata puede reconocer las pautas moleculares asociadas del patógeno conservado a través de los receptores de similares a toll (TLRs) expresados sobre la superficie de las células inmunes. El reconocimiento de los patógenos invasores entonces dispara la producción de citoquinas (que incluyen el interferón alfa (IFN $\alpha$ )) y la suprarregulación de las moléculas coestimuladoras en fagocitos, lo que conduce a la modulación de la función de la célula T. Así, la inmunidad innata está estrechamente ligada a la inmunidad adquirida y puede influir en el desarrollo y la regulación de una respuesta adquirida.

10 Los TLR son una familia de receptores de transmembrana tipo I caracterizados por un dominio repetido rico en leucina (LRR) extracelular de terminal NH<sub>2</sub> y una cola intracelular terminal de COOH que contiene una región conservada llamada el dominio homólogo del receptor (TIR) de Toll/IL-1. El dominio extracelular contiene un número variable de LRR, los cuales se cree que están involucrados en la unión del ligando. Hasta ahora se han descrito once TLR en seres humanos y ratones. Difieren uno de otro en las especificidades del ligando, patrones de expresión, y en los genes objetivo que pueden inducir.

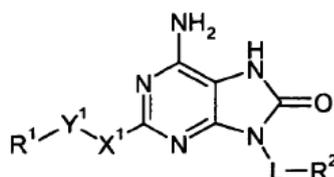
15 Se han desarrollado ligandos que actúan a través de los TLR (también conocidos como modificadores de la respuesta inmune (IRMS)), por ejemplo, derivados de imidazoquinolina descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 4689338 la cual incluye el producto Imiquimod para el tratamiento de verrugas genitales, y los derivados de adenina descritos en la WO 98/01448, WO 99/28321 y la WO 2007/034882.

20 La WO2005/092893 (EP1728793A1) divulga ciertos compuestos de 8-oxo-adenina 9 sustituidos, en la cual se establece que son útiles como inmunomoduladores y agentes terapéuticos o profilácticos para el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades virales y cánceres.

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

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

30 De acuerdo con la presente invención, por lo tanto se provee un compuesto de adenina representado por la Fórmula (I):



(I)

en donde

35 R<sup>1</sup> representa de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, o un arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en donde cualquier átomo de carbono disponible en cada grupo es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, amino, mono-o di-alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Y<sup>1</sup> representa un enlace sencillo o alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

40 X<sup>1</sup> representa un enlace sencillo o un átomo de oxígeno o de azufre, sulfinilo (SO), sulfonilo (SO<sub>2</sub>) o NR<sup>4</sup> donde R<sup>4</sup> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;

con la condición de que cuando R<sup>1</sup> es hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> o alcoxicarbonilo C<sub>2-C5</sub> y X<sup>1</sup> es oxígeno, Y<sup>1</sup> es diferente a un enlace sencillo;

L es un enlace o un grupo alquileo C<sub>1-6</sub> recto o ramificado, en donde hasta 3 átomos de carbono dentro del grupo alquileo puede ser sustituido por oxígeno, azufre, SO, SO<sub>2</sub>, carbonilo o NR<sup>5</sup>, en donde R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

R<sup>2</sup> es pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-1-óxido o tiomorfolina-1,1-dióxido;

con la condición de que cuando R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, Y<sup>1</sup> representa un grupo alquileo C<sub>4</sub> recto, X<sup>1</sup> representa un átomo de oxígeno y L representa un grupo alquileo C<sub>2</sub>, entonces R<sup>2</sup> no representa un grupo 2-piperidinilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el contexto de la presente especificación, a menos que se indique otra cosa, un grupo sustituyente alquilo o una unidad estructural alquilo en un grupo sustituyente, puede ser recto o ramificado. Por ejemplo, pueden contener de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-C6</sub>/unidades estructurales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo y n-hexilo. De la misma manera, un grupo alquileo/unidad estructural puede ser recto o ramificado. Ejemplos de grupos alquileo C<sub>1-C6</sub>/unidades estructurales incluyen metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, 1-, 2- o 3-metilpropileno y 1-, 2- o 3-etilpropileno. Un grupo alqueno o alquino es un grupo recto o ramificado insaturado, que contiene por ejemplo de 2 a 6 átomos de carbono.

Los grupos cicloalquilo o carbociclo son anillos que contienen, por ejemplo, de 3 a 8 átomos de carbono y son saturados.

Los grupos heterocíclicos son anillos que pueden ser saturados, parcialmente insaturados o insaturados, y contienen de 3 a 20 átomos, al menos uno y adecuadamente de 1 a 4 átomos son heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los anillos pueden ser sistemas de anillos monocíclicos, condensados, puenteados o heterocíclico bicíclico espiro. Anillos heterocíclicos monocíclicos contienen de aproximadamente 3 a 12 átomos de anillo, con de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y adecuadamente de 3 a 7 átomos miembros, en el anillo. Heterociclos bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos miembros, adecuadamente 7 a 12 átomos miembros, en el anillo. Heterociclos bicíclicos contienen de aproximadamente 7 a aproximadamente 17 átomos de anillo, adecuadamente de 7 a 12 átomos de anillo. Anillos heterocíclico bicíclicos pueden ser sistemas de anillos fusionados, espiro o puenteados.

Para evitar dudas, anillos que se describen como "parcialmente insaturados" pueden contener uno o más enlaces múltiples, pero no son de naturaleza aromática.

Ejemplos de grupos heterocíclicos que son saturados o parcialmente saturados incluyen éteres cíclicos (oxiranos) tales como óxido de etileno, tetrahydrofurano, dioxano, y éteres cíclicos sustituidos. Los heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahydrotriazina, tetrahydropirazolo, y similares. Heterociclos que contienen azufre típicos incluyen tetrahydrotiofeno, dihidro-1,3-ditio-2-ilo, y hexahidrotiepin-4-il. Otros heterociclos incluyen dihidro-oxathiol-4-il, tetrahydro-oxazolilo, tetrahydro-oxadiazolilo, tetrahydrodioxazolilo, tetrahydro-oxatiazolilo, hexahidrotiazinilo, tetrahydro-oxazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahydropirimidinilo, dioxolinilo, octahydrobenzofuranilo, octahydrobencimidazolilo, y octahydrobenzotiazolilo. Para heterociclos que contienen azufre, también se incluyen los heterociclos de azufre oxidado que contienen SO o grupos SO<sub>2</sub>. Ejemplos incluyen las formas sulfóxido y sulfona de tetrahydrotiofeno. Un valor adecuado para un grupo heterocíclico que lleva 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo.

Grupos heterocíclicos que son aromáticos en la naturaleza se denominan como grupos "heteroarilo". Estos grupos son anillos heterocíclicos aromáticos mono-, bi-, o policíclico que incorporan uno o más (por ejemplo 1-4) heteroátomos seleccionados de N, O, y S. El término heteroarilo incluye ambas especies monovalentes y divalentes especies. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, purinilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, pteridinilo, naftiridinilo, carbazolilo, fenazinilo, bencisoquinolinilo, piridopirazinilo, tieno [2,3-b]furanilo, 2H-furo [3,2-b]piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4] triazinilo. "Heteroarilo" también abarca sistemas de anillo en donde al menos un anillo es un anillo aromático que contiene 1 o más heteroátomos seleccionados de O, S y N y

uno o más de los otros anillos es un anillo no aromático, saturado o parcialmente insaturado que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido [2,3-b]pirazinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo.

Preferiblemente R<sup>1</sup> representa hidrógeno.

- 5 En una realización particular, Y<sup>1</sup> representa alquileo C<sub>1-6</sub> no sustituido tal como un alquileo C<sub>1-6</sub> recto, por ejemplo metilo, etilo, propilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo. En particular, R<sup>1</sup> es n-butilo.

Ejemplos particulares de grupos X<sup>1</sup> son oxígeno, azufre, o NR<sup>4</sup>, donde R<sup>4</sup> es como se definió anteriormente. Cuando X<sup>1</sup> es un grupo NR<sup>4</sup>, grupos R<sup>4</sup> adecuados incluyen hidrógeno o metilo, y, en particular hidrógeno.

En una realización adicional, X<sup>1</sup> representa oxígeno.

- 10 Cuando cualquiera de los átomos de carbono dentro del grupo L se sustituyen por oxígeno, azufre, SO, SO<sub>2</sub>, carbonilo o NR<sup>5</sup>, éstos se disponen adecuadamente en una posición intermedia en la cadena de alquileo de manera que los átomos terminales de L son carbono.

- 15 Cuando L contiene un grupo NR<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> es adecuadamente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> tal como hidrógeno o metilo. En una realización particular, hasta 2 átomos de carbono dentro del grupo alquileo de L pueden ser reemplazados por oxígeno, azufre, SO, SO<sub>2</sub>, carbonilo o NR<sup>5</sup>. En una realización particular adicional, no más de un átomo de carbono dentro de L se sustituye por oxígeno, azufre, SO, SO<sub>2</sub>, carbonilo o NR<sup>5</sup>.

En una realización particular, L es un enlace o un alquileo C<sub>1-6</sub> recto o ramificado, y en particular un alquileo de cadena recta como n-propileno.

- 20 En otra realización, L es una cadena de alquileo en donde dos átomos de carbono son reemplazados, uno por un grupo carbonilo y uno por un grupo NR<sup>5</sup>.

De manera adecuada, R<sup>2</sup> es un heterociclo que contiene nitrógeno saturado tal como pirrolidinilo o morfolina.

En una realización particular, el anillo R<sup>2</sup> está enlazado al grupo L a manera de un átomo de nitrógeno del anillo.

Ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

6-Amino-2-butoxi-9-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona; y

- 25 6-Amino-2-butoxi-9-{3-[metil-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-amino]-propil}-7,9-dihidro-purin-8-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención provee además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



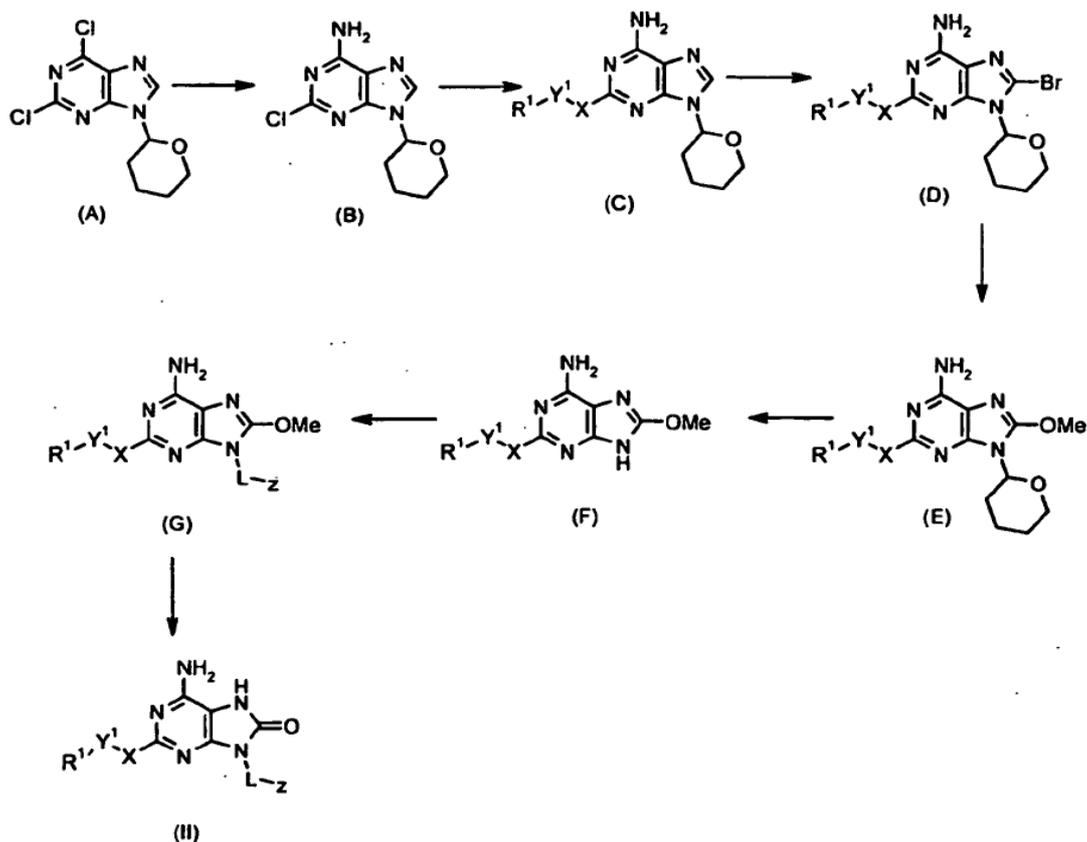
en donde X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup> y L son como se definen en la fórmula (I), y Z es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (III)



- 35 donde R<sup>2</sup> es como se define en relación con la fórmula (I), excepto que donde R<sup>2</sup> es un heterociclo sustituido o no sustituido saturado o insaturado de 4-8 miembros, que está enlazado al grupo H de la fórmula (III) a manera de un átomo de nitrógeno.

5 Grupos salientes adecuados Z son átomos de halógeno tales como bromo, o cloro, así como mesilato y tosilato. La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un solvente orgánico tal como dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida, por ejemplo, usando un exceso de la amina, preferiblemente de moderada a temperatura elevada, por ejemplo, a una temperatura en el rango de 0 a 150°C. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino (por ejemplo carbonato de sodio o carbonato de potasio).

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar como se ilustra en el siguiente esquema de reacción:



10 El compuesto de la fórmula (B) se prepara por reacción del compuesto de la fórmula (A) con amoniaco en un solvente orgánico tal como metanol, etanol, propanol, butanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diglime, acetonitrilo o una mezcla acuosa de uno cualquiera de los solventes precedentes. La reacción puede llevarse a cabo en un autoclave y a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 20 a 200° C.

15 Los compuestos de la fórmula (C) pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (B) con un alcohol en la presencia de una base tal como hidruro de sodio o t-butoxido de potasio y en un solvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diglime, *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, preferiblemente a temperatura elevada, por ejemplo a una temperatura en el rango de 20 a 150° C. Alternativamente un metal alcalino tal como sodio puede disolverse en un alcohol y después se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula (B), preferiblemente a temperatura elevada, por ejemplo a una temperatura en el rango de 20 a 150° C.

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

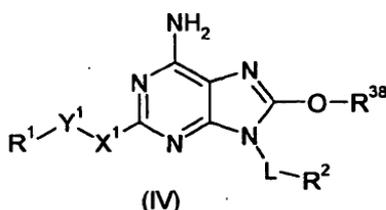
Los compuestos de la fórmula (E) se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (D) con metóxido de sodio en un solvente orgánico tal como metanol y a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 20 a 150°C.

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

5 Los compuestos de fórmula (G) se preparan haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (F) con un compuesto de fórmula Z-L-Z en donde L es como se definió en relación con la fórmula (I) y cada Z es un grupo saliente tal como un halógeno, mesilato o triflato. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente orgánico tal como *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo con una base presente, preferiblemente a temperatura ambiente (20°C). Se puede utilizar una base tal como un carbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato de sodio o carbonato de potasio; un carbonato de metal alcalinotérreo, por ejemplo, carbonato de calcio; un hidróxido de metal, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; un hidrogenado de metal, por ejemplo, hidruro de sodio, o un alcóxido de metal, por ejemplo, t-butóxido de potasio.

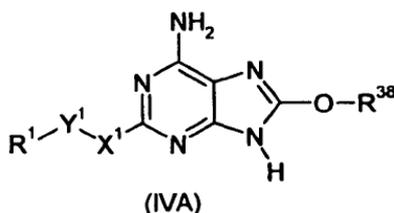
10 Los compuestos de fórmula (II) se pueden obtener por tratamiento de un compuesto de fórmula (G) con un ácido. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente orgánico tal como metanol utilizando un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



15 donde L, R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> son como se definen en relación con la fórmula (I) y R<sup>38</sup> es un grupo C<sub>1-4</sub> alquilo tal como metilo, con un ácido que es o bien un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente orgánico tal como metanol.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IVA)



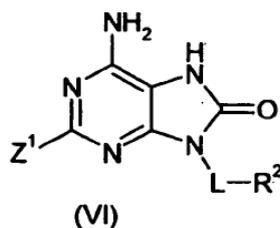
20 en donde L, R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> son como se definen en relación con la fórmula (I), y R<sup>38</sup> es como se define en relación con la fórmula (IV), con un compuesto de la fórmula (V)



25 en donde L y R<sup>2</sup> son como se definen en relación con la fórmula (I) y Z es un grupo saliente tal como un halógeno, mesilato o triflato. Las condiciones de reacción son similares a las descritas anteriormente para la reacción del compuesto de fórmula G para formar el compuesto de fórmula II anterior.

Los compuestos de fórmula (IVA) son análogos al compuesto G anterior y se pueden preparar utilizando métodos análogos.

30 En una realización alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI)

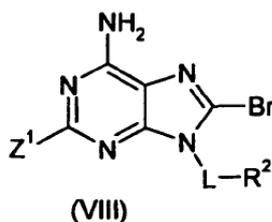


donde  $R^2$  y  $L$  son como se definen en relación con la fórmula (I) y  $Z^1$  es un grupo saliente tal como halógeno, en particular cloro, con un compuesto de fórmula (VII)



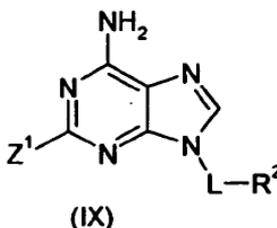
- 5 donde  $R^1$ ,  $Y^1$  y  $X^1$  son como se definen en relación con la fórmula (I). La reacción se lleva a cabo adecuadamente en presencia de una base, tal como un carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo o hidruro, tal como sodio o carbonato de potasio o hidruro o una base orgánica tal como trietilamina, en particular, donde  $X^1$  es un átomo de oxígeno o de azufre. La operación puede efectuarse en presencia de un solvente orgánico tal como un alcohol tal como propanol o butanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o diglima, a temperaturas elevadas, por ejemplo en el rango de 50-200°C.
- 10

Los compuestos de fórmula (VI) se preparan adecuadamente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)



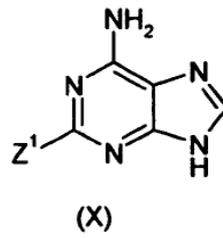
- 15 donde  $L$  y  $R^2$  son como se definen en relación con la fórmula (I) y  $Z^1$  es como se define en relación con la fórmula (VI) con un alcóxido de un metal tal como metóxido de sodio, seguido por tratamiento con un ácido. La reacción se efectúa adecuadamente en un solvente orgánico tal como dietil éter, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano a una temperatura en el rango de 0°C hasta el punto de ebullición del solvente.

Los compuestos de fórmula (VIII) pueden, a su vez ser preparados por bromación de un compuesto de fórmula (IX)



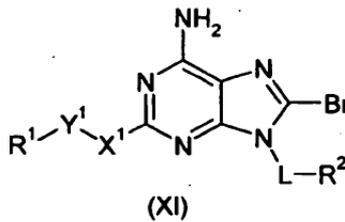
- 20 donde  $L$  y  $R^2$  son como se definen en relación con la fórmula (I) y  $Z^1$  es como se define en relación con la fórmula (VI) utilizando condiciones análogas a las descritas anteriormente en relación con la preparación del compuesto (D).

Los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar por acoplamiento de los compuestos de fórmula (X)



donde Z<sup>1</sup> es como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (V) como se definió anteriormente, utilizando condiciones ampliamente análogas a las descritas en relación con la reacción del compuesto (IV) y (V).

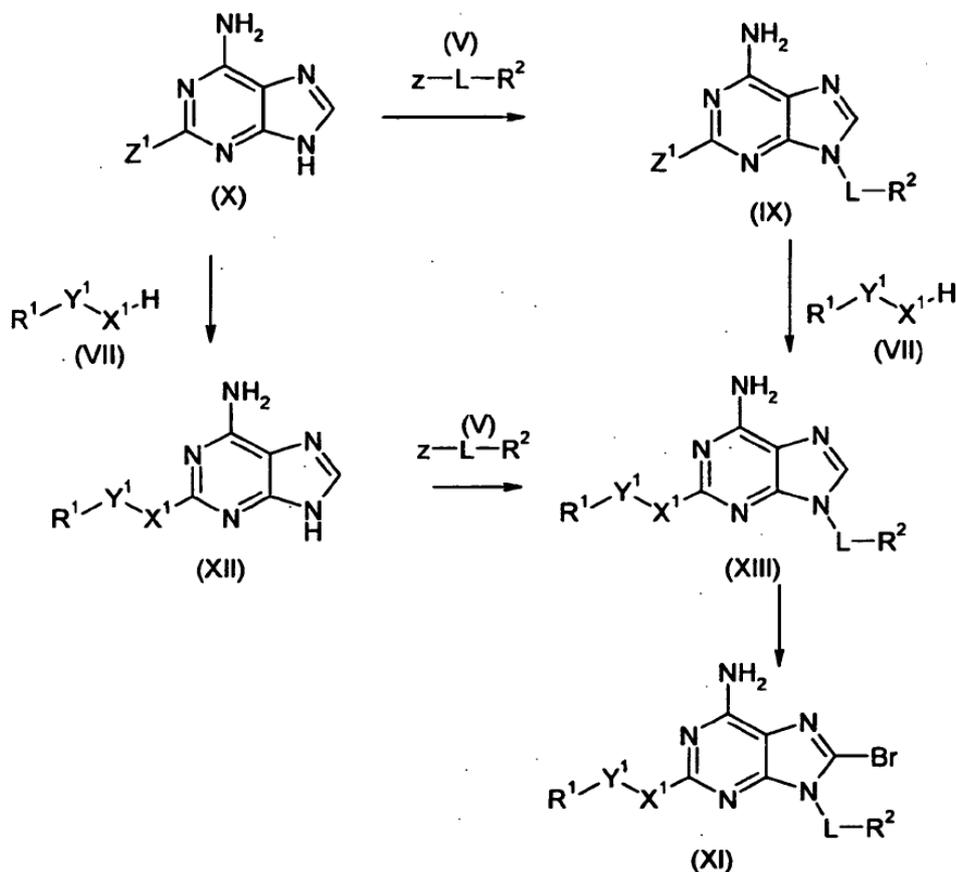
Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI)



5

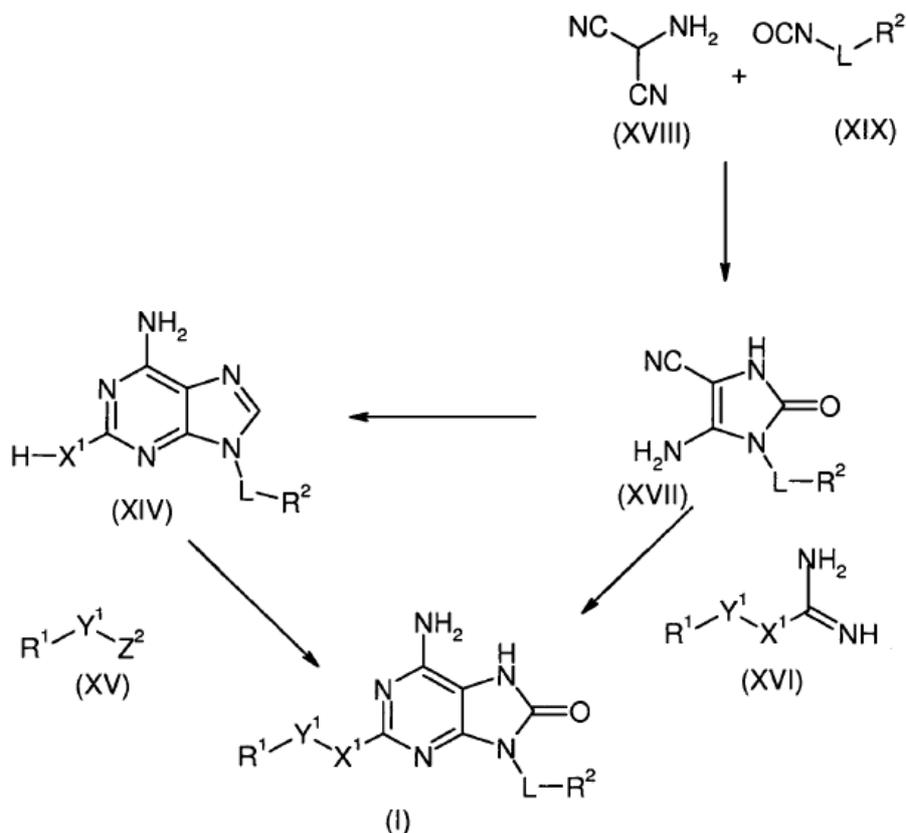
donde R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup>, L y R<sup>2</sup> son como se definieron anteriormente en relación con la fórmula (I) utilizando condiciones similares a las descritas anteriormente para la conversión de un compuesto de fórmula (VIII) en un compuesto de fórmula (VI).

10 Los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar utilizando por ejemplo un método delineado en el siguiente esquema:



Acoplamientos de los compuestos (V) y (VII) pueden llevarse a cabo utilizando condiciones similares a las descritas anteriormente en relación con las reacciones en las cuales estos reactivos toman parte.

En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el siguiente esquema general:



- 5 donde R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup>, L y R<sup>2</sup> son como se definen en relación con la fórmula (I) y Z<sup>2</sup> es un grupo saliente, tal como halógeno, por ejemplo cloro.

En este esquema, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (XV) en la presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, hidróxido o hidruro tal como sodio o carbonato de potasio, hidróxido o hidruro. La reacción se efectúa adecuadamente en un solvente orgánico tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo tetracloruro de carbono, cloroformo, etc., a una temperatura en el rango de 0°C hasta el punto de ebullición del solvente.

Los compuestos de fórmula (XIV) se preparan adecuadamente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) con un agente de ciclización apropiado. Por ejemplo, donde X<sup>1</sup> es amino, el agente de ciclización será guanidina, donde X<sup>1</sup> es hidroxilo, el agente de ciclización es urea y en donde X<sup>1</sup> es mercapto, el agente de ciclización es benzoiltiocianato. La reacción se puede efectuar en presencia de una base tal como las descritas anteriormente y un solvente orgánico tal como THF etc., a temperaturas convenientemente en el rango desde temperatura ambiente hasta aproximadamente el punto de ebullición del solvente.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (XVII) se pueden ciclizar directamente con compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar con un compuesto de fórmula (XVI). De nuevo la reacción se puede efectuar en la presencia de una base tal como carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, hidróxido o hidruro tal como sodio o carbonato de potasio, hidróxido o hidruro o una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina o un alcóxido de metal tal como metóxido de sodio. Los solventes orgánicos pueden ser empleados tal como tetrahidrofurano o un alquil alcohol tal como metanol o etanol. Se pueden utilizar temperaturas en el rango desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente.

Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIX). De nuevo la reacción se efectúa adecuadamente en presencia de una base tal como

carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, hidróxido o hidruro tal como sodio o carbonato de potasio, hidróxido o hidruro o una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina o un alcóxido de metal tal como metóxido de sodio. Los solventes orgánicos pueden ser empleados tal como tetrahidrofurano o un alquil alcohol tal como metanol o etanol. Se pueden utilizar temperaturas en el rango desde 0°C hasta el punto de ebullición del solvente.

- 5 Los compuestos de fórmula (V), (VII), (X) (XV), (XVI), (XVIII), (XIX) así como compuestos de la fórmula Z-L-Z descritos anteriormente son compuestos conocidos o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos por métodos convencionales, por ejemplo como se describe en WO2005092893.

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

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

- 15 Los compuestos de la fórmula (I) anterior se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferiblemente una sal de adición ácida tal como hidrocloreto, hidrobromuro, trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato, o p-toluensulfonato.

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

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

30 1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, que incluyen: asma, que incluyen asma bronquial, alérgico, intrínseco, extrínseco, inducido por el ejercicio, inducido por fármacos (que incluye inducido por aspirina y por las NSAID) y asma inducido por polvo, tanto intermitente y persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hiper-respuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, que incluye bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasias; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis de hipersensibilidad; fibrosis de pulmón, que incluye alveolitis fibrosa criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia antineoplásica, e infección crónica, que incluye tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva, que incluye el tratamiento de la tos crónica asociada con dolencias inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica, que incluye rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional, que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda, que incluye el resfriado común, e infección debida a virus sincitial respiratorio, influenza, coronavirus (que incluye SARS) y adenovirus;

45 2. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, lichen planus, lichen sclerosus et atrophica, piodermia gangrenosa, sarcoide de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolísis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosas como no infecciosas; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos, que incluyen erupciones fijas por fármacos;

50 3. ojos: blefaritis; conjuntivitis, que incluye conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; alteraciones autoinmunes, degenerativas o inflamatorias que afectan la retina; oftalmítis, que incluye oftalmítis simpática; sarcoidosis; infecciones, que incluyen víricas, fúngicas y bacterianas;

4. genitourinario: nefritis, que incluye nefritis intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis, que incluye cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo-vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);

5. rechazo a los aloinjertos: agudo y crónico después, por ejemplo, de un trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de una transfusión de sangre; o enfermedad crónica del injerto frente al huésped;

5 6. otros trastornos autoinmunes y trastornos alérgicos que incluyen artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, trombocitopenia púrpura idiopática, fascitis eosinófila, síndrome de hiper IgE, síndrome de antifosfolípido y síndrome de Sazary;

10 7. oncología: tratamiento de cánceres comunes, que incluyen tumores de próstata, seno, pulmón, ováricos, pancreáticos, de intestino y colon, estómago, piel y cerebro, y malignidades que afectan a la médula ósea (que incluyen las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como el linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin; que incluyen la prevención y el tratamiento de las enfermedades metastásicas y recurrencias de tumores, y síndromes paraneoplásticos; y,

15 8. enfermedades infecciosas: enfermedades por virus tales como verrugas genitales, verrugas comunes, verrugas plantares, hepatitis B, hepatitis C, virus del herpes simplex, molluscum contagiosum, viruela, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV), virus de la varicela zoster (VZV), rinovirus, adenovirus, coronavirus, influenza, para-influenza; enfermedades bacterianas tales como tuberculosis y mycobacterium avium, lepra; otras enfermedades infecciosas, tales como enfermedades fúngicas, clamidia, candida, aspergillus, meningitis criptocócica, neumocistis carni, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección de tripanosomas y leishmaniasis.

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

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

25 En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deberían ser considerados de acuerdo con lo anterior.

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

35 En particular, los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento del asma, COPD, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, VIH, HPV, infecciones bacterianas y dermatosis.

El tratamiento anticáncer definido aquí anteriormente se puede aplicar como una terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

40 (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásticos y combinación de los mismos, tales como los usados en la oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido e hidroxurea);  
45 antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas tales como la adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de vinca tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides tales como taxol y taxotere e inhibidores de poloquinasa); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

50 (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifén, fulvestran, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por

ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa tales como finasteride;

5 (iii) agentes anti-invasión (por ejemplo inhibidores de la familia de quinasa c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxyanilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloiquinazolina (AZD0530; la solicitud de Patente Internacional WO 01/94341) y N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658- 6661), y los inhibidores de metaloproteinasas como marimastat, inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa o anticuerpos contra Heparanasa);

10 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, dichos inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento y anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin<sup>TM</sup>], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbitux, C<sub>2</sub>25] y cualquier factor de crecimiento o anticuerpo del receptor del factor de crecimiento divulgados por Stem et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, págs. 11-29); tales inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de tirosina quinasa erbB2 tales como lapatinib, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivados de plaquetas tales como imatinib, inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo, inhibidores de la señalización Ras/Raf tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)), inhibidores de la señalización celular a través de quinasas MEK y/o AKT, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de c-kit, inhibidores de quinasa abl, inhibidores de quinasa receptora de IGF (factor de crecimiento similar a insulina); inhibidores de la aurora quinasa (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina tales como los inhibidores de CDK2 y/o CDK4;

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

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

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

40 (viii) metodologías de terapia genética, que incluyen por ejemplo metodologías para reemplazar genes aberrantes, tales como p53 anormal o BRCA1 o BRCA2 anormal, metodologías GDEPT (terapia con profármacos de enzimas dirigidos a genes), tales como las que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y metodologías para incrementar la tolerancia del paciente a quimioterapia o radioterapia, tales como terapia genética de resistencia a fármacos múltiples; y

45 (ix) metodologías de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo metodologías ex vivo e in vivo para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o el factor estimulante de colonias granulocitos - macrófago, metodologías para disminuir la energía de las células T, metodologías que utilizan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquina, metodologías que utilizan líneas celulares de tumores transfectados con citoquinas y metodologías que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos;

50 También se describe aquí un método para tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias o condición (por ejemplo, asma o COPD) que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define aquí anteriormente.

55 Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente la dosificación administrada, por supuesto, variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosificación diaria del compuesto de la invención, si es inhalada, puede estar en el rango de 0.05 microgramos por

kilogramo de peso corporal ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Alternativamente, si el compuesto es administrado por vía oral, entonces la dosificación diaria del compuesto de la invención puede estar en el rango de 0.01 microgramos por kilogramo de peso corporal ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal ( $\text{mg}/\text{kg}$ ).

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

10 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0.05 a 99% en peso (tanto por ciento en peso), más preferiblemente de 0.05 a 80% en peso, aún más preferiblemente de 0.10 a 70% en peso, e incluso más preferiblemente de 0.10 a 50% en peso, de ingrediente activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

- 15 La presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

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

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

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

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

- 45 Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas las cuales se rompen durante el proceso de inhalación. Este polvo de partículas esféricas puede rellenar el depósito de fármaco de un inhalador de multidosis, por ejemplo el conocido como el Turbuhaler<sup>®</sup> en el cual una unidad de dosificación mide la dosis deseada la cual es entonces inhalada por el paciente. Con este sistema el ingrediente activo, con o sin sustancia portadora, es suministrada al paciente.

- 50 Para administración oral el compuesto de la invención puede mezclarse con un adyuvante o un vehículo, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglomerante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilen glicol, una cera, parafina, y similares, y luego se comprimen en tabletas. Si se requieren tabletas recubiertas, los núcleos, preparados como se describió anteriormente, se pueden recubrir con una solución concentrada de azúcar que puede contener, por ejemplo, goma

arábiga, gelatina, talco y dióxido de titanio. Alternativamente, la tableta se puede recubrir con un polímero adecuado disuelto en un solvente orgánico fácilmente volátil.

5 Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda, el compuesto de la invención se puede mezclar con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilén glicol. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener gránulos del compuesto utilizando cualquiera de los excipientes para tabletas anteriormente mencionados. También pueden rellenarse cápsulas duras de gelatina con formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención.

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

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en conjunción con otros compuestos usados para el tratamiento de las condiciones anteriores.

15 Un compuesto de la invención puede ser utilizado en terapias de combinación en donde un compuesto de la invención o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención se administra concurrentemente o secuencialmente o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las condiciones listadas.

20 En particular, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias COPD, el asma y la rinitis alérgica, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) inhibidores tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo Remicade, moléculas CDP-870 y adalimumab) y moléculas de inmunoglobulina del receptor TNF (tales como Enbrel); inhibidores COX-1/COX-2 de la ciclo-oxigenasa no selectivos si se aplica tópicamente o sistémicamente (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina), inhibidores de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); glucocorticosteroides (tanto si se administra por vía tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intra-articular); metotrexato, lefunomida; hidroxiclo-roquina, d-penicilamina, auranofina u otras preparaciones de oro orales o parenterales.

30 Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-tert-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto piridinil-sustituido 2-cianonaftaleno, tal como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina tales como L-746,530; o un compuesto de indol o quinolina tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

40 Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con un antagonista de receptor para leucotrienos (LT B4, LTC4, LTD4, y LTE4) seleccionado del grupo que consiste de las fenotiazin-3-Is tales como L-651,392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con una fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantantina que incluye teofilina y aminofilina; un inhibidor de la isoenzima PDE selectiva que incluye un inhibidor de PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de la PDE5.

45 Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con un antagonista del receptor tipo 1 de histamina tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicados oralmente, por vía tópica o parenteral.

Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con un antagonista del receptor tipo 2 de histamina gastroprotectora.

50 Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con un antagonista del receptor tipo 4 de histamina.

Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista adrenorreceptor alfa-1/alfa-2, tales como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloreto de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, hidrocloreto de tetrahidrozolina, hidrocloreto de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o hidrocloreto de etilnorepinefrina.

- 5 Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con un agente anticolinérgico incluyendo antagonistas de los receptores muscarínicos (M1, M2, y M3) tales como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

- 10 Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con un agonista beta-adrenérgico (incluyendo los subtipos 1-4 del receptor beta) tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pirbuterol.

Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromilo de sodio.

Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con un compuesto mimético tipo I de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1).

- 15 Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetona de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

- 20 Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con un inhibidor de metaloproteasas de la matriz (MMPs), es decir, las estromelinas, las colagenasas, y las gelatinasas, así como agreganasa, especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelina-1 (MMP-3), estromelina-2 (MMP-10), y estromelina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12.

- 25 Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con moduladores de la función de receptores de quimioquinas tales como antagonistas de CCR<sup>1</sup>, CCR<sup>2</sup>, CCR<sup>2A</sup>, CCR<sup>2B</sup>, CCR3, CCR<sup>4</sup>, CCR<sup>5</sup>, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR<sup>10</sup> y CCR<sup>11</sup> (para la CC familia); CXCR<sup>1</sup>, CXCR<sup>2</sup>, CXCR3, CXCR<sup>4</sup> y CXCR<sup>5</sup> (para la familia C-X-C) y CX3CR<sup>1</sup> para la familia C-X3-C.

Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con una citoquina o modulador de la función de citoquina, que incluye alfa-, beta-, y gamma-interferón; interleucinas (IL) que incluyen IL1 a 15, y antagonistas o inhibidores de interleucina, incluyendo agentes que actúan en vías de señalización de citoquinas.

- 30 Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo de modulación de la función de Ig tal como anti-IgE (omalizumab).

Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con otro agente anti-inflamatorio sistémico o aplicado tópicamente, tal como talidomida o un derivado del mismo, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

- 35 Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con un agente antibacterial tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglucósido inhalado; un agente antiviral que incluye aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; un inhibidor de la transcriptasa reversa de nucleósidos tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina, o un inhibidor de la transcriptasa reversa tal como nevirapina o efavirenz.

- 40 Un compuesto de la invención también se puede utilizar en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo agentes adecuados incluyen:

- 45 (i) un fármaco antineoplásico/antiproliferativo o una combinación de los mismos, como se utilizan en oncología médica, tales como un agente de alquilación (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo, un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomomicina o mitramicina); un agente antimetabólico (por ejemplo un alcaloide de vinca tales como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilotoxina tal como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán o una camptotecina);

- (ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador del descenso de receptor de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa tales como finasteride;
- (iii) un agente que inhibe la invasión de células de cáncer (por ejemplo, un inhibidor de la metaloproteinasas como marimastat o un inhibidor de la función del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa);
- (iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo el trastuzumab anticuerpo anti-ErbB2, o el cetuximab anticuerpo anti-erbB1 [C<sub>225</sub>]), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina quinasa o un inhibidor de la serina /treonina de quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- (v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial antivascolar bevacizumab, un compuesto divulgado en la WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que trabaja por otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función av $\beta$ 3 integrina o una angiostatina);
- (vi) un agente de deterioro vascular tales como combretastatina A4, o un compuesto divulgado en la WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;
- (vii) un agente utilizado en terapia antisentido, por ejemplo uno dirigido a uno de los objetivos listados anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- (viii) un agente utilizado en una metodología de terapia genética, por ejemplo metodologías para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, metodologías GDEPT (terapia con profármacos de enzimas dirigidas a genes) tales como los que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y metodologías para incrementar la tolerancia del paciente a quimioterapia o radioterapia tales como terapia genética de resistencia a fármacos múltiples; o (ix) un agente utilizado en una metodología de inmunoterapia, por ejemplo metodologías ex-vivo e in-vivo para incrementar la inmunogenicidad de tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o el factor estimulante de colonias de granulocitos - macrófago, metodologías para disminuir la energía de células T, metodologías que utilizan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, metodologías que utilizan líneas celulares de tumores transfectados con citoquinas y metodologías que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos.

La presente invención se explicará adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

#### Parte experimental

- A menos que se indique lo contrario soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio. RPHPLC significa HPLC preparativa de fase reversa utilizando columnas de Waters Symmetry C<sub>8</sub>, Xterra, o Phenomenex Gemini usando acetonitrilo y ya sea acetato de amonio acuoso, amoniaco, ácido fórmico o ácido trifluoroacético como regulador cuando sea apropiado. La cromatografía de columna se llevó a cabo sobre sílica gel. El tratamiento con SCX significa que la mezcla se absorbió sobre SCX y se eluyó con un solvente apropiado tal como metanol o acetonitrilo entonces el producto de base libre se eluyó con amoniaco acuoso/metanol.

La presente invención se explicará adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

- Se usan las siguientes abreviaturas;

EtOAc acetato de etilo

DCM diclorometano

NMP *N*-metilpirrolidina

NBS *N*-bromosuccinamida

DMF *N,N*-dimetilformamida

DMSO dimetilsulfóxido

THF tetrahidrofurano

5 TFA ácido trifluoroacético

mcpba ácido 3-cloroperoxibenzoico (Aldrich 77% máximo)

rt temperatura ambiente

h horas

min minutos

10 M molar

MS espectrometría de masas

APCI ionización química a presión atmosférica

NMR resonancia magnética nuclear

HCl ácido clorhídrico

15 BOC butoxicarbonilo terciario

HOBt 1-hidroxibenzotriazol

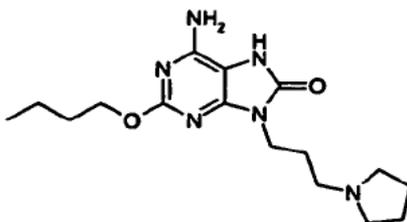
EDC clorhidrato de 1-(3-dimetilamino propil)-3-etilcarbodiimida

HATU *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfonato

20 A menos que se indique lo contrario las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio. RPHPLC significa cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento de fase reversa utilizando columnas de Waters Symmetry C8, Xterra o Phenomenex Gemini usando acetonitrilo y cuando sea apropiado bien sea acetato amónico acuoso, amoniaco, ácido fórmico o ácido trifluoroacético como regulador. La cromatografía de columna se llevó a cabo sobre sílica gel.

### Ejemplo 1

25 6-Amino-2-butoxi-9-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona



(i) 2-Cloro-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)- 9*H*-purin-6-amina

30 Se disolvió 2,6-Dicloro-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)- 9*H*-purina (55g) en amoniaco acuoso 7*N* en MeOH (500ml) y se calentó a 100°C en un matraz sellado durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dejó durante la noche. La filtración proporcionó el compuesto del subtítulo. Rendimiento 40 g.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.02 (1H, s), 5.94 (2H, brs), 5.71 (1H, dd), 4.15 - 4.22 (1H, m), 3.75 - 3.82 (1H, m), 1.27 - 2.12 (6H, m).

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

5 El producto de la etapa (i) (40 g) se disolvió en butóxido de potasio en butanol al 19% (p/p) (250 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 6 horas. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con dietil éter. La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó y se concentró *in vacuo*. El compuesto del subtítulo se cristalizó desde dietil éter/isohehexano (1/1, 300 ml) y obtenido por filtración. Rendimiento 19 g.

10  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.87 (1H, s), 5.56 - 5.68 (3H, m), 4.31 - 4.35 (2H, t), 4.14 - 4.17 (1 H, m), 3.76 - 3.80 (1H, m), 1.49 - 2.08 (10H, m), 0.98 (3H, t).

(iii) 8-Bromo-2-butoxi-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il) 9H-purin-6-amina

15 El producto de la etapa (ii) (30 g) se disolvió en diclorometano seco (200 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente mientras que se agregó NBS (27 g) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó sulfato de sodio al 20% (p/v) (200 ml) y la fase acuosa separada se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera. Después de la concentración *in vacuo*, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó. La solución se filtró a través de sílica gel y se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con dietil éter e isohehexano (1/1, 200 ml) y después se filtró para dar el compuesto del subtítulo (26 g). El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/isohehexano) para dar unos 2.5 g de producto adicional. Los sólidos se combinaron para dar el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo. Rendimiento 28.5 g. Punto de fusión 148-50 ° C

20

$^1\text{H}$  RMN  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 5.59-5.64 (3H, m), 4.32 (2H, m), 4.17 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.13 (1H, d), 1.48 - 1.83 (8H, m), 0.98 (3H, t).

(iv) 2-Butoxy-8-methoxy-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl) 9H-purin-6-amine

25 Se agregó sodio (3.7 g) a MeOH absoluto (400 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se agregó el producto de la etapa (iii) (28.5 g) y la mezcla se agitó a 65°C durante 9 horas. La mezcla se concentró *in vacuo* y se agregó agua 500 ml. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó. El compuesto del subtítulo se obtuvo después de la cristalización desde dietil éter. Rendimiento 14.2 g.

30  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 5.51(1H, dd), 5.28 (2H, brs), 4.29 (2H, t), 4.11 - 4.14 (4H, m), 3.70 (1H, m), 2.76 - 2.80 (1H, m), 2.05 (1H, d), 1.47 - 1.81 (8H, m), 0.97 (3H, t).

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

El producto de la etapa (iv) (24 g) se disolvió en MeOH absoluto (300 ml) y se agregaron 30 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y se concentró *in vacuo*. El compuesto del subtítulo se obtuvo como un sólido cristalino blanco después de la trituración con MeOH/acetato de etilo. Rendimiento 21 g.

35  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 4.48 (2H, t), 4.15 (3H, s), 1.80 (2H, quinteto), 1.50 (2H, sexteto), 0.99 (3H, t).

(vi) 9-(3-Cloropropil)-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina

40 El producto de la etapa (v) (50 g) se agregó en porciones durante 10 minutos a una mezcla agitada rápidamente de carbonato de potasio (60 g) y 1-bromo-3-cloropropano (21 ml) en DMF (400 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y se secaron. El producto crudo se recrystalizó desde acetónitrilo. Rendimiento 29.83 g.

MS: ESI (+ve): 314

(vii) 6-Amino-9-(3-cloropropil)-2-butoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

45 El producto de la etapa (vi) (29,8 g) se disolvió en MeOH (60 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se enfrió a 0°C y se neutralizó con solución de amoníaco acuosa al 3.5%. El sólido se filtró, se lavó con agua y después MeOH y se secó. Rendimiento 27.2 g.

$^1\text{H}$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) 9.88 (1H, s), 6.41 (2H, s), 4.15 (2H, t), 3.80 (2H, t), 3.65 (2H, t), 2.14-2.07 (2H, m), 1.68-1.61 (2H, m), 1.43 - 1.34 (2H, m), 0.92 (3H, t).

(viii) 6-Amino-2-butoxi-9-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

- 5 El producto de la etapa (vii) (0.15 g) se disolvió en DMSO (2 ml) y se agregó pirrolidina (0.18 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un disco de filtro y se purificó por RP- HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0.044 g).

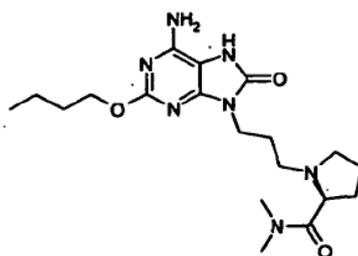
$^1\text{H}$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) 9.83 (1H, s), 6.37 (2H, s), 4.15 (2H, t), 3.71 (2H, t), 2.41 - 2.30 (6H, m), 1.84 - 1.73 (2H, m), 1.69 - 1.58 (6H, m), 1.43 = 1.32 (2H, m), 0.92 (3H, t)

MS:ESI (+ve): 335

- 10 Los Ejemplos 2-4 son ejemplos de referencia y se hicieron por el mismo método como el Ejemplo 1 usando la amina apropiada:

### Ejemplo 2

1-(3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil)-N,N-dimetil-L-prolinamida

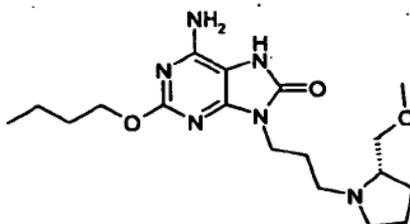


- 15  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) 9.82 (1H, s), 6.38 (2H, s), 4.14 (2H, t), 3.82 - 3.68 (1H, m), 3.68 - 3.54 (1H, m), 3.48 - 3.35 (1H, m), 3.10 - 2.97 (4H, m), 2.77 (3H, s), 2.35 - 2.21 (4H, m), 2.04 - 1.91 (2H, m), 1.80 - 1.58 (5H, m), 1.45 - 1.31 (2H, m), 0.92 (3H, t)

MS:APCI (+ve): 406

### Ejemplo 3

- 20 6-Amino-2-butoxi-9-{3-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]propil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

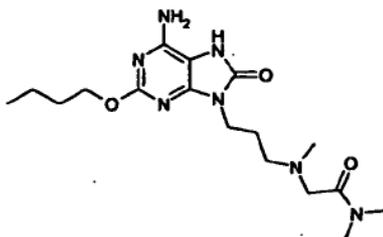


$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) 9.81 (1H, s), 6.37 (2H, s), 4.15 (2H, t), 3.77 - 3.57 (2H, m), 3.30-3.23 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.11 - 2.98 (2H, m), 2.86 - 2.74 (1H, m), 2.48 - 2.41 (1H, m), 2.30 - 2.18. (1H, m), 2.09 - 1.97 (1H, m), 1.84 - 1.72 (3H, m), 1.69 - 1.55 (4H, m), 1.47 - 1.33 (3H, m), 0.92 (3H, t).

- 25 MS:APCI (+ve): 379

### Ejemplo 4

N2-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]-N1,N1,N2-trimetilglicinamida

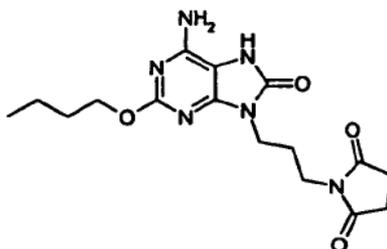


<sup>1</sup>H RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.83 (1H, s), 6.38 (2H, s), 4.14 (2H, t), 3.68 (2H, t), 3.13 (2H, s), 3.00 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.39 (2H, t), 2.18 (3H, s), 1.82 - 1.72 (2H, m), 1.69 - 1.58 (2H, m), 1.44 - 1.33 (2H, m), 0.91 (3H, t)

MS:APCI (+ve): 380

### 5 Ejemplo de referencia 5

1-[3-(6-Amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]pirrolidin-2,5-diona



10 El producto del ejemplo 1 etapa (vii) (0.15 g) se disolvió en DMSO (2 ml) y se agregó succinimida (0,25 g) y carbonato de potasio (0,07 g). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un disco de filtro y se purificó a través de RP-HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0.065 g)

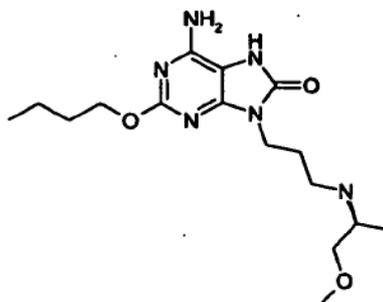
<sup>1</sup>H RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 6.41 (2H, s), 4.14 (2H, t), 3.66 (2H, t), 3.40 - 3.33 (2H, m), 2.58 (4H, s), 1.93 - 1.82 (2H, m), 1.69 - 1.58 (2H, m), 1.44 - 1.34 (2H, m), 0.92 (3H, t)

MS:ESI (+ve): 363

15 Ejemplos 6 y 7 se hicieron por el mismo método como el Ejemplo 5 usando la amina apropiada:

### Ejemplo de referencia 6

6-Amino-2-butoxi-9-(3-(((1S)-2-metoxi-1-metiletil]amino)propil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

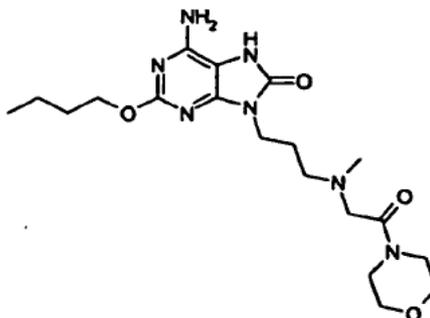


20 <sup>1</sup>H RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 6.40 (2H, s), 4.15 (2H, t), 3.70 (2H, t), 3.31 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.19 - 3.04 (2H, m), 2.74 - 2.62 (1H, m), 1.79 - 1.56 (4H, m), 1.45 - 1.31 (2H, m), 0.96-0.82 (6H, m)

MS:ESI (+ve): 353

**Ejemplo 7**

6-Amino-2-butoxi-9-{3-[metil-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-amino]-propil}-7,9-dihidro-purin-8-ona



- 5  $^1\text{H NMR } \delta(\text{DMSO-}d_6)$  9.83 (1H, s), 6.38 (2H, s), 4.14 (2H, t), 3.73 - 3.60 (2H, m), 3.60-3.47 (5H, m), 3.45 - 3.37 (2H, m), 3.12 (2H, d), 2.41 - 2.24 (3H, m), 2.17 (3H, s), 1.84 - 1.72 (2H, m), 1.69 - 1.56 (2H, m), 1.44 - 1.32 (2H, m), 0.91 (3H, t)

MS:ESI (+ve): 422

**Ejemplo 8**

- 10 Ensayo biológico

Ensayo de TLR7 humano

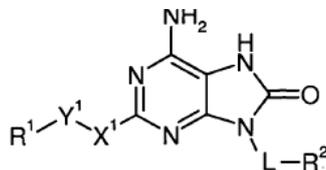
- Se expresó de forma estable el TLR7 humano recombinante en una línea celular HEK293 ya estable que expresa el plásmido informador pNiFty2-SEAP; la integración del gen informador se mantuvo por selección con el antibiótico zeocina. La secuencia de variante más común del TLR7 humano (representado por la secuencia EMBL AF240467) se clonó en el vector de expresión de células de mamíferos pUNO y se transfectó en esta línea celular informadora. Se seleccionaron los transfectantes con expresión estable usando el antibiótico blasticidina. En esta línea celular informadora, la expresión de fosfatasa alcalina secretada (SEAP) es controlada por un promotor compuesto NFkB/ELAM-1 que comprende cinco lugares NFkB combinados con el promotor ELAM-1 proximal. La señalización de TLR conduce a la translocación de NFkB y la activación del promotor resulta en la expresión del gen SEAP. La activación específica de TLR7 se fue establecida determinando el nivel de SEAP producido después de la incubación durante la noche de las células a 37°C con el compuesto estándar en la presencia de dimetilsulfóxido al 0.1% (v/v) (DMSO). La inducción dependiente de la concentración de la producción de SEAP por los compuestos fue expresada como la concentración del compuesto que produjo la mitad del nivel máximo de inducción SEAP para ese compuesto ( $pCE_{50}$ ).

Compuesto del Ejemplo:	1	$pEC_{50}$ 6.4
	2	$pEC_{50}$ 5.5
	3	$pEC_{50}$ 5.6
	4	$pEC_{50}$ 6.6

25

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de adenina representado por la Fórmula (I)

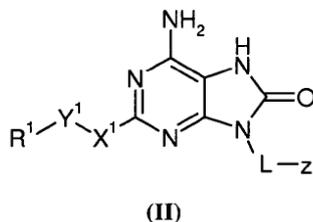


(I)

en donde

- 5  $R^1$  representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$ , alcoxicarbonilo  $C_2-C_5$ , o un arilo  $C_6-C_{10}$ , heteroarilo  $C_5-C_{10}$  o grupo cicloalquilo  $C_3-C_8$ , en donde cualquier átomo de carbono disponible en cada grupo es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionado independientemente
- de halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , haloalcoxi  $C_1-C_6$ , alcoxicarbonilo  $C_2-C_5$ , amino, mono-o di-alquilamino  $C_1-C_6$ ;
- 10  $Y^1$  representa un enlace sencillo o alquileo  $C_1-C_6$ ;
- $X^1$  representa un enlace sencillo o un átomo de oxígeno o de azufre, sulfinilo, sulfonilo o  $NR^4$  donde  $R^4$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;
- con la condición de que cuando  $R^1$  es hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$  o alcoxicarbonilo  $C_2-C_5$  y  $X^1$  es oxígeno,  $Y^1$  es diferente a un enlace sencillo;
- 15 L es un enlace o un grupo alquileo  $C_{1-6}$  recto o ramificado, en donde hasta 3 átomos de carbono dentro del grupo alquileo puede ser sustituido por oxígeno, azufre, SO,  $SO_2$ , carbonilo o  $NR^5$ , en donde  $R^5$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ; y
- $R^2$  es pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-1-óxido o tiomorfolina-1, 1-dióxido; con la condición de que cuando  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno,  $Y^1$  representa un grupo alquileo  $C_4$  recto,  $X^1$  representa un átomo de oxígeno y L representa un grupo alquileo  $C_2$ , entonces  $R^2$  no representa un grupo 2-piperidinilo;
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $Y^1$  es alquileo  $C_{1-6}$  no sustituido y  $R^1$  es hidrógeno.
3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde  $X^1$  es oxígeno.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde L es un grupo alquileo  $C_{1-6}$  en donde hasta 2 átomos de carbono dentro del grupo alquileo de L pueden ser reemplazados por oxígeno, azufre, SO,  $SO_2$ , carbonilo o  $NR^5$ , donde  $R^5$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ .
- 25 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde L es un enlace o un alquileo  $C_{1-6}$  recto o ramificado.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde L es un alquileo  $C_{1-6}$  de cadena recta.
- 30 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde  $R^1$  es hidrógeno.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde  $R^2$  está enlazado al grupo L a manera de un átomo de nitrógeno del anillo.
9. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1 la cual comprende bien sea:
- 35

(a) haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (II):

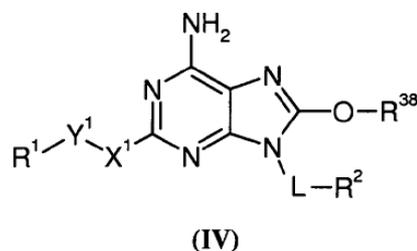


en donde Y<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup> y L son como se define en la Fórmula (I), y Z es un grupo saliente, con un compuesto de Fórmula (III):

5  $H-R^2$  (III)

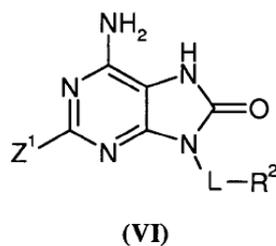
donde R<sup>2</sup> es como se define en la Fórmula (I), o

(b) haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (IV):

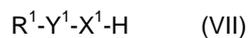


donde L, R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> son tal como se define en la Fórmula (I) y R<sup>38</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, con un ácido; o

10 (c) haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (VI):

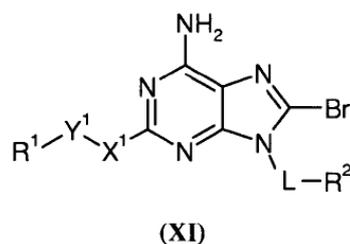


donde R<sup>2</sup> y L son como se define en la Fórmula (I) y Z<sup>1</sup> es un grupo saliente, con un compuesto de la Fórmula (VII):



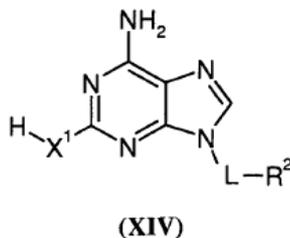
donde R<sup>1</sup>, Y<sup>1</sup> y X<sup>1</sup> son como se define en la Fórmula (I), o

15 (d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI):

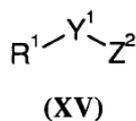


donde  $R^1$ ,  $X^1$ ,  $Y^1$ ,  $L$  y  $R^2$  son como se define en la Fórmula (I) con un alcóxido de un metal, seguido por tratamiento con un ácido; o

(e) haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XIV):

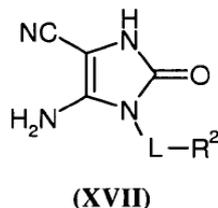


5 donde  $X^1$ ,  $L$  y  $R^2$  son como se define en la Fórmula (I), con un compuesto de la Fórmula (XV):

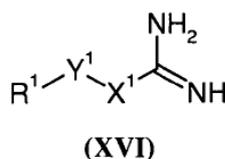


donde  $R^1$  e  $Y^1$  son como se define en la Fórmula (I) y  $Z^2$  es un grupo saliente; o

(f) haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (XVII):



10 donde  $L$  y  $R^2$  son como se define en la Fórmula (I), con un compuesto de la Fórmula (XVI):



donde  $R^1$ ,  $X^1$  e  $Y^1$  son como se define en la Fórmula (I);

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

- convertir el compuesto de Fórmula (I) obtenido en un compuesto adicional de la Fórmula (I)

15 • eliminar de cualquiera de los grupos protectores

- formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un adyuvante farmacéuticamente aceptable, diluyente o vehículo.

20 11. Un compuesto de la Fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia.

12. Un compuesto de la Fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedades o alérgicas o virales o cánceres o para su uso en el tratamiento de asma, COPD, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, VIH, VPH, infecciones bacterianas y dermatosis.
- 5 13. Un compuesto de la Fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias.
- 10 14. Un compuesto de la Fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias de acuerdo con la reivindicación 13, donde la enfermedad es COPD.
15. Un compuesto de la Fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias de acuerdo con la reivindicación 13, donde la enfermedad es asma.