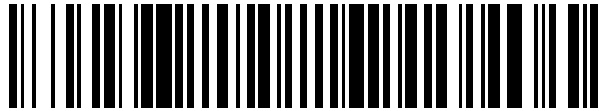


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 023**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 39/39 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2013 PCT/US2013/070469**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014 WO14081643**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2013 E 13856110 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2922547**

54 Título: **Compuestos novedosos**

30 Prioridad:
20.11.2012 US 201261728380 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.07.2017

73 Titular/es:
**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
2711 Centerville Road Suite 400 Wilmington
New Castle, DE 19808, US**

72 Inventor/es:
**COE, DIANE MARY y
SMITH, STEPHEN ALLAN**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 625 023 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 novedosos

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos, procedimientos para su preparación, composiciones que los contienen, a su uso en el tratamiento de diversos trastornos, en particular enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo, rinitis alérgica y asma, enfermedades infecciosas y cáncer, y como adyuvantes de vacuna.

Antecedentes de la invención

10 Los vertebrados están constantemente amenazados por la invasión de microorganismos y han desarrollado mecanismos de defensa inmunológica para eliminar patógenos infecciosos. En los mamíferos, este sistema inmune comprende dos ramas: la inmunidad innata y la inmunidad adquirida. La primera línea de defensa del huésped es el sistema inmune innato, que es mediado por los macrófagos y las células dendríticas. La inmunidad adquirida implica la eliminación de patógenos en las últimas etapas de la infección y permite también la generación de memoria inmunológica. La inmunidad adquirida es altamente específica, debido al enorme repertorio de linfocitos con receptores específicos de antígenos que han experimentado reordenación génica.

15 Los mecanismos que provocan la inducción de interferones y otras citoquinas que actúan sobre las células para inducir una serie de efectos son centrales para la generación de una respuesta inmune innata efectiva en los mamíferos. En el ser humano, los interferones de tipo I son una familia de proteínas relacionadas codificadas por genes en el cromosoma 9 y que codifican al menos 13 isoformas de interferón alfa (IFN α) y una isoforma de interferón beta (IFN β). El interferón fue descrito por primera vez como una sustancia que podría proteger las células contra la infección viral (Isaacs & Lindemann, J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci. 1957:147, 258-267). El IFN α recombinante fue el primer tratamiento terapéutico biológico aprobado y se ha convertido en una terapia importante en infecciones virales y en cáncer. Al igual que la actividad antiviral directa sobre las células, se sabe que los interferones son potentes moduladores de la respuesta inmune, que actúan sobre las células del sistema inmune (González-Navajas J.M. et al., Nature Reviews Immunology, 2012; 2, 125-35).

25 Los receptores de tipo Toll (TLRs) son una familia de diez Receptores de Reconocimiento de Patrones descritos en el ser humano (Gay, N.J. et al., Annu. Rev. Biochem., 2007: 46, 141-165). Los TLRs se expresan predominantemente por las células inmunes innatas en las que su función es vigilar el entorno para detectar signos de infección y, con la activación, movilizar mecanismos de defensa dirigidos a la eliminación de los patógenos invasores. Las respuestas inmunes innatas tempranas desencadenadas por los TLRs limitan la propagación de la infección, mientras que las citoquinas pro-inflamatorias y las quimioquinas que inducen conducen al reclutamiento y a la activación de las células presentadoras de antígenos, células B y células T. Los TLRs pueden modular la naturaleza de las respuestas inmunes adaptativas para proporcionar una protección adecuada vía activación de células dendríticas y liberación de citoquinas (Akira S. et al., Nat. Immunol., 2001: 2, 675-680). El perfil de la respuesta observada desde diferentes agonistas de TLR depende del tipo de célula activada.

35 El TLR7 es un miembro del subgrupo de TLRs (TLRs 3, 7, 8 y 9), localizado en el compartimento endosomal de células que se han especializado para detectar los ácidos nucleicos no propios. El TLR7 desempeña un papel clave en la defensa anti-viral mediante el reconocimiento de ARNss (Diebold S.S. et al., Science, 2004: 303, 1529-1531; y Lund J. M. et al., PNAS, 2004: 101, 5598-5603). El TLR7 tiene un perfil de expresión restringido en el ser humano y se expresa predominantemente por las células B y las células dendríticas plasmacitoides (pDC), y en menor medida por los monocitos. Las DC plasmacitoides son una población única de células dendríticas derivadas de linfocitos (0,2-0,8% de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs)) que son las células productoras de interferón tipo I primarias que secretan altos niveles de interferón alfa (IFN α) e interferón beta (IFN β) en respuesta a infecciones virales (Liu Y-J, Annu. Rev. Immunol., 2005: 23, 275-306).

45 La administración de un compuesto de molécula pequeña que podría estimular la respuesta inmune innata, incluyendo la activación de interferones de tipo I y otras citoquinas mediante receptores de tipo Toll, podría convertirse en una estrategia importante para el tratamiento o la prevención de enfermedades humanas. Se han descrito agonistas de moléculas pequeñas de TLR7 que pueden inducir interferón alfa en animales y en seres humanos (Takeda K. et al., Annu. Rev. Immunol., 2003: 21, 335-76). Los agonistas de TLR7 incluyen compuestos de imidazoquinolina tales como imiquimod y resiquimod, análogos de oxoadenina y también análogos de nucleósidos tales como loxoribina y 7-tia-8-oxoguanosina que se conoce desde hace mucho tiempo que inducen interferón Alfa (Czarniecki. M., J. Med. Chem., 2008: 51, 6621-6626; Hedayat M. et al., Medicinal Research Reviews, 2012: 32, 294-325). Este tipo de estrategia inmunomoduladora tiene el potencial de identificar compuestos que pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades alérgicas (Moisan J. et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006: 290, L987-995), infecciones virales (Horcroft N.J. et al., J. Antimicrob. Chemther, 2012: 67, 789-801), cáncer (Krieg A., Curr. Oncol. Rep., 2004: 6 (2), 88-95), otras afecciones inflamatorias

tales como la enfermedad del intestino irritable (Rakoff-Nahoum S., Cell., 2004, 23, 118(2): 229-41), y como adyuvantes de vacuna (Persing et al. Trends Microbiol. 2002:10 (10 Suppl), S32-7).

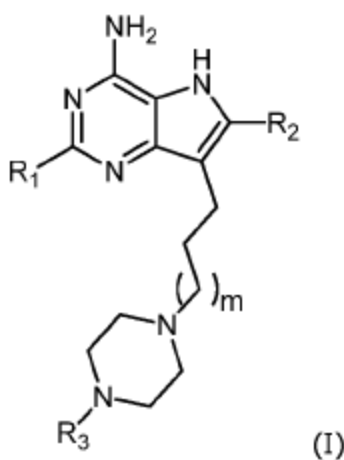
Más específicamente, las enfermedades alérgicas están asociadas con una respuesta inmune influenciada por Th2 a los alérgenos. Las respuestas Th2 están asociadas con niveles elevados de IgE que, vía sus efectos sobre los mastocitos, promueve una hipersensibilidad a los alérgenos, resultando en los síntomas observados, por ejemplo, en el asma y la rinitis alérgica. En individuos sanos, la respuesta inmune a los alérgenos es más equilibrada con una respuesta Th2/Th1 mixta y de células T reguladoras. Se ha demostrado que los ligandos de TLR7 reducen la citoquina Th2 y mejoran la liberación de citoquinas Th1 *in vitro* y para mejorar las respuestas inflamatorias de tipo Th2 en modelos de pulmón alérgico *in vivo* (Duechs M.J., Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 2011: 24, 203-214; Fili L. et al., J. All. Clin. Immunol., 2006: 118, 511-517; Tao et al., Chin. Med. J., 2006: 119, 640-648; Van L.P. Eur. J. Immunol., 2011: 41, 1992-1999). De esta manera, los ligandos TLR7 tienen el potencial de reequilibrar la respuesta inmune observada en individuos alérgicos y conducir a la modificación de la enfermedad. Estudios clínicos recientes con el agonista de TLR7 han demostrado una estimulación intranasal repetida de TLR7 para producir una reducción sostenida en la capacidad de respuesta al alérgeno en pacientes tanto con rinitis alérgica como con asma alérgica (Greiff L. Respiratory Research, 2012: 13, 53; Leaker B. R. et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2012: 185, A4184).

Los documentos WO2010/018131, WO2010/018133 y WO2011/098451 divulgan derivados de purina para su uso como inductores de interferón humano.

En la búsqueda de novedosos inductores de moléculas pequeñas de interferón IFN α humano, se ha desarrollado una estrategia de ensayo para caracterizar una molécula pequeña (independientemente del mecanismo) que se basa en la estimulación de células donantes humanas primarias o sangre completa con compuestos y se divulga en la presente memoria.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos:



en la que:

R₁ es n-alquilo C₃₋₆;

R₂ es hidrógeno o metilo;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

m es un número entero que tiene un valor de 1 a 4.

Se ha demostrado que ciertos compuestos de la invención son inductores del interferón humano y pueden poseer un perfil de capacidad de desarrollo deseable en comparación con los inductores de interferón humano conocidos. Además, ciertos compuestos de la invención pueden mostrar también selectividad para IFN α con respecto a TNF α . Los compuestos que inducen interferón humano pueden ser útiles en el tratamiento de diversos trastornos, por ejemplo, el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo, la rinitis alérgica y el asma, el tratamiento de enfermedades infecciosas y el cáncer. Por consiguiente, la invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención

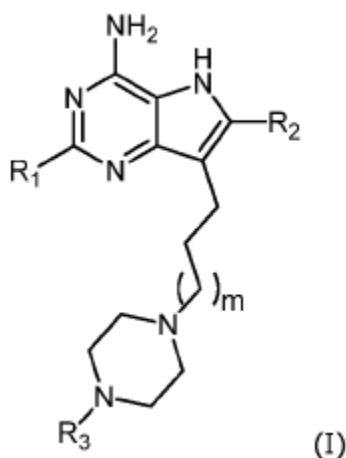
se refiere además a procedimientos de tratamiento de trastornos asociados con el mismo, usando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Los compuestos de la invención pueden tener uso también como coadyuvantes de vacunas. Por consiguiente, la presente invención se refiere además a una composición de vacuna que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antígeno o una composición de antígeno.

Ciertos compuestos de la invención son inmunomoduladores potentes y, por consiguiente, debería tenerse cuidado en su manipulación.

Descripción detallada de la invención

10 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos:



20

en la que:

R₁ es n-alquilo C₃₋₆;

R₂ es hidrógeno o metilo;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

25 m es un número entero que tiene un valor de 1 a 4.

En un aspecto adicional, R₁ es n-butilo.

En un aspecto adicional, R₂ es hidrógeno.

En un aspecto adicional, R₂ es metilo.

En otro aspecto, m es un número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 ó 4.

30 En un aspecto adicional, m es un número entero que tiene un valor de 1 ó 3.

En un aspecto adicional, R₃ es isopropilo o etilo.

En el siguiente grupo se proporcionan ejemplos de compuestos de fórmula (I), y forman un aspecto adicional de la invención:

2-butil-7-(5-(piperazin-1-il)pentil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina,

35 2-butil-7-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)pentil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina,

2-butil-7-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)pentil)-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina,

2-butil-7-(5-(4-etilpiperazin-1-il)pentil)-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina,

2-butil-7-(3-(piperazin-1-il)propil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina,

2-butil-7-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)butil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina, y

2-butil-7-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina; y sus sales.

5 Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada que tiene el número especificado de átomos miembros. A menos que se indique lo contrario, el término 'alquilo' incluye grupos alquilo lineales y ramificados. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como etilo e isopropilo, y n-alquilo C₃₋₆ se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal saturada que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como n-propilo, y n-butilo.

Debe entenderse que las referencias en la presente memoria a los compuestos de la invención significan un compuesto de fórmula (I) como la base libre, o como una sal, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable.

10 En un aspecto de la invención, un compuesto de fórmula (I) está en forma de una base libre.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales farmacéuticamente aceptables y sales que pueden no ser farmacéuticamente aceptables pero que pueden ser útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En un aspecto de la invención, un compuesto de fórmula (I) está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales pueden derivarse de ciertos ácidos inorgánicos u orgánicos.

15 Los ejemplos de sales son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido. Para una revisión acerca de las sales adecuadas, véase Berge et al., J. Pharm. Sci., 66: 1-19 (1977).

20 Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I) incluyen ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido ortofosfórico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico o con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido glicerofosfórico, tartárico, benzoico, glutámico, aspártico, bencenosulfónico, naftalenosulfónico tal como 2-naftalenosulfónico, ácido hexanoico o ácido acetilsalicílico.

La invención incluye dentro de su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de las sales de los compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, una sal dimaleato o hemi-succinato del compuesto de fórmula (I).

25 Las sales pueden formarse usando técnicas bien conocidas en la materia, por ejemplo, mediante precipitación a partir de una solución seguida de filtración, o mediante evaporación del disolvente.

30 Típicamente, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable puede formarse mediante reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, maleico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, naftalensulfónico o succínico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que se aísla normalmente, por ejemplo, mediante cristalización y filtración.

35 Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o a partir de los cuales se precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los disolventes con altos puntos de ebullición y/o los disolventes con alta propensión a formar enlaces de hidrógeno tales como agua, etanol, alcohol iso-propílico, y N-metilpirrolidinona pueden usarse para formar solvatos. Los procedimientos para la identificación de solvatados incluyen, pero no se limitan a, RMN y microanálisis. Los solvatos de los compuestos de fórmula (I) están dentro del alcance de la invención. Tal como se usa en la presente memoria, el término solvato incluye solvatos tanto de un compuesto de base libre como de cualquier sal del mismo.

40 Algunos de los compuestos de la invención pueden contener átomos quirales y/o enlaces múltiples y, por lo tanto, pueden existir en una o más formas estereoisómeras. La presente invención abarca todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, incluyendo isómeros ópticos, ya sea como estereoisómeros individuales o como mezclas de los mismos, incluyendo modificaciones racémicas. Cualquier estereoisómero puede contener menos del 10% en peso, por ejemplo, menos del 5% en peso, o menos del 0,5% en peso, de cualquier otro estereoisómero. Por ejemplo, cualquier isómero óptico puede contener menos del 10% en peso, por ejemplo, menos del 5% en peso, o menos del 0,5% en peso, de su opuesto.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en formas tautómeras. Se entenderá que la presente invención abarca todos los tautómeros de los compuestos de la invención, ya sea como tautómeros individuales o como mezclas de los mismos.

50 Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la invención pueden existir como polimorfos, todas las cuales están incluidas dentro del alcance de la presente invención. La forma o las formas polimórficas, más estables termodinámicamente, de los compuestos de la

invención son de particular interés.

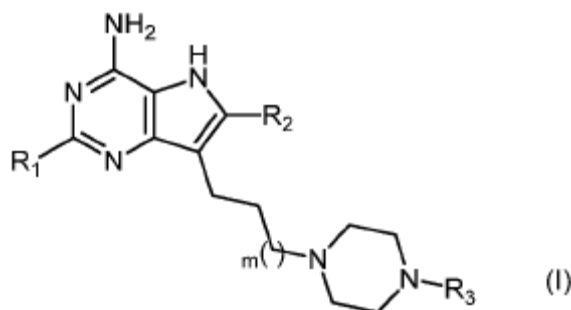
Las formas polimórficas de los compuestos de la invención pueden caracterizarse y diferenciarse usando una serie de técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero sin limitarse a, difracción de rayos X en polvo (XRPD), espectroscopia infrarroja (IR), espectroscopia Raman, calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear de estado sólido (ssNMR).

La presente invención incluye también todas las variantes isotópicas adecuadas de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una variante isotópica de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se define como una en la que al menos un átomo es reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Ciertas variantes isotópicas de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora un isótopo radiactivo, tal como ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos de tejidos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferentes por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden ser preferentes en algunas circunstancias. Las variantes isotópicas de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica del mismo, pueden prepararse generalmente mediante procedimientos convencionales, tal como mediante los procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en los Ejemplos siguientes usando variantes isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

A partir de lo indicado anteriormente, se apreciará que los solvatos, hidratos, isómeros y formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) y las sales y los solvatos de los mismos están incluidos dentro del alcance de la invención.

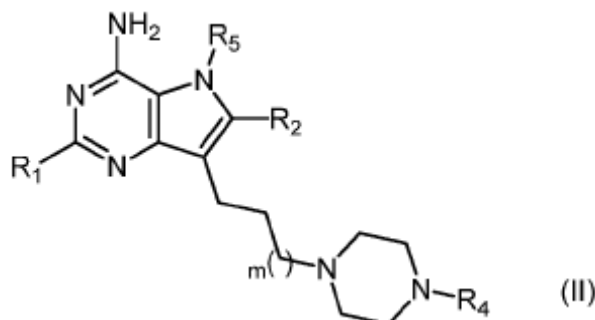
Preparación de compuestos

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden prepararse mediante la metodología descrita a continuación, que constituye aspectos adicionales de la presente invención.



Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden prepararse mediante la metodología descrita a continuación, que constituye aspectos adicionales de la presente invención.

Por consiguiente, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), cuyo procedimiento comprende la desprotección de un compuesto de fórmula (II):



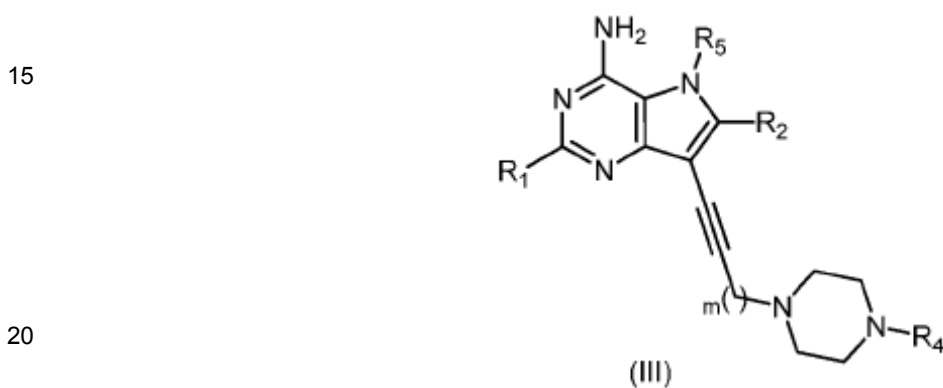
en la que R_1 , R_2 y m son como se ha definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I),

R_4 es R_3 o es un grupo protector adecuado, como, por ejemplo, t-butoxicarbonilo (BOC), R_5 es un grupo protector, como, por ejemplo, benciloximetilo (BOM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo o p-toluenosulfonilo, y a continuación, si es necesario, la preparación de una sal del compuesto formado de esta manera.

5 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) en la que R_5 es equivalente a BOM se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o etanol, y se pasa sobre un catalizador adecuado, por ejemplo, paladio al 10% sobre carbono en presencia de hidrógeno, a una temperatura adecuada, por ejemplo 20-60°C, en un aparato como Thales H-cube™. El producto (I) se aísla mediante eliminación del disolvente y purificación, si es necesaria.

10 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) en la que R_4 Es BOC se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, y se trata con una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado, por ejemplo, 1,4-dioxano, a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 21 horas, para dar un compuesto de fórmula (II) en la que $R_4=H$ que, tras retirar R_5 como se ha indicado anteriormente, daría un compuesto de fórmula (I) en la que $R_3=H$.

Un compuesto de fórmula (II) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula (III):

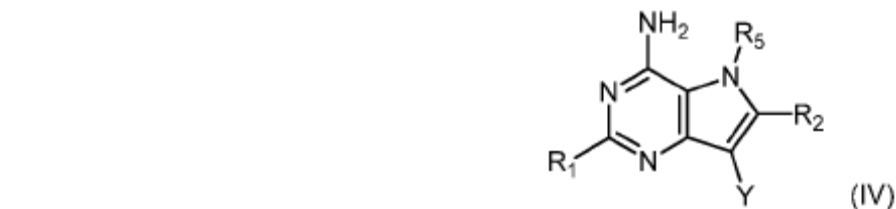


en la que R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y m son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, con hidrógeno en presencia de un catalizador.

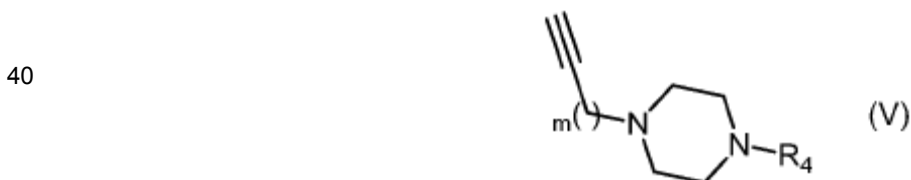
25 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (III) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo alcohol metílico o alcohol etílico, y se pasa sobre un catalizador adecuado, por ejemplo paladio al 10% sobre carbono, en presencia de hidrógeno a una temperatura adecuada, por ejemplo 20-60°C, en un aparato de hidrogenación de flujo adecuado como Thales H-Cube™. El producto (II) se aísla mediante eliminación del disolvente y mediante purificación, si es necesaria.

Cuando el grupo protector R_5 es el grupo BOM, la reacción para la reducción del alquino puede dar lugar a la eliminación simultánea del grupo protector para proporcionar directamente los compuestos de fórmula (I).

30 Un compuesto de fórmula (III) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula (IV):



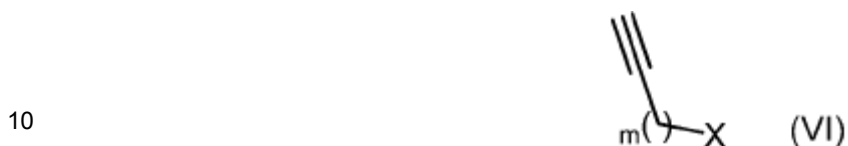
en la que R_1 , R_2 y R_5 son como se ha definido anteriormente en la presente memoria e Y es un grupo saliente, por ejemplo un halógeno como yodo o bromo, o un sulfonato de alquilo, como un trifluorometanosulfonato, con un compuesto de fórmula (V):



en I que R_4 y m son como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IV) y un compuesto de fórmula (V) se disuelven en un disolvente adecuado, por ejemplo DMF, en presencia de yoduro de cobre (I), un catalizador adecuado, por ejemplo bis(trifenilfosfina)paladio (II) y una base adecuada, por ejemplo trietilamina, y se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 20-55°C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 0,5-17 horas. El producto (III) se aísla después de un tratamiento acuoso y purificación.

Un compuesto de fórmula (V) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula (VI):



en la que m se define para un compuesto de fórmula (I) y X es un grupo saliente como un halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o un sulfonato de alquilo, por ejemplo p-toluenosulfonato, con un compuesto de fórmula (VII):

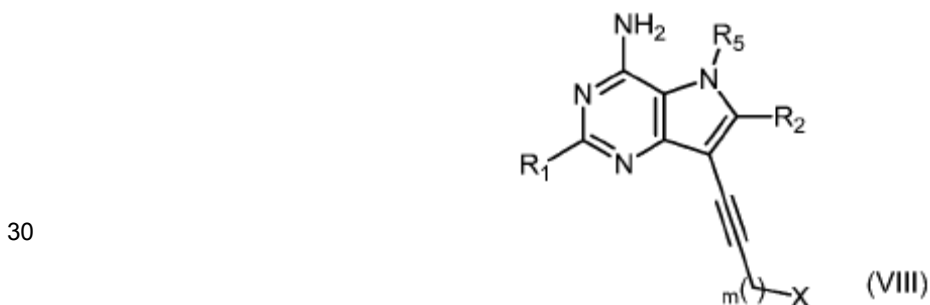


en el que R_4 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VI), un compuesto de fórmula (VII) y una base adecuada, por ejemplo hidrogenocarbonato de sodio, se disuelven en un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida, y se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 80 - 100°C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 16 - 18 horas. El producto (V) se aísla después de tratamiento acuoso y purificación.

Los compuestos de fórmula (VI) y fórmula (VII) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante procedimientos descritos en la bibliografía.

De manera alternativa, un compuesto de fórmula (III) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula (VIII):



en la que R_1 , R_2 , R_5 y m son como se han definido anteriormente y X es un grupo saliente como se ha definido para los compuestos de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII):

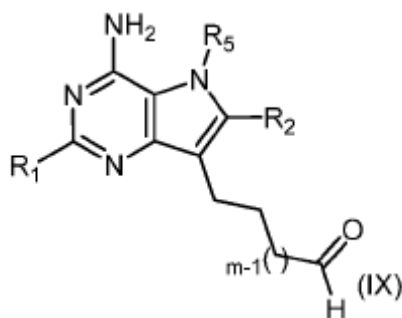
35 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VIII), un compuesto de fórmula (VII) y una base adecuada, por ejemplo trietilamina, se disuelven en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo y se calientan a una temperatura adecuada, por ejemplo 60 - 80°C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 16 - 26 horas. El producto (III) se aísla después de un tratamiento acuoso y purificación.

40 Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula (IV) con compuestos de fórmula (VI). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IV), un compuesto de fórmula (VI) se disuelven en un disolvente adecuado, por ejemplo DMF, en presencia de yoduro de cobre (I), un catalizador adecuado, por ejemplo bis(trifenilfosfina)paladio (II) y una base adecuada, por ejemplo trietilamina, y se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 18 - 20 horas. El producto (VIII) se aísla después de

un tratamiento acuoso y purificación.

De manera alternativa, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse también mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II) en la que $R_4 = H$. Por ejemplo, un agente reductor adecuado, por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico, se añade a una mezcla de un compuesto de fórmula (II) en la que $R_4 = H$, un compuesto de fórmula (VII) y un agente desecante, por ejemplo tamices moleculares 4Å, en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, y se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 2 - 16 horas. El compuesto de fórmula (II) se aísla después de un tratamiento acuoso y purificación.

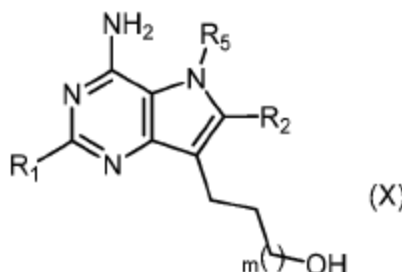
Además, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse también mediante reacción de compuestos de fórmula (IX)



en la que R_1 , R_2 , R_5 y m son como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

Por ejemplo, un agente reductor adecuado, por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio, se añade a una mezcla de un compuesto de fórmula (IX), un compuesto de fórmula (VII) y un agente desecante, por ejemplo tamices moleculares 4Å, en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, y se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 2 - 16 horas. El compuesto de fórmula (II) se aísla después de un tratamiento acuoso y purificación

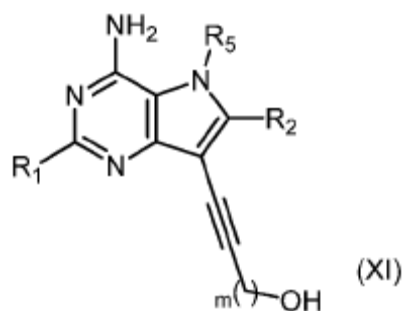
Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula (X):



en la que R_1 , R_2 , R_5 y m son como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (X), un oxidante adecuado, por ejemplo perretenato de tetrapropilamonio en presencia de 4-metilmorfolina N-óxido, en un disolvente adecuado, por ejemplo una mezcla de diclorometano y acetonitrilo, se agitó a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 2 horas. El compuesto de fórmula (IX) se aísla mediante eliminación del disolvente y purificación, si es necesario.

Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula (XI):



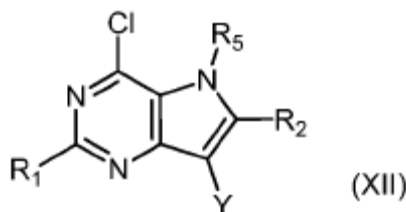
en la que R_1 , R_2 , R_5 y m son como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula (XI) con hidrógeno en presencia de un catalizador. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XI) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol, y se pasa sobre un catalizador adecuado, por ejemplo paladio al 10% sobre carbono en presencia de hidrógeno, a una temperatura adecuada, por ejemplo 20 - 60°C en un aparato como Thales H-cube™. El compuesto de fórmula (X) se aísla mediante eliminación del disolvente y purificación, si es necesario.

Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula (IV) con alquín-1-oles apropiados. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IV) y un alquín-1-ol se disuelven en un disolvente adecuado, por ejemplo DMF, en presencia de yoduro de cobre (I), un catalizador adecuado, por ejemplo bis(trifenilfosfina)paladio (II) y una base adecuada, por ejemplo trietilamina, y se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 1 - 17 horas. El compuesto de fórmula (XI) se aísla después de un tratamiento acuoso y purificación.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula (XII):

15



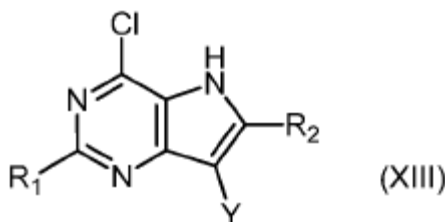
en la que R_1 , R_2 y R_5 son como se ha definido anteriormente en la presente memoria e Y se define para un compuesto de fórmula (IV) con una solución de amoníaco.

Por ejemplo, una solución de amoníaco acuoso (0,88) se añade a una solución de un compuesto de fórmula (XII) en un disolvente adecuado, por ejemplo alcohol iso-propílico. La mezcla resultante se calienta a continuación en un calentador de microondas a una temperatura adecuada, por ejemplo 120-150°C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 1 - 2 horas. El producto (IV) se aísla después de un tratamiento acuoso y purificación.

25

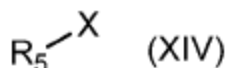
Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula (XIII):

30



en la que R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (XIV):

35

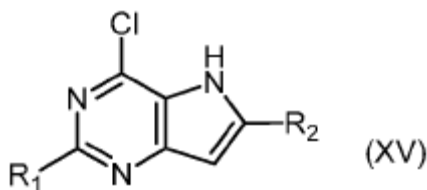


en el que el compuesto de fórmula (XIV) es un precursor adecuado para el grupo protector R_5 , por ejemplo bencil clorometil éter o (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XIII) en un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, se trata con una base adecuada, por ejemplo una suspensión de hidruro sódico en aceite. Se añade un compuesto de fórmula (XIV), por ejemplo bencil clorometil éter o (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano, la mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 1 - 4 horas. El compuesto de fórmula (XII) se aísla después de un tratamiento acuoso y purificación.

40

Los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula (XV):



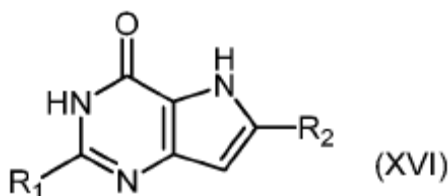
5

en la que R_1 y R_2 son como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I), con un reactivo halogenante, por ejemplo N-yodosuccinimida.

Un compuesto de fórmula (XV) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, se hace reaccionar con N-yodosuccinimida a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 1 - 2 horas. El compuesto de fórmula (XIII) se aísla después de un tratamiento acuoso y purificación.

10

Los compuestos de fórmula (XV) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula (XVI):



15

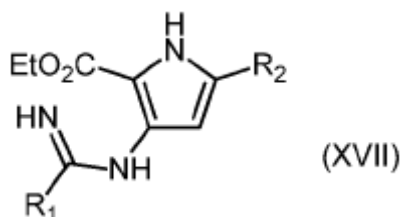
en la que R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I) con un reactivo de cloración, por ejemplo oxiclورو de fósforo.

20

Un compuesto de fórmula (XVI) se suspende en oxiclورو de fósforo y se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 120°C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 3 - 4 horas. El exceso de oxiclورو de fósforo puede eliminarse in vacuo, a continuación el residuo se vierte sobre hielo y el pH de la mezcla se ajusta a 7 - 9. El producto se extrae a continuación en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo acetato de etilo. El compuesto de fórmula (XV) se aísla mediante eliminación del disolvente y purificación, si es necesario.

Los compuestos de fórmula (XVI) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula (XVII):

25



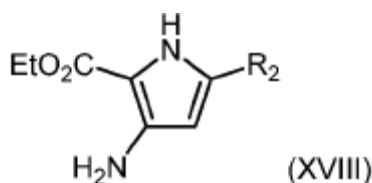
30

en la que R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I) con una base adecuada, por ejemplo hidróxido sódico.

Una solución de compuestos de fórmula (XVII) en un disolvente adecuado, por ejemplo alcohol etílico, se trata con una solución acuosa de hidróxido de sodio y la mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 80 - 100°C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 4 - 18 horas. El compuesto de fórmula (XVI) se aísla después de un tratamiento acuoso y purificación.

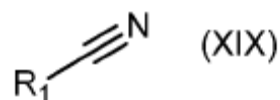
35

Los compuestos de fórmula (XVII) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula (XVIII):



40

con compuestos de fórmula (XIX):



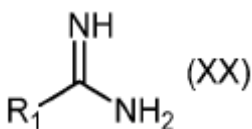
5

en la que R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I).

Por ejemplo, una suspensión de un compuesto de fórmula (XVIII) en un compuesto de fórmula (XIX) se trata con una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado, por ejemplo una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano se calienta a una temperatura adecuada, 50 - 70°C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 16 - 18 horas. El compuesto de fórmula (XVII) se aísla después de la filtración y después de la adición de un disolvente adecuado, por ejemplo tert-butil metil éter.

10

De manera alternativa, un compuesto de fórmula (XVI) puede prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula (XVIII) con compuestos de fórmula (XX):



15

en la que R_1 es como se ha definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I).

Por ejemplo, una mezcla de compuestos de fórmula (XVIII) y compuestos de fórmula (XX) se calienta en un disolvente adecuado, por ejemplo o-xileno, a una temperatura adecuada, por ejemplo reflujo, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo, 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto (XVI) se aísla después de la filtración.

20

Los compuestos de fórmulas (VI), (VII), (XIV), (XVIII), (XIX) y (XX) son bien conocidos en la literatura o están disponibles comercialmente, por ejemplo en Sigma-Aldrich, Reino Unido, o pueden prepararse por analogía con procedimientos conocidos, por ejemplo los descritos en textos de referencia estándar de metodología sintética tales como J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 6ª Edición (2007), WileyBlackwell, o *Comprehensive Organic Synthesis* (Trost B.M. and Fleming I., (Eds.), Pergamon Press, 1991), cada uno incorporado a la presente memoria por referencia en lo que se refiere a dichos procedimientos.

25

Ejemplos de otros grupos protectores que pueden emplearse en las rutas de síntesis descritas en la presente memoria y los medios para su eliminación pueden encontrarse en T. W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª Edición, J. Wiley and Sons, 2006, incorporado en la presente memoria por referencia en lo que se refiere a dichos procedimientos.

30

Para cualquiera de las reacciones o procedimientos descritos anteriormente pueden emplearse procedimientos de calentamiento y enfriamiento convencionales, por ejemplo baños de aceite de temperatura regulada o bloques calientes de temperatura regulada, y baños de hielo/sal o baños de hielo seco/acetona, respectivamente. Pueden usarse procedimientos de aislamiento convencionales, por ejemplo extracción de o en disolventes acuosos o no acuosos. Pueden emplearse procedimientos de secado convencionales de disolventes, disoluciones o extractos orgánicos, tales como agitación con sulfato de magnesio anhidro, o sulfato de sodio anhidro, o el paso a través de una fritada hidrófoba. Pueden usarse procedimientos de purificación convencionales, por ejemplo cristalización y cromatografía, por ejemplo cromatografía de sílice o cromatografía de fase inversa, según se requiera. La cristalización puede realizarse usando disolventes convencionales tales como acetato de etilo, metanol, etanol o butanol, o mezclas acuosas de los mismos. Se apreciará que las temperaturas y los tiempos de reacción específicos pueden determinarse típicamente mediante técnicas de supervisión de reacción, por ejemplo cromatografía en capa fina y LC-MS.

35

40

Cuando sea apropiado, las formas isoméricas individuales de los compuestos de la invención pueden prepararse como isómeros individuales usando procedimientos convencionales tales como cristalización fraccionada de derivados diastereoisómeros o cromatografía líquida de alto rendimiento quiral (HPLC quiral).

45

La estereoquímica absoluta de los compuestos puede determinarse usando procedimientos convencionales, tales como cristalografía de rayos X.

Procedimientos de uso

Los ejemplos de estados patológicos en los que los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen efectos potencialmente beneficiosos incluyen enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo, rinitis alérgica y asma, enfermedades infecciosas y cáncer. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen también un uso potencial como coadyuvantes de vacunas.

5 Como moduladores de la respuesta inmunitaria, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles también en el tratamiento y/o la prevención de trastornos mediados por el sistema inmune, incluyendo pero sin limitarse a enfermedades inflamatorias o alérgicas tales como asma, rinitis alérgica y rinoconjunctivitis, alergia alimentaria, enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, neumonitis eosinofílica, trastornos de hipersensibilidad de tipo retardada, aterosclerosis, pancreatitis, gastritis, colitis, osteoartritis, psoriasis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, 10 síndrome de dificultad respiratoria, bronquiolitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, fibrosis quística, queratosis actínica, displasia cutánea, urticaria crónica, eccema y todo tipo de dermatitis.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles también en el tratamiento y/o la prevención de reacciones contra infecciones respiratorias, incluyendo, pero sin limitarse a, exacerbaciones virales de las vías respiratorias y amigdalitis. Los compuestos pueden ser útiles también en el tratamiento y/o la prevención de 15 enfermedades autoinmunes incluyendo, pero sin limitarse a, artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Sjögrens, espondilitis anquilosante, esclerodermia, dermatomiositis, diabetes, rechazo de injerto, incluyendo enfermedad injerto contra huésped, enfermedades inflamatorias del intestino, incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles también en el tratamiento de 20 enfermedades infecciosas incluyendo, pero sin limitarse a, las causadas por virus de hepatitis (por ejemplo, virus de hepatitis B, virus de hepatitis C), virus de inmunodeficiencia humana, papilomavirus, herpesvirus, virus respiratorios (por ejemplo, virus de la gripe, virus respiratorio sincitial, rinovirus, metapneumovirus, parainfluenzavirus, SRAS) y virus del Nilo Occidental. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles también en el tratamiento de infecciones microbianas causadas, por ejemplo, por bacterias, hongos o protozoos. Estas incluyen, pero 25 no se limitan a, tuberculosis, neumonía bacteriana, aspergilosis, histoplasmosis, candidosis, pneumocistosis, lepra, clamidia, enfermedad criptocócica, criptosporidiosis, toxoplasmosis, leishmania, malaria y tripanosomiasis.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles también en el tratamiento de diversos cánceres, en particular el tratamiento de cánceres que se sabe que son sensibles a inmunoterapia e incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de 30 vejiga, melanoma, leucemia, linfomas y cáncer de ovario.

Las personas con conocimientos en la materia apreciarán que las referencias en la presente memoria descriptiva al tratamiento o a la terapia pueden extenderse, dependiendo de la afección, a la profilaxis, así como al tratamiento de las afecciones establecidas.

De esta manera, se proporciona como un aspecto adicional de la invención un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. 35

Se apreciará que, cuando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en terapia, se usa como un agente terapéutico activo. Por lo tanto, se proporciona también un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, enfermedades infecciosas y cáncer.

40 Por lo tanto, se proporciona también un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la rinitis alérgica.

Por lo tanto, se proporciona también un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del asma.

Se proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, enfermedades infecciosas y cáncer. 45

Se proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la rinitis alérgica.

Se proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma. 50

Se describe además un procedimiento de tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias,

enfermedades infecciosas y cáncer, cuyo procedimiento comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o un compuesto farmacéuticamente aceptable de una sal aceptable del mismo.

5 Se describe además un procedimiento de tratamiento de la rinitis alérgica, cuyo procedimiento comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se describe además un procedimiento de tratamiento del asma, cuyo procedimiento comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tiene también uso potencial como coadyuvantes de vacunas.

De esta manera, se proporciona como un aspecto adicional de la invención una composición de vacuna que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antígeno o una composición de antígeno para su uso en terapia.

15 De esta manera, se proporciona como un aspecto adicional de la invención el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antígeno o una composición de antígeno en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia.

20 Se describe además un procedimiento de tratamiento o de prevención de enfermedades que comprende la administración a un ser humano que padece o es susceptible de padecer una enfermedad, una composición de vacuna que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antígeno o una composición de antígeno.

Composiciones

25 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se formularán normalmente, pero no necesariamente, en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse para la administración de cualquier manera conveniente. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse, por ejemplo, para administración oral, tópica, inhalada, intranasal, bucal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intradérmica o intramuscular) o rectal. En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se formulan para administración oral. En un aspecto adicional, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se formulan para administración tópica, por ejemplo, administración intranasal o inhalada.

35 Los comprimidos y las cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón, celulosa o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo, almidón de patata, croscarmelosa sódica o glicolato sódico de almidón; o agentes humectantes tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden revestirse según procedimientos bien conocidos en la técnica.

40 Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos o aceitosos, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, mono-oleato de sorbitán o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; o conservantes, por ejemplo, phidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Las preparaciones pueden contener también sales de tampón, agentes aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes (por ejemplo manitol), según sea apropiado.

50 Las composiciones para administración intranasal incluyen composiciones acuosas administradas a la nariz mediante gotas o mediante bomba presurizada. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este fin. Las composiciones para administración al pulmón o la nariz pueden contener uno o más excipientes, por ejemplo, uno

o más agentes de suspensión, uno o más conservantes, uno o más tensioactivos, uno o más agentes de ajuste de tonicidad, uno o más co-disolventes, y pueden incluir componentes para controlar el pH de la composición, por ejemplo, un sistema tampón. Además, las composiciones pueden contener otros excipientes tales como antioxidantes, por ejemplo, metabisulfito sódico, y agentes enmascaradores del sabor. Las composiciones pueden administrarse también a la nariz o a otras regiones del tracto respiratorio mediante nebulización.

Las composiciones intranasales pueden permitir que el compuesto o los compuestos de fórmula (I) o (a) sus sales farmacéuticamente aceptables sean administrados a todas las áreas de las cavidades nasales (el tejido diana) y, además, pueden permitir que el compuesto o los compuestos de fórmula (I) o (a) sus sales farmacéuticamente aceptables permanezcan en contacto con el tejido diana durante periodos de tiempo más prolongados. Un régimen de dosificación adecuado para las composiciones intranasales sería uno en el que el paciente inhala lentamente a través de la nariz después de que la cavidad nasal sea aclarada. Durante la inhalación, la composición se administraría a una fosa nasal mientras que la otra se comprimiría manualmente. Este procedimiento se repetiría a continuación para la otra fosa nasal. Típicamente, se administrarían uno o dos pulverizadores por fosa nasal mediante el procedimiento anterior una, dos o tres veces al día, idealmente una vez al día. De particular interés son las composiciones intranasales adecuadas para una administración una vez al día.

El agente o los agentes de suspensión, si están incluidos, estarán presentes típicamente en una cantidad del 0,1 al 5% (p/p), tal como del 1,5% al 2,4% (p/p), en base al peso total de composición. Los ejemplos de agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, Avicel® (celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica), carboximetilcelulosa sódica, veegum, tragacanto, bentonita, metilcelulosa, goma de xantano, carbopol y polietilenglicoles.

Las composiciones para administración al pulmón o la nariz pueden contener uno o más excipientes que pueden estar protegidos contra la contaminación y el crecimiento microbianos o fúngicos mediante la inclusión de uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes antimicrobianos o conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de lauralconio y cloruro picolinio miristílico), agentes de mercurio (por ejemplo nitrato fenilmercurio, acetato fenilmercurio y timerosal), agentes alcohólicos (por ejemplo clorobutanol, alcohol feniletílico y alcohol bencílico), ésteres antibacterianos (por ejemplo ésteres de ácido parahidroxibenzoico), agentes quelantes tales como edetato disódico (EDTA) y otros agentes antimicrobianos tales como clorhexidina, clorocresol, ácido sórbico y sus sales (tales como sorbato de potasio) y polimixina. Los ejemplos de agentes anti-fúngicos o conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, benzoato de sodio, ácido sórbico, propionato de sodio, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno. El o los conservantes, si están incluidos, pueden estar presentes en una cantidad del 0,001 al 1% (p/p), tal como del 0,015% al 0,5% (p/p) en base al peso total de la composición.

Las composiciones (por ejemplo, en las que al menos un compuesto está en suspensión) pueden incluir uno o más tensioactivos que funcionan para facilitar la disolución de las partículas de medicamento en la fase acuosa de la composición. Por ejemplo, la cantidad de tensioactivo usado es una cantidad que no causará espumación durante el mezclado. Los ejemplos de tensioactivos farmacéuticamente aceptables incluyen alcoholes grasos, ésteres y éteres, tales como monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (Polisorbato 80), éteres de macrogol y poloxámeros. El tensioactivo puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0,01 al 10% (p/p), tal como del 0,01 al 0,75% (p/p), por ejemplo aproximadamente el 0,5% (p/p), en base al peso total de la composición.

Pueden incluirse uno o más agentes de ajuste de tonicidad para conseguir tonicidad con fluidos corporales, por ejemplo, fluidos de la cavidad nasal, resultando en niveles reducidos de irritación. Los ejemplos de agentes de ajuste de tonicidad farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, dextrosa, xilitol, cloruro de calcio, glucosa, glicerina y sorbitol. Un agente de ajuste de tonicidad, si está presente, puede incluirse en una cantidad del 0,1 al 10% (p/p), tal como del 4,5 al 5,5% (p/p), por ejemplo aproximadamente el 5,0% (p/p), en base al peso total de la composición.

Las composiciones de la invención pueden tamponarse mediante la adición de agentes tampón adecuados tales como citrato de sodio, ácido cítrico, trometamol, fosfatos tales como fosfato disódico (por ejemplo, dodecahidrato, heptahidrato, dihidrato y formas anhidras) o fosfato sódico y sus mezclas.

Un agente tampón, si está presente, puede incluirse en una cantidad del 0,1 al 5% (p/p), por ejemplo del 1 al 3% (p/p) en base al peso total de la composición.

Los ejemplos de agentes de enmascaramiento del sabor incluyen sucralosa, sacarosa, sacarina o una sal de la misma, fructosa, dextrosa, glicerol, jarabe de maíz, aspartamo, acesulfamo-K, xilitol, sorbitol, eritritol, glicirricinato de amonio, taumatina, neotamo, manitol, mentol, aceite de eucalipto, alcanfor, un agente aromatizante natural, un agente aromatizante artificial, y sus combinaciones.

Pueden incluirse uno o más codisolventes para ayudar a la solubilidad del compuesto o los compuestos de medicamento y/u otros excipientes. Los ejemplos de co-disolventes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, propilenglicol, dipropilenglicol, etilenglicol, glicerol, etanol, polietilenglicoles (por ejemplo PEG300 o PEG400) y metanol. En una realización, el codisolvente es propilenglicol.

- 5 El co-disolvente o los co-disolventes, si están presentes, pueden incluirse en una cantidad del 0,05 al 30% (p/p), tal como del 1 al 25% (p/p), por ejemplo del 1 al 10% (p/p) en base al peso total de la composición.

10 Las composiciones para administración inhalada incluyen mezclas acuosas, orgánicas o acuosas/orgánicas, polvo seco o composiciones cristalinas administradas al tracto respiratorio mediante bomba o inhalador presurizado, por ejemplo, inhaladores de polvo seco con depósito, inhaladores de polvo seco de dosis unitaria, Inhaladores de polvo seco de múltiples dosis medidas previamente, inhaladores nasales o inhaladores de aerosol presurizados, nebulizadores o insufladores. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este propósito y pueden proporcionarse con excipientes convencionales tales como agentes tamponantes, agentes modificadores de tonicidad y similares. Las composiciones acuosas pueden administrarse también a la nariz y otras regiones del tracto respiratorio mediante nebulización. Dichas composiciones pueden ser soluciones o suspensiones acuosas o aerosoles suministrados desde envases presurizados, tales como un inhalador de dosis medida, con el uso de un propelente licuado adecuado.

15 Las composiciones para administración tópica a la nariz (por ejemplo, para el tratamiento de la rinitis) o al pulmón, incluyen composiciones en aerosol presurizadas y composiciones acuosas suministradas a las cavidades nasales mediante bomba presurizada. Las composiciones que no están presurizadas y son adecuadas para administración tópica a la cavidad nasal son de particular interés. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo con este fin. Las composiciones acuosas para la administración al pulmón o a la nariz pueden proporcionarse con excipientes convencionales tales como agentes tamponantes, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las composiciones acuosas pueden administrarse también a la nariz mediante nebulización.

20 Típicamente, puede usarse un dispensador de fluido para suministrar una composición fluida a las cavidades nasales. La composición fluida puede ser acuosa o no acuosa, pero típicamente es acuosa. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede formularse como una suspensión o solución. Dicho dispensador de fluido puede tener una boquilla dispensadora u orificio dispensador a través del cual se dispensa una dosis medida de la composición fluida tras la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bombeo del dispensador de fluido. Dichos dispensadores de fluido están provistos generalmente de un depósito de múltiples dosis medidas de la composición de fluido, pudiendo dispensarse las dosis tras accionamientos secuenciales de la bomba. De manera alternativa, el dispensador de fluido para el suministro de una composición fluida a las cavidades nasales puede estar diseñado para ser de dosis limitada, por ejemplo un dispensador de un solo uso que comprende una dosis única. La boquilla u orificio dispensador puede configurarse para su inserción en las fosas nasales del usuario para el suministro mediante pulverización de la composición fluida en la cavidad nasal. Un dispensador de fluido del tipo indicado anteriormente se describe e ilustra en la publicación de solicitud de patente internacional N° WO 2005/044354 (Glaxo Group Limited). El dispensador tiene una carcasa que aloja un dispositivo de descarga de fluido que tiene una bomba de compresión montada sobre un recipiente para contener una composición fluida. La carcasa tiene al menos una palanca lateral accionable con un dedo que puede ser movida hacia el interior con respecto a la carcasa para mover el contenedor hacia arriba en la carcasa por medio de una leva para causar que la bomba comprima y bombee una dosis medida de la composición desde un vástago de bomba a través de una boquilla nasal de la carcasa. En una realización, el dispensador de fluido es del tipo general ilustrado en las Figuras 30-40 del documento WO 2005/044354.

25 Las composiciones acuosas que contienen un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden suministrarse también mediante una bomba tal como se describe en la publicación de solicitud de patente internacional N° WO2007/138084 (Glaxo Group Limited), por ejemplo tal como se describe con referencia a las Figuras 22-46 de la misma, o tal como se describe en la solicitud de patente del Reino Unido N° GB0723418.0 (Glaxo Group Limited), por ejemplo tal como se describe con referencia a las Figuras 7-32 de la misma. La bomba puede ser accionada mediante un accionador tal como se describe en las Figuras 1-6 del documento GB0723418.0.

30 Las composiciones de polvo seco para la administración tópica al pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina, o ampollas, por ejemplo, de lámina de aluminio laminada, para su uso en un inhalador o un insuflador. Las composiciones de mezcla en polvo contienen generalmente una mezcla en polvo para la inhalación del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una base en polvo adecuada (substancia vehículo/diluyente/excipiente) tal como mono-, di- o polisacáridos (por ejemplo, lactosa o almidón). Las composiciones de polvo seco pueden incluir también, además del fármaco y el vehículo, un excipiente adicional (por ejemplo un agente ternario, tal como un éster de azúcar, por ejemplo octaacetato de celobiosa, estearato de calcio o estearato de magnesio).

35 En una realización, una composición adecuada para la administración inhalada puede incorporarse en una pluralidad de recipientes de dosis sellados proporcionados en envases de medicamento montados en el interior de un dispositivo de

5 inhalación adecuado. Los recipientes pueden ser rompibles, desprendibles o si no pueden abrirse uno a uno y las dosis de la composición de polvo seco pueden administrarse por inhalación en una boquilla del dispositivo de inhalación, tal como se conoce en la técnica. El envase de medicamento puede adoptar una serie de formas diferentes, por ejemplo, una forma de disco o una tira alargada. Los dispositivos de inhalación representativos son los dispositivos DISKHALER™ y DISKUS™, comercializados por GlaxoSmithKline.

10 Una composición inhalable de polvo seco puede proporcionarse también como un depósito a granel en un dispositivo de inhalación, estando provisto el dispositivo de un mecanismo de dosificación para dosificar una dosis de la composición desde el depósito a un canal de inhalación donde la dosis medida puede ser inhalada por un paciente que inhala en una boquilla del dispositivo. Los ejemplos de dispositivos comercializados de este tipo son TURBUHALER™ (AstraZeneca), TWISTHALER™ (Schering) y CLICKHALER™ (Innovata).

15 Un procedimiento de suministro adicional para una composición inhalable de polvo seco es uno en el que las dosis medidas de la composición se proporcionan en cápsulas (una dosis por cápsula) que, a continuación, se cargan en un dispositivo de inhalación, típicamente por el paciente cuando lo solicita. El dispositivo tiene medios para romper, perforar o si no abrir la cápsula de manera que la dosis pueda ser introducida al pulmón del paciente cuando éste inhala en la boquilla del dispositivo. Como ejemplos comercializados de dichos dispositivos, pueden mencionarse ROTAHALER™ (GlaxoSmithKline) y HANDIHALER™ (Boehringer Ingelheim).

20 Las composiciones de aerosol presurizadas adecuadas para la inhalación pueden ser una suspensión o una solución y pueden contener un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un propulsor adecuado tal como un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o sus mezclas, particularmente hidrofluoroalcanos, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. Opcionalmente, la composición de aerosol puede contener excipientes de composición adicionales bien conocidos en la técnica tales como tensioactivos, por ejemplo ácido oleico, lecitina o un ácido oligoláctico o un derivado del mismo, por ejemplo, tal como se describe en los documentos WO 94/21229 y WO 98/34596 (Minnesota Mining and Manufacturing Company) y co-disolventes, por ejemplo etanol. Las composiciones presurizadas se retendrán generalmente en un recipiente (por ejemplo, un recipiente de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo, una válvula dosificadora) y ajustado en un actuador provisto de una boquilla.

30 Los ungüentos, las cremas y los geles pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes y/o disolventes adecuados. De esta manera, dichas bases pueden incluir por ejemplo agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes y gelificantes que pueden usarse según la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, lana grasa, cera de abejas, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsionantes iónicos.

Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general contienen también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión o agentes espesantes.

35 Los polvos para aplicación externa pueden formarse con la ayuda de cualquier base en polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que comprende también uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión o conservantes.

40 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse, por ejemplo, para el suministro transdérmico mediante composición en parches u otros dispositivos (por ejemplo, dispositivos con gas presurizado) que suministran el componente activo a la piel.

Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de la manera convencional.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse también como supositorios, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

45 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse también para administración parenteral mediante inyección en bolo o infusión continua y pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo como ampollas, viales, infusiones de pequeño volumen o jeringas precargadas, o en envases multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como soluciones, suspensiones o emulsiones en vehículos acuosos o no acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como antioxidantes, tampones, agentes antimicrobianos y/o agentes de ajuste de la tonicidad. De manera alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo estéril, libre de pirógenos, antes de su uso. La presentación sólida seca puede prepararse llenando asépticamente un polvo estéril en recipientes estériles individuales o llenando asépticamente una solución estéril en cada recipiente y liofilizando.

5 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse también con vacunas como adyuvantes para modular su actividad. Dichas composiciones pueden contener anticuerpos o fragmentos de anticuerpos o un componente antigénico incluyendo, pero sin limitarse a, proteínas, ADN, bacterias y/o virus vivos o muertos o partículas similares a virus, junto con uno o más componentes con actividad adyuvante incluyendo, pero sin limitarse, a sales de aluminio, emulsiones de aceite y agua, proteínas de choque térmico, preparaciones y derivados de lípidos A, glicolípidos, otros agonistas de TLR tales como ADN de CpG o agentes similares, citoquinas tales como GM-CSF o IL-12 o agentes similares.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un adyuvante de vacuna que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Se proporciona además una composición de vacuna que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antígeno o una composición de antígeno.

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden emplearse individualmente o en combinación con otros agentes terapéuticamente activos. La invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos otro agente terapéuticamente activo.

20 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y el otro agente o agentes terapéuticamente activos pueden administrarse conjuntamente o por separado y, cuando se administran por separado, la administración puede tener lugar simultánea o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades del compuesto o compuestos de fórmula (I) o (a) sus sales farmacéuticamente aceptables y el agente o agentes terapéuticamente activos y las temporizaciones de administración relativas se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado. La administración de una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con otros agentes de tratamiento puede ser mediante administración concomitantemente en una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos, o en composiciones farmacéuticas separadas cada una de las cuales incluye uno de los compuestos. De manera alternativa, la combinación puede administrarse por separado de una manera secuencial en la que un agente de tratamiento se administra primero y el otro segundo o viceversa. Dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o alejada en el tiempo.

30 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención o el tratamiento de infecciones virales. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, sin limitación, inhibidores de polimerasa tales como los descritos en el documento WO 2004/037818-A1, así como los descritos en los documentos WO 2004/037818 y WO 2006/045613; JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, así como los descritos en los documentos WO 2006/018725, WO 2004/074270, WO 2003/095441, US2005/0176701, WO 2006/020082, WO2005/080388, WO 2004/064925, WO 2004/065367, WO 2003/007945, WO 02/04425, WO 2005/014543, WO2003/000254, EP 1065213, WO 01/47883, WO 2002/057287, WO 2002/057245 y agentes similares; inhibidores de la replicación tales como aciclovir, famciclovir, ganciclovir, cidofovir, lamivudina y agentes similares; inhibidores de la proteasa tales como los inhibidores de la proteasa del VIH ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, y los inhibidores de la proteasa del VHC BILN2061, VX-950, SCH503034; y agentes similares; inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa tales como zidovudine, didanosine, lamivudine, zalcitabine, abacavir, stavidine, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudine, todoxil, emtricitabine, alovudine, amdoxovir, elvucitabine y agentes similares; inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (incluyendo un agente que tiene actividad antioxidante tal como immunocal, oltipraz, etc.) tales como nevirapine, delavirdine, efavirenz, loviride, immunocal, oltipraz, capravirine, TMC-278, TMC-125, etravirine y agentes similares; inhibidores de entrada tales como enfuvirtide (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix y agentes similares; inhibidores de integrasa tales como L-870,180 y agentes similares; inhibidores de brotación tales como PA-344 y PA-457, y agentes similares; inhibidores de receptores de quimioquinas tales como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK-427.857), TAK449, así como los descritos en los documentos WO 02/74769, WO 2004/054974, WO 2004/055012, WO 2004/055010, WO 2004/055016, WO 2004/055011 y WO 2004/05458, y agentes similares; inhibidores de neuraminidasa tales como CS-8958, zanamivir, oseltamivir, peramivir y agentes similares; bloqueadores de canales iónicos tales como amantadina o rimantadina y agentes similares; y ARN de interferencia y oligonucleótidos antisentido y tales como ISIS-14803 y agentes similares; antivirales de mecanismo de acción indeterminado, por ejemplo los divulgados en los documentos WO 2005/105761, WO 2003/085375, WO 2006/122011, ribavirina y agentes similares. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse también en combinación con uno o más de otros agentes que pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de infecciones virales, por ejemplo terapias inmunitarias (por ejemplo, interferón u otras citoquinas/quimioquinas, moduladores de receptores de citoquinas/quimioquinas, agonistas o antagonistas de citoquinas y agentes similares); y vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides o AINEs (agentes antiinflamatorios no esteroideos) y agentes similares.

55 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en combinación con uno o más

de otros agentes que pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, por ejemplo; inmunoterapias de antígeno, antihistamínicos, esteroides, AINEs, broncodilatadores (por ejemplo agonistas beta 2, agonistas adrenérgicos, agentes anticolinérgicos, teofilina), metotrexato, moduladores de leucotrienos y agentes similares; terapia de anticuerpos monoclonales tales como anti-IgE, anti-TNF, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-12, anti-IL-1 y agentes similares; terapias de receptores, por ejemplo entanercept y agentes similares; inmunoterapias no específicas de antígeno (por ejemplo, interferón u otras citoquinas/quimiocinas, moduladores de receptores de citocinas/quimiocinas, agonistas o antagonistas de citocinas, agonistas de TLR y agentes similares).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en combinación con uno o más de otros agentes que pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento del cáncer, por ejemplo agentes quimioterapéuticos tales como agentes alquilantes, inhibidores de topoisomerasa, antimetabolitos, agentes antimetabólicos, inhibidores de quinasas y agentes similares; terapia de anticuerpos monoclonales tal como trastuzumab, gemtuzumab y otros agentes similares; y terapia hormonal tal como tamoxifeno, goserelina y agentes similares.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden usarse también individualmente o en combinación con al menos otro agente terapéutico en otras áreas terapéuticas, por ejemplo enfermedad gastrointestinal. Las composiciones según la invención pueden usarse también en combinación con una terapia de reemplazo de genes.

La invención incluye en un aspecto adicional una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos otro agente terapéuticamente activo.

Las combinaciones a las que se ha hecho referencia anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en forma de una composición farmacéutica y de esta manera las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal como se ha definido anteriormente junto con al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable de los mismos representan un aspecto adicional de la invención.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dependerá de una serie de factores. Por ejemplo, la especie, la edad y el peso del receptor, la condición precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la composición y la vía de administración son todos ellos factores a considerar. En última instancia, la cantidad terapéuticamente eficaz debería ser a discreción del médico asistente. Independientemente, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para el tratamiento de seres humanos que sufren de fragilidad, generalmente, debería estar comprendida en el intervalo de 0,0001 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor por día. Más normalmente, la cantidad eficaz debería estar comprendida en el intervalo de 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un adulto de 70 kg, un ejemplo de una cantidad real por día sería normalmente de 7 a 700 mg. Para las vías de administración intranasal e inhalada, las dosis típicas para un adulto de 70 kg deberían estar comprendidas en el intervalo de 0,1 microgramos a 1 mg por día, por ejemplo 1 µg, 10 µg o 100 µg. Esta cantidad puede proporcionarse en una dosis única por día o en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o más) de subdosis por día, de manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo *per se*. Dosificaciones similares deberían ser apropiadas para el tratamiento de las otras condiciones a las que se ha hecho referencia en la presente memoria.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse también con cualquier frecuencia apropiada, por ejemplo 1-7 veces por semana. Por supuesto, el régimen de dosificación preciso dependerá de factores tales como la indicación terapéutica, la edad y la condición del paciente, y la vía de administración particular elegida. En un aspecto de la invención, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse una vez por semana durante un período de 4 a 8 semanas, por ejemplo 4, 5, 6, 7 u 8 semanas.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener, como ejemplo no limitativo, de 0,5 mg a 1 g de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dependiendo de la condición que se esté tratando, de la vía de administración y la edad, el peso y la condición del paciente. Las composiciones de dosificación unitaria preferentes son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria, tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Dichas composiciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

Se proporciona también un procedimiento para preparar dicha composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Abreviaturas

La siguiente lista proporciona definiciones de ciertas abreviaturas, tal como se usan en la presente memoria. Se apreciará

que la lista no es exhaustiva, pero el significado de aquellas abreviaturas que no se definen a continuación será fácilmente evidente para las personas con conocimientos en la materia.

DCM	Diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DME	1,2-dimetoxietano
THF	Tetrahidrofurano
EtOAc	Acetato de etilo
MeOH	Metanol
EtOH	Etanol
MeCN	Acetonitrilo
HCl	Ácido clorhídrico
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
MDAP	HPLC autopreparativa dirigida en masa
SPE	Extracción en fase sólida
MeOH	Metanol
TFA	Ácido trifluoroacético
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
TBME	Tert-butil metil éter

Detalles experimentales

¹H RMN

- 5 Los espectros de ¹H RMN se registraron en CDCl₃ o DMSO-d₆ en un espectrómetro Bruker DPX 400 o Bruker Avance DRX, Varian Unity 400 o JEOL Delta, todos funcionando a 400 MHz. El estándar interno usado era tetrametilsilano o el disolvente protonado residual a 7,25 ppm para CDCl₃ o 2,50 ppm para DMSO-d₆.

LCMS

Sistema A

- 10 Columna: 50 mm x 2,1 mm ID, 1,7 µm Acquity UPLC BEH C₁₈
 Caudal: 1 ml/min.
 Temperatura: 40°C
 Rango de detección UV: 210 a 350 nm
- 15 Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas usando ionización por electrospray en modo de barrido alternativo positivo y negativo

Disolventes:

A: 0,1% v/v de ácido fórmico en agua

B: 0,1% v/v de ácido fórmico acetonitrilo

Gradiente:	Tiempo (min.)	A%	B%
<hr/>			

0	97	3
1,5	0	100
1,9	0	100
2,0	97	3

Sistema B

Columna: 50 mm x 2,1 mm ID, 1,7 µm Acquity UPLC BEH C₁₈

Caudal: 1 ml/min.

Temperatura: 40°C

5 Rango de detección UV: 210 a 350 nm

Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas usando ionización por electrospray en modo de barrido alternativo positivo y negativo

Disolventes:

A: bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con solución de amoníaco

10 B: acetonitrilo.

Gradiente:	Tiempo (min.)	A%	B%
	0	99	1
	1,5	3	97
	1,9	3	97
	2,0	0	100

HPLC autopreparativa dirigida en masa (MDAP)

La HPLC autopreparativa dirigida en masa se llevó a cabo bajo las condiciones proporcionadas a continuación. La detección UV fue una señal promediada desde una longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electrospray en modo alternativo positivo y negativo.

15 Procedimiento A

El procedimiento A se realizó en una columna Sunfire C₁₈ (típicamente de 150 mm x 30 mm y un diámetro de empaque de 5 µm) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

A = solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en agua

B = solución al 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo.

20 Procedimiento B

El procedimiento B se llevó a cabo en una columna XBridge C₁₈ (típicamente de 100 mm x 30 mm y un diámetro de empaque de 5 µm) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

A = bicarbonato de amonio acuoso 10 mM ajustado a pH 10 con solución de amoníaco.

B = acetonitrilo.

25 Procedimiento C

El procedimiento C se realizó en una columna Sunfire C₁₈ (típicamente de 150 mm x 30 mm y un diámetro de empaque de 5 µm) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

A = solución al 0,1% v/v de ácido trifluoroacético en agua

B = solución al 0,1% v/v de ácido trifluoroacético en acetonitrilo.

Preparación intermediaIntermedio 1: 3-pentanimidamido-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (12 ml, 4M, 48 mmoles) a una suspensión de clorhidrato de 3-amino-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,04 g, 10,7 mmol) (J. Org. Chem. 1999,64 (22), 8411) en valeronitrilo (30 ml). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el material sólido se recogió mediante filtración y se lavó con TBME. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (2,19 g). Se añadió una porción adicional de TBME al filtrado y la mezcla se filtró de nuevo, el precipitado se lavó con TBME y se secó para dar una porción adicional del compuesto del título (0,275 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ Delta ppm 12,22 (br. s., 1 H) 10,88 (s, 1 H) 9,39 (br. s., 1 H) 8,25 (br. s., 1 H) 7,09 (t, J=2,9 Hz, 1 H) 6,19 (t, J=2,5 Hz, 1 H) 4,23 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 2,52 - 2,60 (m, 2 H) 1,63 - 1,77 (m, 2 H) 1,34 - 1,47 (m, 2 H) 1,27 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 0,94 (t, J=7,4 Hz, 3 H)

Intermedio 2: 2-butyl-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4(-5H)-ona

Se añadió una solución de hidróxido de sodio (1,44 g, 35,9 mmol) en agua (7 ml) a una solución de clorhidrato de 3-pentanimidamido-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,46 g, 8,99 mmol) en etanol (30 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante un total de 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a pH 6,5 con ácido cítrico acuoso. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido (1,69 g).

LCMS (Sistema B): t_{RET} = 0,66 min; MH⁺ 192

Intermedio 3: 2-butyl-4-cloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

Se añadió oxiclورو de fósforo (20 ml, 21,46 mmol) a 2-butyl-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona (1,69 g). La mezcla resultante se calentó a 100°C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se vertió sobre hielo. La fase acuosa se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio (5 M) hasta pH 7. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (10,69 g)

LCMS (Sistema B): t_{RET} = 0,90 min; MH⁺ 210, 212

Intermedio 4: 2-butyl-4-cloro-7-yodo-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

Se añadió en porciones N-yodosuccinimida (2,09 g, 9,29 mmol) a una solución agitada de 2-butyl-4-cloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (1,69 g, 8,06 mmol) en THF (35 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con TBME (50 ml), a continuación, se lavó con solución acuosa de tiosulfato sódico (50 ml) y, a continuación, con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de diclorometano-ciclohexano durante 30 minutos seguido de un gradiente de 0-100% de TBME-ciclohexano seguido de 0-20% de metanol durante 15 minutos. Las fracciones apropiadas se identificaron mediante LC-MS, a continuación, se combinaron y se evaporaron en vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (2,2 g).

LCMS (Sistema B): t_{RET} = 1,14 min; MH⁺ 336, 338

Intermedio 5: 5-((benciloxi)metil)-2-butyl-4-cloro-7-yodo-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

Se añadió en porciones hidruro sódico (0,338 g, 60% en aceite, 14,08 mmol) a una solución agitada de 4-cloro-7-yodo-2-butyl-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (2,19 g, 6,53 mmol) en DMF (30 ml) enfriada en un baño de hielo. Después de 30 minutos, se añadió bencil clorometil éter (1,13 ml, 1,278 g, 8,16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua y, a continuación, con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía sobre sílice (100 g) usando un gradiente de 0-100% de acetato de etilo-ciclohexano durante 30 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (2,82 g).

LCMS (Sistema B): t_{RET} = 1,49 min; MH⁺ 456, 458

Intermedio 6: 5-((benciloxi)metil)-2-butyl-7-yodo-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina

Se suspendió 5-((benciloxi)metil)-2-butyl-4-cloro-7-yodo-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (1 g, 2,2 mmol) en 2-propanol (5 ml) y

5 solución de amoníaco al 35% (0,88) (4 ml). La reacción se agitó a 120°C durante 90 minutos en un microondas Biotage Initiator. Se añadió 1 ml adicional de solución de amoníaco al 35% (0,88) a la reacción. La reacción se agitó a 120°C durante 90 minutos en un microondas Biotage Initiator. La reacción se evaporó en vacío para dar un aceite de color amarillo pálido. El aceite se disolvió en el volumen mínimo de metanol al 20% en diclorometano y se purificó mediante cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en gradiente de ciclohexano durante 80 minutos. Las fracciones se combinaron y se evaporaron en vacío para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (768 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 1,19$ min; MH^+ 437

Intermedio 7: 5-metil-3-pentanimidamido-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

10 Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno en dioxano (4M, 308 ml, 1,2 mol) a 3-amino-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (38,3 g, 228 mmol) (J. Med. Chem. 2008,51, 68) en valerónitrilo (383 ml). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante la noche. Se añadió una porción adicional de ácido (160 ml, 0,64 moles) y la mezcla se calentó a 55°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se suspendió en TBME (1.200 ml) durante 30 minutos, a continuación, el sólido se filtró y se lavó con TMBE y se secó. El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color marrón (58,9 g).

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm incluye 11,90 (br, s, 1 H) 11,09 (s, 1 H) 9,52 (br, s, 1 H) 8,14 (br, s, 1 H) 5,82 (br, s, 1 H) 4,12 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 3,48 (br, s, 1 H) 2,14 (s, 3 H) 1,51 - 1,70 (m, 2 H) 1,05 - 1,40 (m, 6 H) 0,84 (t, J=7,1 Hz, 3 H)

Intermedio 8: 2-butil-6-metil-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona

20 Se añadió gota a gota una solución acuosa de hidróxido de sodio (6 M, 138 ml) a una solución de 5-metil-3-pentanimidamido-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (58,9 g, 0,2 mol) en etanol (550 ml) enfriada en un baño de hielo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (700 ml) y el pH se ajustó a pH 6,5 usando ácido cítrico acuoso (2M). La mezcla resultante se agitó durante 45 minutos, a continuación, se filtró y el material sólido se lavó con agua. El material se secó en una estufa de vacío a 50°C para dar el compuesto del título.

25 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm incluye 11,60 (s, 1 H) 11,53 (s, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 2,33 - 2,50 (m, 2 H) 2,19 (s, 3H) 1,45 - 1,60 (m, 2 H) 1,10 - 1,26 (m, 2 H) 0,70 - 0,84 (m, 3 H)

Intermedio 9: 2-butil-4-cloro-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

30 Se añadió gota a gota oxocloruro de fósforo (42,8 ml, 70,4 g, 0,459 moles) a una solución de 2-butil-6-metil-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona (37,5 g, 0,183 mol) en acetonitrilo (750 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota una porción adicional de oxocloruro de fósforo (42,8 ml, 70,4 g, 0,459 mol) y se continuó el calentamiento durante 3,5 horas adicionales. La reacción se enfrió de nuevo a temperatura ambiente y se añadió gota a gota otra porción de oxocloruro de fósforo (42,8 ml, 70,4 g, 0,459 mol) y se continuó el calentamiento durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche y, a continuación, se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, a continuación, se concentró. El residuo se enfrió en un baño de hielo y se añadió cuidadosamente agua enfriada con hielo (650 ml). El pH se ajustó a 8 usando una solución acuosa de hidróxido de potasio y, a continuación, la mezcla se agitó durante 45 minutos. La mezcla se repartió entre diclorometano (1.000 ml) y agua (1.000 ml). La capa acuosa y el material sólido se volvieron a extraer con diclorometano (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron a través de un tapón de alúmina neutra. El filtrado se concentró hasta un aceite de color amarillo, se añadieron un cristal de siembra y hexano. El material sólido se filtró, se lavó con hexano y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (15,5 g).

LCMS (Sistema A): $t_{RET} = 0,81$ min; MH^+ 224 / 226

Intermedio 10: 2-butil-4-cloro-7-yodo-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

Preparado de manera similar al Intermedio 4 a partir de 2-butil-4-cloro-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina.

45 LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 1,20$ min; MH^+ 350, 352

Intermedio 11: 5-((benciloxi)metil)-2-butil-4-cloro-7-yodo-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

Preparado de manera similar al Intermedio 5 a partir de 2-butil-4-cloro-7-yodo-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 1,54$ min; MH^+ 470, 472

Intermedio 12: 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina

Preparado de manera similar al Intermedio 6 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-4-cloro-7-yodo-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidina

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 1,24$ min; MH^+ 451

5 Intermedio 13: 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-cloropent-1-il)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina

A una suspensión desgasificada de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina (2,768 g, 6,34 mmol), yoduro de cobre (I) (0,242 g, 1,269 mmol), y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,445 g, 0,634 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (40 ml) se añadió gota a gota, durante 2 minutos, una solución de 5-cloropent-1-ina (0,781 g, 7,61 mmol) y trietilamina (1,231 ml, 8,88 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se concentró en vacío y el aceite de color marrón resultante se repartió entre agua (500 ml) y acetato de etilo (500 ml). La parte orgánica se separó y la parte acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron en vacío. La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía sobre sílice (Si) (2 x 100 g) usando un gradiente de acetato de etilo-ciclohexano 0-100% durante 60 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para dar un aceite de color rojo. La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía sobre sílice usando un gradiente de acetato de etilo-ciclohexano 0-100% durante 80 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. (1,13 g).

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 1,29$ min; MH^+ 411, 413

20 Intermedio 14: 4-(5-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-7-il)pent-4-in-1-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,243 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) se le añadió 1-BOC-piperazina (50 mg, 0,268 mmol) y trietilamina (51 μ l, 0,366 mmol). La reacción se agitó a 70°C durante 22 horas. Se añadieron 100 mg adicionales (0,537 mmol) de 1-BOC-piperazina y 0,1 ml (0,717 mmol) de trietilamina a la reacción. La reacción se agitó a 70°C durante 24 horas adicionales. La reacción enfriada se evaporó en vacío y se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó en vacío para dar un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (2 x 1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (80 mg).

30 LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 1,35$ min; MH^+ 561.

Intermedio 15: 1-iso-propil-4-(pent-4-in-1-il)piperazina

Una mezcla de 1-(1-metiletil)piperazina (6 g, 46,8 mmol), 5-cloro-1-penteno (4,91 ml, 46,8 mmol) y bicarbonato de sodio (3,93 g, 46,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (75 ml) se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se repartió entre éter (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml), a continuación, se secó usando una frita hidrófoba y se evaporó. El material bruto se purificó en un cartucho SCX de 50 g (preacondicionado con MeOH) eluido con MeOH y enjuagado con NH_3 / MeOH 2 M. Las fracciones apropiadas se concentraron y se secaron en vacío para obtener el compuesto del título como un aceite de color pardo claro (3,22 g).

40 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) contiene las siguientes señales δ ppm 2,39 - 2,69 (m, 10 H) 2,19 - 2,27 (m, 2 H) 1,93 - 1,97 (m, 1 H) 1,67 - 1,78 (m, 2 H) 1,01 - 1,10 (m, 6 H)

Intermedio 16: 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)pent-1-in-1-il)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina

A una solución desgasificada de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina (223 mg, 0,511 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (3,5 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,10 mmol), bis(trifenilfosfina)paladio (II) (40 mg, 0,057 mmol) y finalmente trietilamina (0,128 ml, 0,920 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos y, a continuación, se añadió gota a gota una solución de 1-(1-metiletil)-4-(4-pentin-1-il)piperazina (159 mg, 0,818 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 40 minutos. Se añadió una solución de 1-(1-metiletil)-4-(4-pentin-1-il)piperazina 60 mg (0,309 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra desgasificada (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 30 minutos. La reacción se evaporó en vacío para dar un aceite de color amarillo oscuro. El aceite se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se

evaporaron en vacío para dar un aceite de color amarillo oscuro. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (4x1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para producir el compuesto del título como un aceite de color amarillo (80 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 1,17$ min; MH^+ 503.

5 Intermedio 17: 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)pent-1-in-1-il)-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

10 A una solución desgasificada de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (159 mg, 0,353 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,100 mmol), bis(trifenilfosfina)paladio (II) (40 mg, 0,057 mmol) y finalmente trietilamina (0,088 ml, 0,636 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos y, a continuación, se añadió gota a gota una solución de 1-(1-metiletil)-4-(4-pentin-1-il)piperazina (110 mg, 0,565 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 40 minutos. Se añadió 1-(1-metiletil)-4-(4-pentin-1-il)piperazina adicional (110 mg, 0,565 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a 55°C durante 45 minutos. Se añadió 1-(1-metiletil)-4-(4-pentin-1-il)piperazina (110 mg, 0,565 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a 55°C durante 45 minutos. La reacción se evaporó en vacío para dar un aceite de color amarillo oscuro. El aceite se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron en vacío para dar un aceite de color amarillo oscuro. El producto bruto se disolvió en 6 ml de DMSO/MeOH 50:50 y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (61 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 1,22$ min; MH^+ 517.

Intermedio 18: 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(4-etilpiperazin-1-il)pent-1-in-1-il)-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

Preparado de manera similar al Intermedio 17 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina y 1-etil-4-(pent-4-in-1-il)piperazina (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011,21 (6), 1601; WO2006/105372).

25 LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 1,17$ min; MH^+ 503

Intermedio 19: 4-(3-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)prop-2-in-1-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo

30 A una solución desgasificada de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (150 mg, 0,344 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (3 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió yoduro de cobre (I) (13 mg, 0,068 mmol), bis(trifenilfosfina)paladio (II) (27 mg, 0,038 mmol) y, finalmente, trietilamina (0,086 ml, 0,619 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos y, a continuación, se añadió 4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (139 mg, 0,619 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 55°C en un baño de aceite precalentado y se agitó a 55°C durante 40 minutos. La reacción se evaporó en vacío para dar un aceite de color marrón oscuro. El aceite se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron en vacío para dar un aceite de color marrón oscuro. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (2 x 1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para producir el compuesto del título como un aceite de color marrón (180 mg).

40 LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 1,26$ min; MH^+ 533

Intermedio 20: 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(3-(piperazin-1-il)prop-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

45 A una solución de 4-(3-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)prop-2-in-1-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (85 mg, 0,160 mmol) en metanol anhidro (5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,5 ml, 2,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se añadieron 0,5 ml adicionales (2,0 mmol) de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se evaporó hasta la sequedad bajo una corriente de nitrógeno para dar un aceite de color verde. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (2 x 1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para producir el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (38 mg).

50 LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 0,97$ min; MH^+ 433

Intermedio 21: 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(3-(4-etilpiperazin-1-il)prop-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

5 A una solución de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(3-(piperazin-1-il)prop-1-in-1-il)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina (38 mg, 0,088 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml) a temperatura ambiente se añadieron trietilamina (25 µl, 0,179 mmol) y yodoetano (10 µl, 0,125 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se evaporó en vacío para dar un aceite de color amarillo pálido. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). La fracción apropiada se evaporó en vacío para producir el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (28 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 1,04$ min; MH^+ 461

Intermedio 22: 4-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)but-3-in-1-ol

10 A una solución de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina (3,04 g, 6,97 mmol) en N, N-dimetilformamida (35 ml) se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,489 g, 0,697 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,265 g, 1,394 mmol). La solución se agitó y se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, a continuación, la mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de but-3-in-1-ol (0,733 g, 10,45 mmol) y trietilamina (1,457 ml, 10,45 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío a 60°C y el residuo se repartió entre 3:1 de $CHCl_3$:IPA (250 ml) y agua (250 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con $CHCl_3$:IPA (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron en vacío para dar un aceite de color marrón viscoso (5,34 g). La muestra se disolvió en $CHCl_3$:IPA y se precargó en florisil. La muestra se purificó mediante cromatografía sobre sílice (2 x 100 g) usando un gradiente de 0-10% de metanol-TBME durante 40 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para dar un sólido de color naranja (2,064 g). El sólido se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó a 50°C durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido (1,53 g).

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 0,95$ min; MH^+ 379

Intermedio 23: 4-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)butan-1-ol

25 Una solución de 4-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)but-3-in-1-ol (948 mg, 2,505 mmol) en acetato de etilo (50 ml) y etanol (50 ml) se hidrogenó usando el cubo H (ajustes: 25°C, H_2 completo, caudal 1 ml/min) y Pd/C CatCart 70 al 10% como catalizador. La mezcla de reacción se concentró en vacío a 60°C para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo viscoso que cristalizó en reposo (884 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 0,98$ min; MH^+ 383

Intermedio 24: 4-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)butanal

30 Una mezcla de 4-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)butan-1-ol (884 mg, 2,311 mmol), N-óxido de N-metilmorfolina (420 mg, 3,59 mmol), tamices moleculares de 4 Å en polvo y perrutenato de tetrapropilamonio (58 mg, 0,165 mmol) se colocó bajo nitrógeno y se añadió una mezcla de diclorometano anhidro (27 ml) y acetonitrilo anhidro (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (390 mg, 3,33 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (38 mg, 0,108 mmol) en DCM anhidro (5 ml) adicionales y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. Se añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (130 mg, 1,11 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (100 mg, 0,284 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta se lavó tres veces con DCM. El disolvente de reacción se eliminó en vacío y el residuo se disolvió en DCM y se pasó a través de Celite una segunda vez. La torta se lavó tres veces con DCM y el disolvente se eliminó en vacío para dar una goma de color negro. La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía sobre sílice (100 g) usando un gradiente de 0-25% de metanol-diclorometano durante 40 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para dar una goma de color naranja con un tinte negro. La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía sobre sílice (100 g) usando un gradiente de 0-25% de metanol-diclorometano durante 80 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para dar el compuesto del título como una goma de color amarillo pálido (268 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 1,08$ min; MH^+ 381

Intermedio 25: 4-(4-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)butil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo

50 Una suspensión de 4-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)butanal (268 mg, 0,704 mmol) y tamices moleculares de 4 Å en diclorometano anhidro (20 ml) se colocó bajo nitrógeno y piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (262 mg, 1,409 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto, a continuación, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (299 mg, 1,409 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos adicionales. Se

añadieron tamices moleculares 4A adicionales y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta se lavó con DCM. Se eliminó el disolvente en vacío para dar un aceite de color amarillo viscoso. El aceite se volvió a disolver en DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron en vacío para dar una goma de color amarillo (488 mg). La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía sobre un cartucho de sílice (100 g) usando un gradiente de 0-10% MeOH:TBME durante 40 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para dar el compuesto del título como una goma de color amarillo pálido (338 mg).

10 LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 1,31$ min; MH^+ 551

Intermedio 26: 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(4-(piperazin-1-il)butil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

Se disolvió 4-(4-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il) butil)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (338 mg, 0,614 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y, a continuación, se añadió lentamente HCL (solución 4 M en dioxano) (2 ml, 8,00 mmol). El recipiente de reacción se selló y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, tiempo durante el cual se formó un precipitado de color amarillo. La mezcla de reacción se concentró en vacío a 55°C y se trituró con éter dietílico para dar una goma de color amarillo. La goma se disolvió de nuevo en metanol y se sometió a destilación azeotrópica con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido pegajoso de color amarillo (298 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 1,03$ min; MH^+ 451

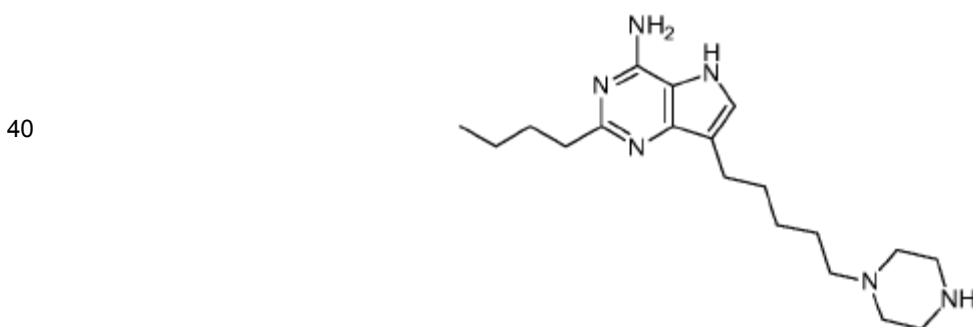
20 Intermedio 27: 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)butil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

A una suspensión agitada de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(4-(piperazin-1-il)butil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (227 mg, 0,466 mmol), trietilamina (0,071 ml, 0,513 mmol) y tamices moleculares 4Å en diclorometano anhidro (15 ml) se añadió acetona (0,05 ml, 0,681 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (198 mg, 0,932 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la reacción se añadió acetona adicional (0,05 ml, 0,681 mmol) y trietilamina adicional (0,035 ml, 0,256 mmol) y la reacción se agitó a 40°C durante 1 h. La reacción se agitó durante 45 minutos adicionales antes de añadir acetona adicional (0,05 ml, 0,681 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico adicional (100 mg, 0,46 mmol) y la agitación a 40°C continuó durante 16 h. A la reacción se añadió acetona adicional (0,05 ml, 0,681 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico adicional (100 mg, 0,46 mmol) y la agitación a 40°C continuó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (35 ml) y se filtró a través de una almohadilla de celite. La torta de filtración se lavó con DCM (10 ml), los filtrados combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se secó usando una frita hidrófoba y se concentró en vacío. La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía sobre un cartucho de sílice funcionalizado con aminopropilo (20 g) usando un gradiente de 0-100% de acetato de etilo-ciclohexano durante 40 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para dar el compuesto del título como una goma incolora (57 mg).

35 LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 1,14$ min; MH^+ 493

Ejemplo de preparación

Ejemplo 1: 2-butil-7-(5-(piperazin-1-il)pentil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

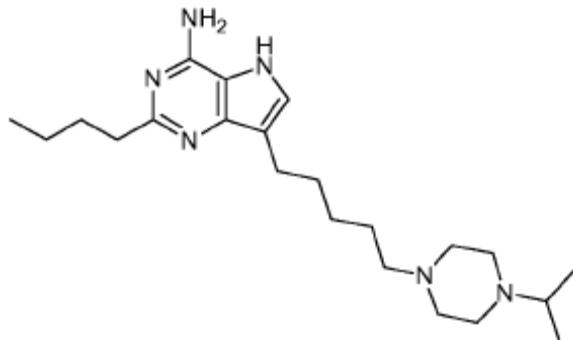


45 Se pasó 4-(5-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)pent-4-in-1-il)piperazin-1-carboxilato de tert-butilo (80 mg, 0,143 mmol) en etanol (15 ml) a través del cubo H, (ajustes: 45°C, hidrógeno completo, caudal 1 ml/min y paladio al 10% sobre carbono CatCart30 como catalizador). La solución se pasó de nuevo por el cubo H (ajustes: 45°C, hidrógeno completo, caudal 1 ml/min). La solución se evaporó en vacío para dar un sólido de color blanco.

El sólido se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para dar un sólido de color blanco (37 mg). El sólido se disolvió en metanol anhidro (2,5 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,5 ml 2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se evaporó hasta la sequedad bajo una corriente de nitrógeno para dar un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (26 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 0,80$ min; MH^+ 345

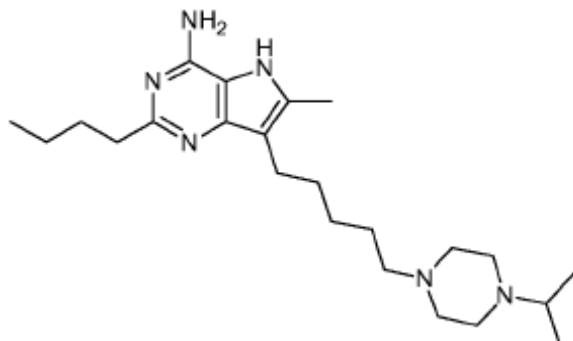
Ejemplo 2: 2-butil-7-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)pentil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina



5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)pent-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (77 mg, 0,153 mmol) en etanol (20 ml) a través del cubo H (ajustes: 45°C, hidrógeno completo, caudal 1 ml/min y paladio al 10% sobre carbono CatCart30 como el catalizador). Se insertó un nuevo cartucho de paladio al 10% sobre carbono CatCart30 en el cubo H y la solución se volvió a pasar a través del cubo H (ajustes: 45°C, hidrógeno completo, caudal 1 ml/min). La solución se evaporó en vacío para dar un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). La fracción apropiada se evaporó en vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (21 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 0,90$ min; MH^+ 387

Ejemplo 3: 2-butil-7-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)pentil)-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

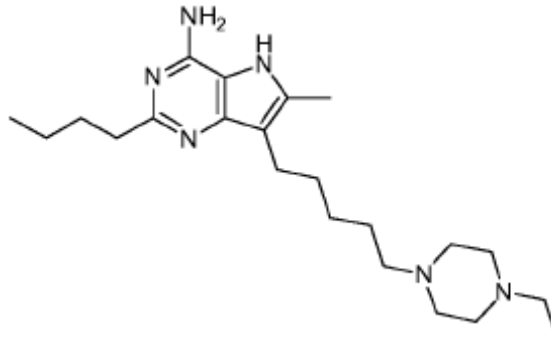


Una solución de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)pent-1-in-1-il)-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d] pirimidin - 4-amina (61 mg, 0,118 mmol) en metanol (15 ml) se pasó tres veces a través del cubo H (ajustes: 40°C, hidrógeno completo, caudal 1 ml/min y paladio al 10% sobre carbono CatCart30 como el catalizador). La solución se evaporó en vacío para producir 29 mg de un sólido de color amarillo pálido. El producto bruto se disolvió en 1 ml de DMSO/MeOH 50:50 y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (14 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 0,93$ min; MH^+ 401

Ejemplo 4: 2-butil-7-(5-(4-etilpiperazin-1-il)pentil) -6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

5



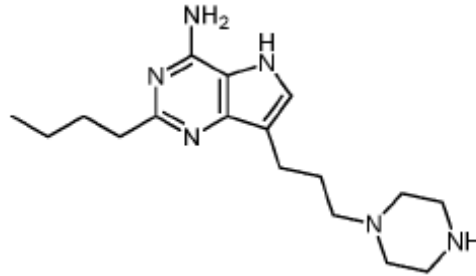
10

Preparado de manera similar al Ejemplo 3 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(4-etilpiperazin-1-il)pent-1-in-1-il)-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina.

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 0,91$ min; MH^+ 387

Ejemplo 5: 2-butil-7-(3-(piperazin-1-il)propil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina

15

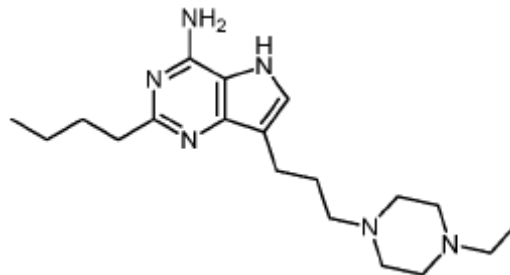


20

Preparado de manera similar al Ejemplo 1 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(4-etilpiperazin-1-il)pent-1-in-1-il)-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina. LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 0,68$ min; MH^+ 317

Ejemplo 6: 2-butil-7-(3-(4-etilpiperazin-1-il) propil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina

25

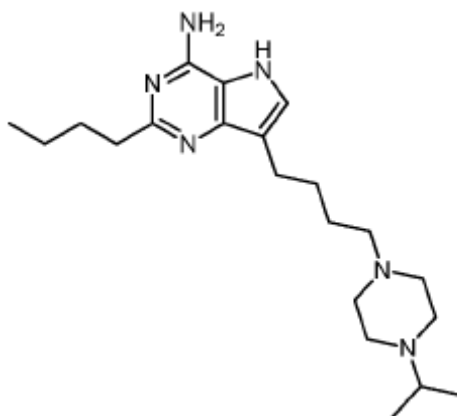


30

Preparado de manera similar al Ejemplo 1 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(3-(4-etilpiperazin-1-il) prop-1-in-1-il)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina.

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 0,72$ min; MH^+ 345

Ejemplo 7: 2-butil-7-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)butil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina



5

10 Preparado de manera similar al Ejemplo 3 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il) butil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 0,85$ min; MH^+ 373

Evaluación Biológica

Los compuestos de la invención se ensayaron para determinar la actividad biológica in vitro según el siguiente ensayo.

Ensayo para la inducción de interferón- α y TNF- α usando sangre entera humana fresca (WB)

15 Preparación de compuestos

Los compuestos se prepararon a 100x de la concentración requerida en DMSO en placas de microtitulación de fondo plano a un volumen de 1,5 μ l. Las columnas 1-10 contenían una dilución en serie de 1 en 4 del compuesto de ensayo. Se incluyó en cada placa una dilución en serie del agonista TLR7/8 resiquimod como estándar y la columna 11 contenía 1,5 μ l de resiquimod 200 μ M (dando una concentración final de 2 μ M, usada para definir la respuesta máxima aproximada al resiquimod). Cada compuesto se ensayó por duplicado para cada donante.

20

Incubación y ensayos para interferón- α y TNF- α

Se recogieron muestras de sangre de tres donantes humanos en heparina sódica (10 U/ml). Se dispensaron 150 μ l de sangre entera en las Col 1 a 11 de las placas de ensayo que contenían 1,5 μ l de compuesto de ensayo o estándar en DMSO. Las placas se colocaron en una incubadora durante la noche (37°C, 95% de aire, 5% de CO₂). Después de la incubación durante la noche, las placas se retiraron de la incubadora y se mezclaron en un agitador orbital durante aproximadamente 1 minuto. Se añadieron 100 μ l de solución salina al 0,9% a cada pocillo y las placas se mezclaron de nuevo en un agitador orbital. A continuación, las placas se centrifugaron (2.500 rpm, 10 min), después de lo cual se retiró una muestra de plasma usando un Biomek FX y se ensayó tanto para IFN- α como para TNF- α usando la plataforma de ensayo de electroquimioluminiscencia MSD (Mesoscale Discovery). El ensayo de IFN- α se llevó a cabo de manera similar a la descrita anteriormente. El ensayo de TNF- α se llevó a cabo según las instrucciones del kit (N° de cat. K111BHB).

25

30

La citoquina liberada se expresó como un porcentaje del control de resiquimod 2 μ M (columna 11). Este porcentaje se representó en función de la concentración del compuesto y el valor pEC₅₀ para la respuesta determinada por ajuste de curvas de mínimos cuadrados no lineal. Para las respuestas IFN- α , generalmente se seleccionó un modelo logístico de 4 parámetros. Para las respuestas de TNF- α en las que se obtuvo una respuesta máxima clara (es decir, se observó una meseta bien definida en la respuesta), se usó generalmente un modelo de 4 parámetros. Si la asíntota superior de la curva no estaba bien definida, entonces el ajuste de la curva se limitó generalmente a una respuesta máxima del 100% (es decir, a la respuesta a 2 μ M de resiquimod) o a la respuesta de la concentración más alta ensayada si ésta era mayor que la respuesta con resiquimod. Algunas curvas tenían forma de campana para una o ambas citoquinas y los datos de citoquinas en la pendiente descendente de la respuesta con forma de campana (es decir, concentraciones por encima de aquellas que dan la respuesta máxima) fueron generalmente excluidos del ajuste, normalmente con la excepción de la concentración inmediatamente por encima del pico de respuesta. De esta manera, el ajuste de la curva se concentró en la pendiente ascendente de la curva de respuesta a la dosis.

35

40

Resultados

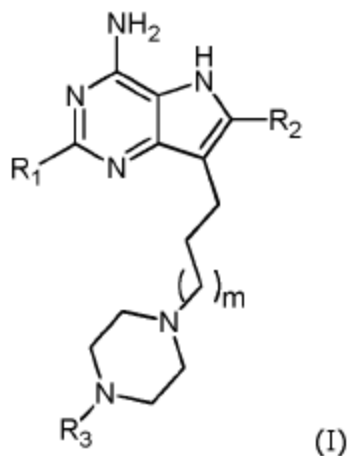
Los Ejemplos 1 a 7 tenían un valor pEC₅₀ medio para IFN- α de $\geq 5,8$.

45

Los Ejemplos 1 a 7 tenían un valor pEC₅₀ medio para TNF- α de $\leq 5,3$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo:



en la que:

R₁ es n-alquilo C₃₋₆;

15 R₂ es hidrógeno o metilo;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

m es un número entero que tiene un valor de 1 a 4.

2. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que R₁ es n-butilo.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal del mismo, en el que R₂ es hidrógeno.

20 4. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal del mismo, en el que R₂ es metilo.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal del mismo, en el que m es un número entero que tiene un valor de 1, 2, 3 o 4.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal del mismo, en el que m es un número entero que tiene un valor de 1 o 3.

25 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal del mismo, en el que R₃ es isopropilo o etilo.

8. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal del mismo, seleccionado de entre el grupo que consiste en:

2-butil-7-(5-(piperazin-1-il)pentil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina,

2-butil-7-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)pentil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina,

2-butil-7-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)pentil)-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina,

30 2-butil-7-(5-(4-etilpiperazin-1-il)pentil)-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina,

2-butil-7-(3-(piperazin-1-il)propil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina,

2-butil-7-(3-(4-etilpiperazin-1-il)propil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina; y.

2-butil-7-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)butil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

35 10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que está en forma de una base libre.

11. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

12. Composición de vacuna que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antígeno o una composición de antígeno.

5 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, enfermedades infecciosas y cáncer.

10 15. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, enfermedades infecciosas y cáncer.