

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 433**

51 Int. Cl.:

C07D 473/18 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2011 PCT/GB2011/052476**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012 WO12080730**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2011 E 11805575 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2651943**

54 Título: **Derivados de purina**

30 Prioridad:

17.12.2010 US 201061424171 P

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

28.07.2017

73 Titular/es:

**SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.
(100.0%)
6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8524, JP**

72 Inventor/es:

**ABBOTT, PHILLIP;
BONNERT, ROGER, VICTOR;
MCINALLY, THOMAS;
THOM, STEPHEN;
WADA, HIROKI y
ONUMA, SATOSHI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 627 433 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

Derivados de purina

La presente invención se refiere al compuesto [4-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil][3-(piperidin-1-il)propil]amino}metil)fenil]acetato de metilo y a sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto y su uso en terapia.

El sistema inmune está compuesto de inmunidad innata y adquirida, las cuales trabajan en cooperación para proteger al huésped de infecciones microbianas. Se ha demostrado que la inmunidad innata puede reconocer patrones moleculares conservados asociados a patógenos a través de receptores de tipo Toll (TLRs) expresados en la superficie celular de células inmunes. El reconocimiento de patógenos invasores desencadena entonces la producción de citoquinas (incluyendo el interferón alfa (IFN α)) y la regulación positiva de moléculas co-estimuladoras en los fagocitos, conduciendo a la modulación de la función de células T. Por lo tanto, la inmunidad innata está estrechamente ligada a la inmunidad adquirida y puede influir en el desarrollo y la regulación de una respuesta adquirida.

Los TLRs son una familia de receptores de membrana de tipo I caracterizados por un dominio de repetición rico en leucina (LRR) extracelular NH₂-terminal y una cola intracelular COOH-terminal que contiene una región conservada denominada el dominio de homología del receptor de Toll/IL-1 (TIR). El dominio extracelular contiene un número variable de LRR, que se piensa está implicado en la unión a ligando. Hasta la fecha se han descrito once TLRs en seres humanos y ratones. Difieren entre sí en especificidades de ligando, patrones de expresión y en los genes diana que pueden inducir.

Se han desarrollado ligandos que actúan a través de TLRs (también conocidos como modificadores de la respuesta inmune (IRMS)), por ejemplo, los derivados de imidazoquinolina descritos en la patente de EE.UU. N° 4689338, que incluyen el producto Imiquimod para el tratamiento de verrugas genitales, y los derivados de adenina descritos en los documentos WO 98/01448 y WO 99/28321.

Agonistas de TLR7 suprimen la respuesta inmune dependiente de células Th2 mediante la mejora de la respuesta de Th1. Se espera que tales agonistas sean útiles en el tratamiento de un cierto número de enfermedades mediante la modulación de la respuesta inmune Th1/Th2. Sin embargo, la exposición sistémica a un agonista de TLR7 puede resultar en efectos secundarios indeseables tales como síntomas similares a la gripe provocados por la inducción de citoquinas, incluyendo IL-6, IL-12 e IFN de tipo I.

El documento WO2005/0092893 describe una clase de derivados de oxoadenina 9-sustituídos que tienen propiedades inmunomoduladoras que actúan a través de TLR7, que son útiles en el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades virales o alérgicas, afecciones de la piel tales como dermatitis atópica y cánceres.

Los documentos WO2007/031726 A1 y WO 2008/071976 A1 describen derivados de adenina que tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad de receptores de tipo toll (especialmente TLR7).

Los restos éster en los compuestos descritos en el documento WO2005/0092893 se metabolizan rápidamente en el plasma para dar el ácido menos activo. Los compuestos son, por lo tanto, adecuados para la administración tópica, y se espera que ejerzan los efectos deseados en el sitio de administración, pero pueden convertirse rápidamente en el metabolito ácido menos activo tras la entrada en la circulación sistémica, reduciendo con ello el efecto secundario indeseable que puede estar asociado con la exposición sistémica a un agonista de TLR7.

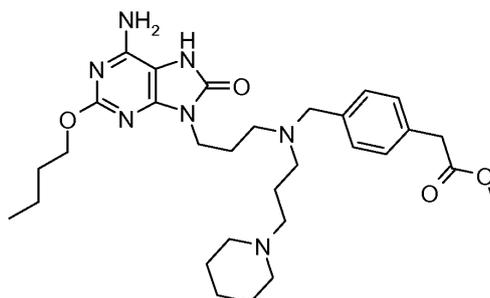
Después de la administración de un fármaco, la eliminación del cuerpo se produce ya sea por el metabolismo, habitualmente por la mucosa del hígado o del intestino, o por excreción, habitualmente por los riñones y/o el hígado. El metabolismo hepático se produce principalmente por la familia del citocromo P450 (CYP) de enzimas ubicadas en el retículo endoplásmico hepático. La P450 del citocromo es una gran familia de isoenzimas que se han clasificado en más de 15 subfamilias. La subfamilia CYP3A, que incluye CYP3A4, 3A5, 3A7 y 3A4 es la responsable del metabolismo de aproximadamente 60% de los fármacos terapéuticos conocidos. CYP3A4, en particular, es la isoenzima de CYP más abundante tanto en el hígado como en el intestino y está implicada en el metabolismo de más de 50% de los fármacos utilizados clínicamente (Mechanism-Based Inhibition of Cytochrome P450 3A4 by Therapeutic Drugs. Clin. Pharmacokinet, 2005, 44, 279-304). Al igual que todas las otras enzimas de CYP, CYP3A4 es susceptible a la inhibición basada en un mecanismo tanto reversible como irreversible (Time-dependent CYP Inhibition. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2007, 3, 51-66). Su baja especificidad para el sustrato hace que las enzimas de CYP sean susceptibles a la inhibición por una amplia diversidad de fármacos estructuralmente distintos.

Si un inhibidor de CYP se co-administra con otro agente que se metaboliza por esa CYP particular, el inhibidor de CYP puede resultar en aumentos significativos en las concentraciones en sangre y tejidos del otro agente. Tales cambios pueden alterar el perfil de seguridad y eficacia, especialmente en fármacos de estrecho margen terapéutico.

Por lo tanto, generalmente es deseable encontrar fármacos que tengan una inhibición baja de CYP, en particular de CYP3A4, para minimizar la posibilidad de interacciones adversas fármaco-fármaco.

Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que el compuesto [4-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil][3-(piperidin-1-il)propil]amino}metil)fenil]acetato de metilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo es un potente agonista de TLR7 con un perfil de CYP favorable, que exhibe una inhibición baja de CYP3A4. Además, el compuesto tiene un cierto número de otras propiedades favorables, incluyendo una o más de; una corta semi-vida en plasma (por ejemplo plasma humano); una alta relación de actividad éster a ácido. El compuesto exhibe una favorable permeabilidad de la piel, en particular, una buena penetración a través del estrato córneo y como tal se espera que sea útil para el tratamiento de afecciones por aplicación dérmica. Por consiguiente, se espera que el compuesto sea adecuado como un agonista de TLR7 útil en el tratamiento de un cierto número de enfermedades que se describen aquí en adelante, por ejemplo por aplicación tópica del compuesto.

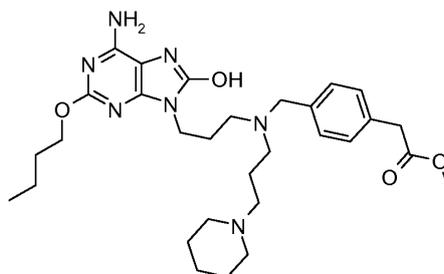
La estructura de [4-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil][3-(piperidin-1-il)propil]amino}metil)fenil]acetato de metilo (en lo sucesivo "Compuesto (I)") se muestra a continuación:



15 Compuesto (I)

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede existir en formas tautoméricas. Ha de entenderse que todos los tautómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la invención, incluyendo el tautómero hidroxilo de la fórmula:



Ha de entenderse que el Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede existir en formas solvatadas así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Ha de entenderse que la invención abarca todas dichas formas solvatadas.

25 También ha de entenderse que el Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede exhibir polimorfismo, y que la invención abarca todas estas formas.

Una sal adecuada, farmacéuticamente aceptable, de Compuesto (I) es, por ejemplo, una sal por adición de ácidos del Compuesto (I), por ejemplo una sal por adición de ácidos con un ácido inorgánico u orgánico. Ejemplos de sales por adición de ácidos inorgánicos incluyen hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato, hidroyoduro, nitrato y fosfato. Ejemplos de sales de ácidos orgánicos incluyen citrato, oxalato, acetato, formiato, propionato, benzoato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, metanosulfonato, benzenosulfonato y p-toluenosulfonato. Sales particulares de Compuesto (I) incluyen las sales hidrocloreto, formiato o hidrobromuro. En una realización de la invención, se proporciona una sal hidrocloreto del Compuesto (I). En otra realización de la invención, se proporciona una sal hidrobromuro del Compuesto (I).

35 En el contexto de la presente invención, el término "sal" define un material cristalino en el que se ionizan el Compuesto (I) y el ácido o, alternativamente, en donde ambos componentes utilizan interacciones intermoleculares

prominentes tales como enlaces hidrógeno, para combinar y producir un material cristalino uniforme (un co-cristal). Se apreciará que una sal de acuerdo con la invención puede ser parcialmente iónica y parcialmente co-cristal.

5 Un aspecto adicional de la invención proporciona una forma cristalina del Compuesto (I), Forma A en lo que sigue en esta memoria. La Forma A es cristalina y proporciona un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente tal como se muestra en la Figura 1 cuando se mide a una longitud de onda de 1,5418 Å. Los picos más prominentes (valores 2θ) del patrón de XRPD para la Forma A se muestran en la Tabla 1. Los valores 2θ en la Tabla 1 se miden con una precisión de $\pm 0,1^\circ$.

Tabla 1

Ángulo 2-Theta (2θ)°
3,0 (w)
5,9 (vs)
8,8 (vs)
11,8 (w)
17,7 (w)
18,2 (w)
21,0 (w)

10 La Forma A proporciona, además, una curva de calorimetría diferencial de barrido característica, a una velocidad de calentamiento lineal de 10°C por minuto en una bandeja de muestras de aluminio bajo una atmósfera de nitrógeno, que exhibe una transición endotérmica con una temperatura de inicio de $125(\pm 3)^\circ\text{C}$ y una segunda transición endotérmica con una temperatura de inicio de $164(\pm 3)^\circ\text{C}$.

La Forma A se puede preparar como se describe en el Ejemplo 1 que figura más adelante.

15 Por consiguiente, en una realización de la invención, se proporciona la Forma A, caracterizada por que dicha Forma A tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico en un valor 2θ seleccionado de la Tabla 1 $\pm 0,1^\circ$, cuando se mide a una longitud de onda de 1,5418 Å.

20 De acuerdo con otra realización de la invención, se proporciona la Forma A, caracterizada por que dicha Forma A tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos dos picos específicos (por ejemplo al menos 2, 3, 4, 5, 6 o 7 picos) a valores de 2θ seleccionados de la Tabla 1 $\pm 0,1^\circ$, cuando se mide a una longitud de onda de 1,5418 Å.

De acuerdo con otra realización de la invención, se proporciona la Forma A, caracterizada por que dicha Forma A tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

De acuerdo con otra realización de la invención, se proporciona la Forma A, caracterizada por la curva de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

25 Todavía un aspecto adicional de la invención proporciona una forma cristalina de la sal hidrocloreto del Compuesto (I), en adelante Forma B. La Forma B es cristalina y proporciona un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 3 cuando se mide a una longitud de onda de 1,5418 Å. Los picos más prominentes (valores 2θ) del patrón de XRPD para la Forma B se muestran en la Tabla 2. Los valores 2θ de la Tabla 2 se miden con una precisión de $\pm 0,1^\circ$.

30

Tabla 2

Ángulo 2-Theta (2θ)°
7,3 (s)
9,7 (s)
11,0 (vs)
12,9 (m)
14,3 (w)
18,4 (s)
21,2 (m)

La Forma B proporciona, además, una curva de calorimetría diferencial de barrido característica, a una velocidad de calentamiento lineal de 10°C por minuto en una bandeja de muestras de aluminio bajo una atmósfera de nitrógeno, que exhibe una transición endotérmica con una temperatura de inicio de 131(± 3)°C.

- 5 La Forma B se puede preparar como se describe en el Ejemplo 2 que figura más adelante.

Por consiguiente, en una realización de la invención, se proporciona la Forma B, caracterizada por que dicha Forma B tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico en un valor 2θ seleccionado de la Tabla 2 +/- 0,1°, cuando se mide a una longitud de onda de 1,5418 Å.

- 10 De acuerdo con otra realización de la invención, se proporciona la Forma B, caracterizada por que dicha Forma B tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos dos picos específicos (por ejemplo, al menos 2, 3, 4, 5, 6 o 7 picos) a valores 2θ seleccionadas de la Tabla 2 +/- 0,1°, cuando se mide a una longitud de onda de 1,5418 Å.

De acuerdo con otra realización de la invención, se proporciona la Forma B, caracterizada por que dicha Forma B tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 3.

- 15 De acuerdo con otra realización de la invención, se proporciona la Forma B, caracterizada por la curva de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como se muestra en la Figura 4.

- 20 Todavía un aspecto adicional de la invención proporciona una forma cristalina de la sal hidrobromuro del Compuesto (I), en adelante Forma C. La Forma C es cristalina y proporciona un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 5 cuando se mide a una longitud de onda de 1,5418 Å. Los picos más prominentes (valores 2θ) del patrón de XRPD para la Forma C se muestran en la Tabla 3. Los valores 2θ de la Tabla 3 se miden con una precisión de +/- 0,1°.

Tabla 3

Ángulo 2-Theta (2θ)°
7,4 (m)
9,5 (w)
11,2 (vs)
19,4 (m)
20,3 (w)
21,4 (m)
22,5 (m)

La Forma C proporciona, además, una curva de calorimetría diferencial de barrido característica, a una velocidad de calentamiento lineal de 10°C por minuto en una bandeja de muestras de aluminio bajo una atmósfera de nitrógeno, que exhibe una transición endotérmica con una temperatura de inicio de 121(± 3)°C.

La Forma C se puede preparar tal como se describe en el Ejemplo 3 que figura más adelante.

- 5 Por consiguiente, en una realización de la invención, se proporciona la Forma C, caracterizada por que dicha Forma C tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos un pico específico en un valor 2θ seleccionado de la Tabla 3 +/- 0,1°, cuando se mide a una longitud de onda de 1,5418 Å.

- 10 De acuerdo con otra realización de la invención, se proporciona la Forma C, caracterizada por que dicha Forma C tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con al menos dos picos específicos (por ejemplo al menos 2, 3, 4, 5, 6 o 7 picos) a valores 2θ seleccionados de la Tabla 3 +/- 0,1°, cuando se mide a una longitud de onda de 1,5418 Å.

De acuerdo con otra realización de la invención, se proporciona la Forma C, caracterizada por que dicha Forma C tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 5.

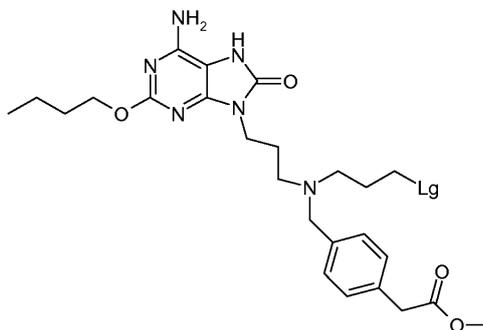
- 15 De acuerdo con otra realización de la invención, se proporciona la Forma C, caracterizada por la curva de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como se muestra en la Figura 6.

El Compuesto (I) se puede preparar utilizando métodos análogos a los descritos en los documentos WO2005/0092893 o EP2246353 y como Ejemplos ilustrados en esta memoria.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

- 20 Procedimiento (a)

La reacción de un compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo:



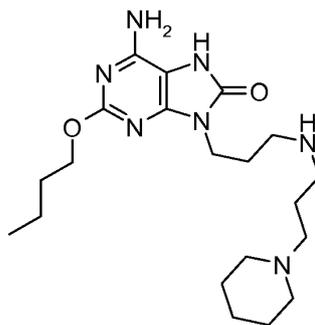
(II)

en donde Lg es un grupo lábil;

- 25 con piperidina; o

Procedimiento (b)

La reacción de un compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo:



(III)

con (4-formilfenil)acetato de metilo en presencia de un agente reductor;

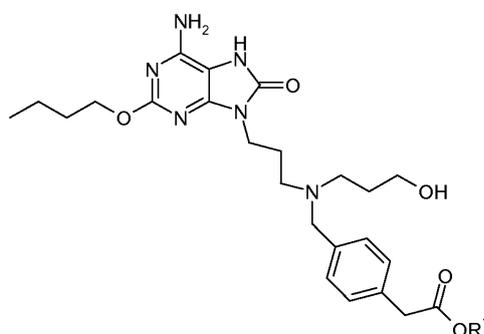
y formando después opcionalmente una sal farmacéuticamente aceptable de Compuesto (I).

Condiciones del Procedimiento (a)

- 5 Ejemplos de grupos lábiles representados por Lg en el compuesto de fórmula (II) incluyen halo (por ejemplo cloro, bromo o yodo), mesilato (metilsulfonilo), triflato (trifluorometanosulfonilo), besilato (bencenosulfonilo) o tosilato (toluenosulfonilo).

10 La reacción se lleva a cabo adecuadamente en presencia de un disolvente, por ejemplo un disolvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido o un disolvente orgánico no polar tal como tolueno. La temperatura de reacción se realiza adecuadamente a una temperatura en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

El compuesto de fórmula (II) se puede preparar mediante, por ejemplo, la reacción de un compuesto de fórmula (IV), o una sal del mismo:



15 (IV)

en donde R¹ es hidrógeno o metilo;

20 con un precursor adecuado del grupo lábil Lg. Por ejemplo, cuando Lg es mesilato, por reacción con cloruro de metanosulfonilo. Cuando Lg es cloro, el compuesto de fórmula (IV) puede hacerse reaccionar con un agente de cloración adecuado tal como cloruro de tionilo. Cuando Lg es yodo, un compuesto de fórmula (II), en donde Lg es cloro, puede hacerse reaccionar con yoduro de sodio.

Cuando R¹ es hidrógeno en el compuesto de fórmula (IV), el ácido se puede convertir en el éster metílico por reacción con metanol utilizando condiciones bien conocidas tal como se describe en los ejemplos de esta memoria.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar como se describe en esta memoria en los Ejemplos.

Condiciones del Procedimiento (b)

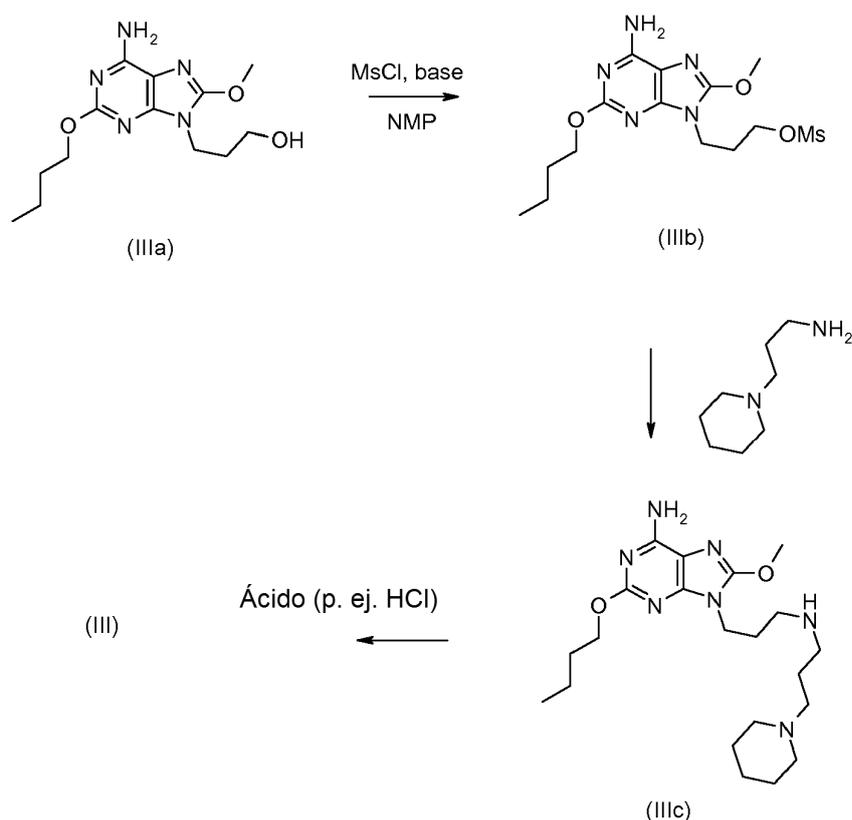
25 El procedimiento (b) se lleva a cabo por reacción del compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo y (4-formilfenil)acetato de metilo bajo condiciones de aminación reductora en presencia de un agente reductor adecuado. Ejemplos de agentes reductores incluyen un agente reductor hidruro, por ejemplo un hidruro de metal alcalino y aluminio tal como hidruro de litio y aluminio o, adecuadamente, un borohidruro de metal alcalino tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, trietilborohidruro de sodio, trimetoxiborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción se realiza convenientemente en un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano o dietil-éter para dar los agentes reductores más potentes tales como hidruro de litio y aluminio y, por ejemplo, cloruro de metileno o un disolvente aprótico tal como metanol y etanol para los agentes reductores menos poderosos tales como triacetoxiborohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio. Un agente reductor particular es triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, 0 a 100°C, tal como de 0 a 40°C o, convenientemente, en o cerca de la temperatura ambiente. La reacción puede llevarse a cabo opcionalmente en presencia de una base tal como una base orgánica, por ejemplo trietilamina.

Adecuadamente, el compuesto de fórmula (III) se utiliza en forma de una sal, por ejemplo un hidrocloreto, hidrobromuro, maleato, fumarato, malonato, oxalato, trifluoroacetato.

Sales particulares del compuesto de fórmula (III) incluyen un hidrocloruro, maleato, fumarato o malonato, más particularmente la sal dimaleato.

Opcionalmente, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base, por ejemplo una base de amina terciaria tal como una amina terciaria tal como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina o 4-(N,N-dimetilamino)piridina. Una base particular es trietilamina.

El compuesto de fórmula (III) se puede preparar mediante, por ejemplo, el método descrito en el Esquema de Reacción 1:



Esquema de Reacción 1

10 Condiciones adecuadas para el Esquema de Reacción 1 son análogas a las descritas en el documento EP2246353 y como se ilustra específicamente en los Ejemplos en ese documento. En el Esquema de Reacción 1, la reacción del Compuesto (IIIc) con un ácido tal como ácido clorhídrico proporciona el Compuesto (III) en forma de una sal. Los autores de la invención han encontrado que la conversión de Compuesto (III) a la base libre y la recristalización como una sal tal como la sal dimaleato proporciona una sal del compuesto (III) con alta pureza, que es particularmente adecuada para su uso en el Procedimiento (b).

Se apreciará por los expertos en la técnica que en los procedimientos de la presente invención determinados grupos funcionales tales como grupos hidroxilo o amino en los reactivos pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores. Por lo tanto, la preparación del Compuesto (I) puede implicar, en una etapa apropiada, la separación de uno o más grupos protectores.

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

La separación de cualesquiera grupos protectores y la formación de una sal farmacéuticamente aceptable de Compuesto (I) están dentro de la habilidad de un químico orgánico ordinario utilizando técnicas estándares. Por ejemplo sales de Compuesto (I) se pueden preparar haciendo reaccionar el Compuesto (I) con un ácido adecuado. Alternativamente, métodos de intercambio de contra-iones bien conocidos se pueden utilizar para convertir una sal en otra.

Determinados compuestos intermedios utilizados en la preparación de Compuesto (I) son nuevos, incluyendo los compuestos de las fórmulas (II), (III) y (IV) o una sal de los mismos. Tales compuestos intermedios forman un aspecto adicional de la presente invención.

5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo como se define anteriormente en esta memoria. Por ejemplo [4-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]{3-[(metilsulfonyl)oxi]propil}amino}metil)fenil]acetato de metilo o una sal del mismo.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo como se define anteriormente en esta memoria. Por ejemplo, 6-amino-2-butoxi-9-{3-[(3-piperidin-1-ilpropil)amino]propil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, o una sal del mismo, por ejemplo la sal dimaleato.

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo como se define anteriormente en esta memoria. Por ejemplo, un compuesto seleccionado de:

ácido [4-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil](3-hidroxipropil)amino}metil)fenil]acético; y

[4-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil](3-hidroxipropil)amino}metil)fenil]acetato de metilo;

o una sal del mismo.

15 Los compuestos intermedios descritos en esta memoria pueden utilizarse en forma de una sal. La sal puede ser una sal farmacéuticamente aceptable tal como una de las sales mencionadas anteriormente en esta memoria en relación con el Compuesto (I). Alternativamente, si se requiere, los productos intermedios se pueden utilizar en forma de una sal que no es una sal farmacéuticamente aceptable. Tales sales se pueden utilizar ventajosamente en la síntesis de compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, como resultado de las propiedades físicas y/o químicas ventajosas, tales como la cristalinidad.

Enfermedades y Afecciones Médicas

25 El Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la invención es útil como un modulador de la actividad de TLR7 y se espera que proporcione un efecto inmunomodulador y, por lo tanto, sea útil como un agente terapéutico y profiláctico para enfermedades asociadas con una anormal respuesta inmune (p. ej., enfermedades autoinmunes y enfermedades alérgicas) y diversas infecciones y cánceres que se requieren para la activación de una respuesta inmune. El Compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables también puede ser útil como un adyuvante de vacuna. Por ejemplo, el Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, para el tratamiento de las siguientes afecciones o enfermedades:

30 **1. tracto respiratorio:** enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: asma, incluyendo asma bronquial, alérgico, intrínseco, extrínseco, inducido por el ejercicio, inducido por fármacos (incluyendo aspirina e inducido por NSAID) y asma inducido por polvo, tanto intermitentes como persistentes y de todas las gravedades, y otras causas de capacidad de hiper-respuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasias; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas;

35 neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complican la terapia anti-neoplásica y la infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones de trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva, incluyendo tratamiento de tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos yatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección aguda viral, incluyendo resfriado común, e infección debida a virus sincitial respiratorio, gripe, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus;

45 **2. piel:** psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fitodermatitis y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, queratosis actínica, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoide de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie del varón-modelo, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; hemangioma; lesiones cutáneas precancerosas; carcinoma de células basales, por ejemplo carcinoma superficial de células basales, carcinoma de células basales nodular y la enfermedad de Bowen; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos que incluyen erupciones por fármacos fijos; cicatrices en la piel, incluyendo queloides; infecciones cutáneas, incluyendo infecciones cutáneas virales; y efectos cosméticos, incluyendo la piel foto-dañada;

3. ojos: blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmítis que incluye oftalmítis simpática; sarcoidosis; infecciones, incluyendo infecciones virales, fúngicas y bacterianas;

5 **4. genitourinario:** nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);

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

10 **6. otros trastornos auto-inmunes y alérgicos,** incluyendo artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido y síndrome de Sazary;

15 **7. oncología:** tratamiento de cánceres comunes que incluyen de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y tumores malignos que afectan a la médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedad metastásica y recurrencias de tumores, y síndromes paraneoplásicos; y,

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

25 Por lo tanto, la presente invención proporciona Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

30 En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis", a menos que haya indicaciones específicas al contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse en consecuencia.

35 Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo, o son considerados de otra manera de estar en mayor riesgo de la enfermedad o afección en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular incluyen generalmente aquellas que tienen antecedentes familiares de la enfermedad o afección, o aquellas que han sido identificadas por ensayo o rastreo genético que son particularmente susceptibles a desarrollar la enfermedad o afección.

40 En particular, Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención se puede utilizar en el tratamiento del asma, COPD, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, HIV, HPV, infecciones bacterianas o una afección de la piel que se enumeran anteriormente en esta memoria (por ejemplo, dermatitis atópica, queratosis actínica, lesiones pre-cancerosas de la piel o infecciones cutáneas viales). Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede ser útil como un adyuvante de vacuna.

Por consiguiente, como un aspecto adicional de la invención, se proporciona Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del asma, COPD o rinitis alérgica.

45 Como un aspecto adicional de la invención, se proporciona Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del asma.

Como un aspecto adicional de la invención, se proporciona Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la COPD.

Como un aspecto adicional de la invención, se proporciona Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la rinitis alérgica.

50 Como un aspecto adicional de la invención, se proporciona Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un adyuvante de vacuna.

Como un aspecto adicional de la invención, se proporciona Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección de la piel tal como se ha descrito anteriormente en esta memoria (por ejemplo, dermatitis atópica, queratosis actínica, lesiones pre-cancerosas o infecciones cutáneas viales).

- 5 Como un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma, COPD o rinitis alérgica.

Como un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma.

- 10 Como un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la COPD.

Como un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la rinitis alérgica.

- 15 Como un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección de la piel tal como se describe anteriormente (por ejemplo dermatitis atópica, queratosis actínica, lesiones pre-cancerosas o infecciones cutáneas viales).

Como un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un adyuvante de vacuna, en la fabricación de una vacuna para el tratamiento de una enfermedad o afección.

- 20 Se describe en esta memoria un método de tratar una enfermedad inflamatoria en un paciente que padece, o está en riesgo de padecer dicha enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 También se describe en esta memoria un método para tratar una enfermedad de las vías respiratorias, p. ej., una enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias tal como asma, en un paciente que padece, o está en riesgo de padecer dicha enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 Se describe, además, un método para tratar, o reducir el riesgo de una enfermedad o afección que comprende o surge del crecimiento celular anormal (p. ej., un cáncer), método que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 Todavía adicionalmente se describe en esta memoria un método para tratar o reducir el riesgo de una enfermedad de la piel o afección tal como se describe anteriormente en esta memoria (por ejemplo, dermatitis atópica, queratosis actínica, lesiones pre-cancerosas o infecciones cutáneas viales), método que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Todavía adicionalmente se describe en esta memoria un método para tratar o reducir el riesgo de una enfermedad o afección, método que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una vacuna y una sal de Compuesto (I) definido en esta memoria o un solvato de la sal.

- 40 También se describe en esta memoria un método para aumentar la respuesta a una vacuna en un paciente, método que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una vacuna y Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosificación administrada variará, por supuesto, con el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosificación diaria de Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, si se inhala, pueden estar en el intervalo de 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$). Por ejemplo, una dosis de aproximadamente 0,1, a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tal como una dosis de aproximadamente 0,1, 0,5, 1, 2, 5, 10, 20, 50 o 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Alternativamente, si Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral, entonces la dosis diaria puede estar en el intervalo de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

- 50 Las dosificaciones mencionadas en esta memoria se refieren a la dosis de Compuesto (I) como la base libre. Por consiguiente, la dosis equivalente de una sal particular será mayor debido al peso molecular incrementado de la sal en comparación con la base libre.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar por sí mismos, pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la que el Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está en asociación con un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen en, por ejemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica puede comprender de 0,05 a 99 %p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,05 a 80 %p, todavía más preferiblemente de 0,10 a 70 %p, e incluso más preferiblemente de 0,10 a 50%p, de Compuesto (I), estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que comprende Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona, además, un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención, que comprende mezclar Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar tópicamente (p. ej., a la piel o al pulmón y/o vías respiratorias (por administración por inhalación oral o nasal) en forma, p. ej., de cremas, disoluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcanos (HFA) y formulaciones en polvo seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como el Turbuhaler®; o sistémicamente, p. ej., mediante administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o por administración parenteral en forma de disoluciones o suspensiones; o por administración subcutánea; o por administración rectal en forma de supositorios; o por vía transdérmica.

Composiciones Farmacéuticas para la Administración por Inhalación

En una realización de la invención, la composición farmacéutica se administra por inhalación (oral o nasal).

El Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden ser administrados utilizando un dispositivo de administración adecuado, por ejemplo a partir de un inhalador de polvo seco, un inhalador de dosis medidas, un nebulizador o un dispositivo de administración nasal. Dispositivos de este tipo son bien conocidos.

En una realización adicional, la composición farmacéutica se administra por medio de un inhalador de polvo seco (DPI).

El DPI puede ser "pasivo" o puede ser accionado por la respiración, o "activo", en que el polvo se dispersa por algún mecanismo distinto de la inhalación del paciente, por ejemplo, un suministro interno de aire comprimido. En la actualidad, están disponibles tres tipos de inhaladores de polvo seco pasivos: inhaladores de una sola dosis, dosis unidad múltiple o multidosis (depósito). En los dispositivos de una sola dosis, se proporcionan dosis individuales, habitualmente en cápsulas de gelatina, y tienen que ser cargados en el inhalador antes de su uso, ejemplos de los cuales incluyen los dispositivos Spinhaler® (Aventis), Rotahaler® (GlaxoSmithKline), Aeroliser™ (Novartis), Inhalator® (Boehringer) y Eclipse (Aventis). Los inhaladores de dosis unidad múltiple contienen un cierto número de dosis envasadas de forma individual, ya sea como múltiples cápsulas de gelatina o en blíster, ejemplos de los cuales incluyen dispositivos Diskhaler® (GlaxoSmithKline), Diskus® (GlaxoSmithKline) y Aerohaler® (Boehringer). En los dispositivos multidosis, el fármaco se almacena en un depósito de polvo a granel desde el cual se dosifican las dosis individuales, ejemplos de los cuales incluyen dispositivos Turbuhaler® (AstraZeneca), Easyhaler® (Orion), Novolizer® (ASTA Medica), Clickhaler® (Innovata Biomed) y Pulvinal® (Chiesi).

Una composición farmacéutica inhalable o formulación de polvo seco para uso en un DPI se pueden preparar mezclando ingrediente activo finamente dividido (que tiene un diámetro mediano de masa generalmente igual o inferior a 10 µm, preferiblemente igual o inferior a 5 µm) con una sustancia de soporte, por ejemplo, un mono-, di- o poli-sacárido, un alcohol de azúcar, u otro poliol. Soportes adecuados son azúcares o alcoholes de azúcar, por ejemplo lactosa, glucosa, rafinosa, melecitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol; y almidón. Las partículas del soporte pueden tener un diámetro de masa mediano de 20 a 1000 µm, más usualmente de 50 a 500 µm. La mezcla de polvo puede entonces, según se requiera, dispensarse en cápsulas de gelatina dura, conteniendo cada una la dosis deseada del ingrediente activo.

Alternativamente, una composición farmacéutica inhalable se puede preparar procesando un polvo finamente dividido (p. ej., consistente en ingrediente activo finamente dividido y partículas de soporte finamente divididas) en esferas que se rompen durante el proceso de inhalación. Este polvo esferonizado se carga en el depósito de fármaco de un inhalador multidosis, por ejemplo, el conocido como Turbuhaler®, en el que una unidad de dosificación mide la dosis deseada que es inhalada luego por el paciente.

Por consiguiente, la presente invención también proporciona un inhalador de polvo seco, en particular un inhalador de dosis de unidad múltiple de polvo seco, que contiene una composición farmacéutica inhalable de la invención.

5 En una realización adicional, Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por medio de un inhalador de dosis medida (MDI), en particular un inhalador de dosis medida presurizado (pMDI). El pMDI contiene el principio activo en forma de una disolución o suspensión adecuada en un recipiente presurizado. El principio activo se suministra mediante el accionamiento de una válvula en el dispositivo de pMDI. El accionamiento puede ser manual o accionado por la respiración. En pMDIs accionados manualmente, el dispositivo es accionado por el usuario a medida que inhala, por ejemplo pulsando un mecanismo de liberación adecuado en el dispositivo de pMDI. pMDIs accionados por la respiración son accionados cuando el paciente inhala a través de la boquilla del pMDI. Esto puede ser ventajoso, ya que el accionamiento del dispositivo está temporizado con la inhalación de los pacientes y puede resultar en una dosificación más consistente del principio activo. Un ejemplo de un dispositivo pMDI incluye Rapihaler® (AstraZeneca).

15 Una composición farmacéutica inhalable para uso en un pMDI se puede preparar disolviendo o dispersando Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un propelente adecuado y con o sin excipientes adicionales tales como disolventes (por ejemplo etanol), tensioactivos, lubricantes, conservantes o agentes estabilizantes. Propelentes adecuados incluyen propelentes de hidrocarburos, clorofluorocarbonos e hidrofluoroalcano (p. ej., heptafluoroalcano), o mezclas de cualquiera de tales propelentes. Propelentes adecuados son P134a y P227, cada uno de los cuales puede ser utilizado solo o en combinación con otros propelentes y/o tensioactivo y/u otros excipientes. Cuando el Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se utiliza como una suspensión, el compuesto está presente adecuadamente en forma finamente dividida (con un diámetro mediano de masa generalmente igual o inferior a 10 µm, preferiblemente igual o inferior a 5 µm).

En una realización adicional, Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por medio de un inhalador de dosis medidas en combinación con un espaciador. Espaciadores adecuados son bien conocidos e incluyen Nebuchamber® (AstraZeneca) o Volumatic® (GSK).

25 En una realización adicional, Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por medio de un nebulizador. Nebulizadores adecuados son bien conocidos.

Una composición farmacéutica inhalable para el uso en un nebulizador se puede preparar dispersando o, preferiblemente, disolviendo el Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un medio acuoso adecuado. La composición también puede incluir, por ejemplo un ajuste adecuado del pH y/o de la tonicidad, tensioactivos y conservantes. En una realización adicional, Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía nasal en forma de un spray a partir de un dispositivo de administración nasal adecuado, por ejemplo una bomba de pulverización o un MDI adaptado para la administración nasal. Alternativamente, la sal podría ser administrada por vía nasal en forma de un polvo utilizando un dispositivo DPI adecuado, p. ej., Rhinocort® Turbuhaler® (AstraZeneca).

35 Una composición farmacéutica inhalable por vía nasal para uso en una bomba de pulverización o dispositivo de administración nasal MDI se puede preparar dispersando o disolviendo el Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un medio acuoso adecuado similar a los descritos anteriormente para la inhalación a través de un dispositivo de MDI. Composiciones de polvo seco adecuadas para la administración nasal son como se describen anteriormente en relación con la entrega DPI. Sin embargo, en los casos en los que sea deseable limitar la penetración del compuesto en el pulmón y mantener el compuesto en la cavidad nasal, puede ser necesario utilizar el compuesto como tamaños de partículas más grandes, por ejemplo con un diámetro medio de partícula mayor que aproximadamente 10 µm, por ejemplo de 10 µm a 50 µm.

45 Por consiguiente, la presente invención también proporciona un dispositivo inhalador adecuado para la administración por vía nasal (por ejemplo, un inhalador de polvo seco, en particular, un inhalador de polvo seco de dosis unidad múltiple, o un inhalador de pMDI) que contiene una composición farmacéutica inhalable de la invención.

Composiciones Farmacéuticas para la Administración Tópica Externa

Cuando el Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una composición farmacéutica tópica externa, las composiciones adecuadas incluyen, por ejemplo, ungüentos, lociones, cremas, geles, cintas, parches transdérmicos, cataplasmas, o polvos para administración externa.

50 Ungüentos, cremas y geles contienen adecuadamente Compuesto (I) en una cantidad de aproximadamente 0,01-10 % p/p, y comprenden, además, por ejemplo, uno o más excipientes adicionales, incluyendo agentes espesantes, una base acuosa u oleosa, un agente gelificante o un disolvente. Bases acuosas/oleosas adecuadas incluyen agua y/o aceite tal como parafina líquida, un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen polietilenglicol.

Ejemplos de agentes espesantes y gelificantes adecuados incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicol, grasa de oveja, cera de abejas, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, monoestearato de glicerilo y/o emulsionantes no iónicos.

5 Las lociones contienen adecuadamente Compuesto (I) en una cantidad de aproximadamente 0,01-10 % p/p y comprenden, además, por ejemplo, uno o más excipientes adicionales, incluyendo una base acuosa u oleosa, emulsionantes, estabilizantes, agentes dispersantes, inhibidores de la precipitación o agentes espesantes.

Los polvos para uso externo contienen adecuadamente el Compuesto (I) en una cantidad de 0,01-10 % p/p, y se pueden formular utilizando una base en polvo adecuada tal como talco, lactosa y almidón.

10 Las composiciones farmacéuticas para la administración tópica externa pueden ser particularmente adecuadas para el tratamiento de afecciones de la piel mencionadas en esta memoria (por ejemplo, dermatitis atópica, queratosis actínica, lesiones pre-cancerosas o infecciones cutáneas viales).

Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede administrar junto con otros compuestos utilizados para el tratamiento de las afecciones anteriores.

15 La invención se refiere, por lo tanto, además, a terapias de combinación en las que Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra simultánea o secuencialmente o en forma de una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las afecciones enumeradas anteriormente. Por ejemplo, Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede combinarse con uno o más de los agentes enumerados a continuación:

20 Agentes no esteroides antiinflamatorios (en lo sucesivo NSAIDs) que incluyen inhibidores de ciclooxigenasa COX-1 / COX-2 no selectivos, tanto si se aplican por vía tópica o sistémica (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores de COX-2 selectivos (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donantes de óxido nítrico inhibidores de ciclo-oxigenasa (CINODs); glucocorticosteroides (si se administran por las vías tópica, oral, intramuscular, intravenosa, o intra-articular); metotrexato; leflunomida; hidroxicloroquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenterales u orales; analgésicos; diacereína; terapias intra-articulares tales como derivados del ácido hialurónico; y complementos nutricionales tales como glucosamina.

25

30 La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención, junto con una citoquina o agonista o antagonista de la función citoquina, (incluyendo agentes que actúan sobre las vías de señalización de citoquinas tales como moduladores del sistema SOCS) incluyendo alfa-, beta- y gamma-interferones; factor de crecimiento similar a insulina tipo I (IGF-1); interleuquinas (IL) que incluyen IL1 a 23, y antagonistas o inhibidores de interleuquinas tales como anakinra; inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab y CDP-870) antagonistas de los receptores de TNF, incluyendo moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tales como pentoxifilina.

35

Además, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, con un anticuerpo monoclonal que fija como objetivo linfocitos B (tal como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R y linfocitos T, CTLA4-Ig (abatacept), HuMax IL-15).

40 La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención, con un modulador de la función del receptor de quimioquina tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

45 La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención, con un inhibidor de metaloproteasas de matriz (MMPs), es decir, las estromelisinias, las colagenasas y las gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10) y estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluyendo agentes tales como doxiciclina.

50 La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activante de 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alkilsulfonamida; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto 2-cianoaftaleno piridinilo-sustituido tal como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746,530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

55

- 5 La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista de receptor para leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄. seleccionado del grupo que consiste en las fenotiazin-3-1as tales como L-651,392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) y BAY x 7195.
- 10 La presente invención se refiere aún, además, a la combinación de un compuesto de la invención, y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), tal como un metilxantantina que incluye teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE que incluye un inhibidor de PDE₄, un inhibidor de la isoforma PDE_{4D} o un inhibidor de PDE₅.
- 15 La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención, y un antagonista del receptor de histamina tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina; aplicado por vía oral, tópica o parenteral.
- 20 La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención, y un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol) o un antagonista del receptor de histamina tipo 2 gastroprotector.
- 25 La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención, y un agente vasoconstrictor simpatomimético agonista del adrenoceptor alfa-1/alfa-2 tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropranolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloreuro de nafazolina, hidrocloreuro de oximetazolina, hidrocloreuro de tetrahidrozolina, hidrocloreuro de xilometazolina, hidrocloreuro de tramazolina o hidrocloreuro de etilnorepinefrina.
- 30 La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención, y un agente anticolinérgico incluyendo receptor muscarínico (M₁, M₂ y M₃) antagonista tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina o tolterodina.
- 35 La presente invención se refiere aún, además, a la combinación de un compuesto de la invención, y un agonista del beta-adrenoceptor (incluyendo subtipos de receptores beta 1-4) tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, o pirbuterol o un enantiómero quiral del mismo, indacaterol, milveterol o carmoterol.
- 40 La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención, y una cromona tal como cromoglicato de sodio o nedocromil sódico.
- 45 La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.
- 50 La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención, con un agente que modula un receptor de hormona nuclear tal como PPARs.
- 55 La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención, junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).
- 60 La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención, y otro agente anti-inflamatorio aplicado por vía sistémica o tópica, tal como talidomida o un derivado del mismo, un retinoide, ditanol o calcipotriol.
- 65 La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención, y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas, y corticosteroides tales como budesonida.
- 70 La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención, junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglucósido inhalado; un agente antivírico incluyendo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido tal como nevirapina o efavirenz.

La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención, y un agente cardiovascular tal como un bloqueador de canal de calcio, un bloqueador de los receptores beta-adrenérgicos, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina-2; un agente reductor de lípidos tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células de la sangre tal como pentoxifilina; un trombolítico, o un anticoagulante tal como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención, y un agente del SNC tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco anti-Parkinson (tal como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de MAOB tal como selegina y rasagilina, un inhibidor de comP tal como tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de la recaptación de dopamina, un antagonista de NMDA, un agonista de nicotina, un agonista de dopamina o un inhibidor de óxido nítrico sintasa neuronal), o un fármaco de anti-Alzheimer tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención, y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico tal como un analgésico de acción central o periférica (por ejemplo un opioide o un derivado del mismo), carbamazepina, fenitoína, valproato sódico, amitriptilina u otro/s agente/s antidepresivo/s, paracetamol, o un agente anti-inflamatorio no esteroide.

La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención, junto con un agente anestésico local aplicado por vía parenteral o tópica (incluyendo inhalado) tal como lignocaína o un derivado de la misma.

Un compuesto de la presente invención también se puede utilizar en combinación con un agente anti-osteoporosis que incluye un agente hormonal tal como raloxifeno, o un bifosfonato tal como alendronato.

La presente invención se refiere, además, a la combinación de un compuesto de la invención, junto con: (i) un inhibidor de triptasa; (ii) un antagonista del factor activador de plaquetas (PAF); (iii) un inhibidor de la enzima convertidora de interleucina (ICE); (iv) un inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonista VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de quinasa tal como un inhibidor de la tirosina quinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo gefitinib o mesilato de imatinib), una serina/treonina quinasa (tal como un inhibidor de una MAP quinasa, tal como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa implicada en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de cilina); (viii) inhibidor de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonista de los receptores quinina-B.sub1.- o B.sub2.; (x) agente anti-gota, por ejemplo colchicina; (xi) inhibidor de la xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo probenecid, sulfipirazona o benzbromarona; (xiii) secretagogo de hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF); (xvii) factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonista de receptor taquiquinina NK.sub1. o NK.sub3. tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima convertidora de TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de sintasa inducida por óxido nítrico (iNOS); (xxiii) molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada en células TH2, (tal como un antagonista de CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente modulador de la función de receptores de tipo Toll (TLR), (xxvi) agente modulador de la actividad de receptores purinérgicos tal como P2X7; o (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFκB, API o STATS.

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

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

(ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador a la baja de un receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5α-reductasa tal como finasterida;

- (iii) un agente que inhibe la invasión de células de cáncer (por ejemplo, un inhibidor de la metaloproteinasa tal como marimastat o un inhibidor de la función del receptor activador del plasminógeno uroquinasa);
- (iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina quinasa o un inhibidor de serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la tirosina quinasa de la familia EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- (v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo del factor anti-crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab, un compuesto descrito en el documento WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que actúa por otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función de integrina $\alpha\beta 3$ o una angiostatina);
- (vi) un agente perjudicial vascular tal como combretastatina A4, o un compuesto descrito en el documento WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;
- (vii) un agente utilizado en la terapia antisentido, por ejemplo uno dirigido a una de las dianas enumeradas anteriormente tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- (viii) un agente utilizado en una estrategia de terapia génica, por ejemplo estrategias para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, GDEPT (terapia pro-fármaco enzimática dirigida por genes) estrategias tales como las que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tales como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; o
- (ix) un agente utilizado en una estrategia inmunoterapéutica, por ejemplo ex-vivo e in-vivo para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente tal como transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias para disminuir la anergia de células T, estrategias que utilizan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, estrategias que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas y estrategias que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos.
- En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un producto de combinación (por ejemplo para uso como un medicamento para el tratamiento de una de las afecciones enumeradas en esta memoria tal como COPD, asma o rinitis alérgica) que comprende Compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se define anteriormente en esta memoria, y uno o más agentes seleccionados independientemente de:
- un inhibidor de PDE4 que incluye un inhibidor de la isoforma PDE4D;
 - un agonista β -adrenoceptor, tales como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol, indacaterol o carmoterol;
 - un antagonista de receptor muscarínico (por ejemplo, un antagonista de M1, M2 o M3 tal como un antagonista de M3 selectivo) tal como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina o tolterodina;
 - un modulador de la función de receptores de quimioquinas (tal como un antagonista del receptor CCR1 o CCR8);
 - un inhibidor de la función quinasa;
 - un agonista del receptor de glucocorticoides no esteroide;
 - un agonista del receptor de glucocorticoides esteroide;
 - un inhibidor de proteasa (tal como un inhibidor de MMP12 o MMP9); e
 - un agente antiproliferativo.

En otro aspecto, la invención proporciona un kit que comprende una preparación de un primer ingrediente activo que es Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se define aquí anteriormente, y una preparación de uno o más segundos ingredientes activos seleccionados de:

- a) un inhibidor de PDE4 que incluye un inhibidor de la isoforma PDE4D;
 - b) un agonista β -adrenoceptor tal como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol, indacaterol o carmoterol;
 - 5 c) un antagonista de receptor muscarínico (por ejemplo, un antagonista de M1, M2 o M3, tal como un antagonista de M3 selectivo) tal como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina o tolterodina;
 - d) un modulador de la función de receptores de quimioquinas (tal como un antagonista del receptor CCR1 o CCR8);
 - 10 e) un inhibidor de la función quinasa;
 - f) un agonista del receptor de glucocorticoides no esteroide;
 - g) un agonista de receptor de glucocorticoides esteroide;
 - h) un inhibidor de proteasa (tal como un inhibidor de MMP12 o MMP9); e
 - i) un agente antiproliferativo;
- 15 e instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de las preparaciones a un paciente en necesidad del mismo.

Breve Descripción de los Dibujos

- La Figura 1 es un patrón de difracción de polvo de rayos X de Compuesto (I) Forma A medido a una longitud de onda de 1,5418 Å. El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los recuentos.
- 20 La Figura 2 es una calorimetría de barrido diferencial (DSC) para Compuesto (I) Forma A. El eje x muestra la temperatura (°C) y el eje y el flujo de calor (vatios/g).
- La Figura 3 es un patrón de difracción de polvo de rayos X de Compuesto (I) Forma B medido a una longitud de onda de 1,5418 Å. El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los recuentos.
- 25 La Figura 4 es una calorimetría de barrido diferencial (DSC) para Compuesto (I) Forma B. El eje x muestra la temperatura (°C) y el eje y el flujo de calor (vatios/g).
- La Figura 5 es un patrón de difracción de polvo de rayos X de Compuesto (I) Forma C medido a una longitud de onda de 1,5418 Å. El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los recuentos.
- La Figura 6 es una calorimetría de barrido diferencial (DSC) para Compuesto (I) Forma C. El eje x muestra la temperatura (°C) y el eje y el flujo de calor (vatios/g).

30 **Ejemplos**

- La presente invención se ilustrará ahora adicionalmente mediante referencia a los siguientes ejemplos en los que, a menos que indique otra cosa:
- (i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura normal o ambiente, es decir, a una temperatura en el intervalo de 18-25°C.
 - 35 (ii) En general, el curso de las reacciones se siguió por HPLC y los tiempos de reacción se dan solo para ilustración.
 - (iii) Los rendimientos se dan para ilustración solamente y no son necesariamente los que se pueden obtener mediante un desarrollo diligente del procedimiento; las preparaciones se repitieron si se requería más material.
 - 40 (iv) Los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se utilizan unidades y símbolos del SI.
 - (v) Las relaciones de disolventes se dan en términos de volumen:volumen (v/v).
 - (vi) A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida estaban comercialmente disponibles.

- (vii) A menos que se indique lo contrario, los nombres de ejemplo se han generado utilizando la función de denominación de la IUPAC de ACD Labs versión 10 (Advanced Chemistry Development, Inc.).

Métodos Generales

5 Los espectros de ¹H RMN se registraron a 298 K en un espectrómetro Varian Unity *Inova* 300 que opera a 300 MHz; o un espectrómetro de RMN Bruker AVANCE 400 FT, que opera a 400 MHz.

10 RPHPLC significa HPLC preparativa de fase inversa utilizando columnas Waters Symmetry C8, Xterra, XBridge o Phenomenex Gemini utilizando acetonitrilo y acetato de amonio acuoso, amoníaco, ácido fórmico o ácido trifluoroacético como tampón en su caso. La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice. El tratamiento con SCX significa que la mezcla se absorbió sobre SCX y se eluyó con un disolvente apropiado tal como metanol o acetonitrilo, después el producto de base libre se eluyó con amoníaco acuoso/metanol.

15 Muestras de XRPD se montaron en soportes de obleas de silicio de cristal único (SSC) y de polvo de rayos X de difracción se registró con una longitud de onda Theta-Theta Philips CubiX PRO de rayos X 1,5418 Å (fuente de Cu, Tensión 45 kV, emisión de filamento de 40 mA). Las muestras fueron escaneadas de 2 - 40° 2Theta utilizando una anchura de paso de 0,02° y un tiempo de recuento de 100 segundos utilizando un detector X'celerator (longitud activa 2,13° 2Theta). intensidades relativas de los picos observados se dan de acuerdo con las siguientes categorías: muy fuerte (vs) 25-100%, fuerte (s) 10- 25%, medio (m) 3-10% y débil (w) 1-3%.

20 La calorimetría de barrido diferencial se realizó utilizando un TA Instruments modelo Q1000. Una muestra (aproximadamente 0,5 - 2 mg) se pesó en una bandeja de muestra de aluminio y se transfirió a la DSC. El instrumento se purgó con nitrógeno a razón de 50 mL/min y los datos se recogieron entre 25°C y 300°C, utilizando una tasa de calentamiento lineal de 10°C/minuto.

Los espectros de masas se realizaron en un Agilent 100 HPLCMS equipado con una fuente multi-modo.

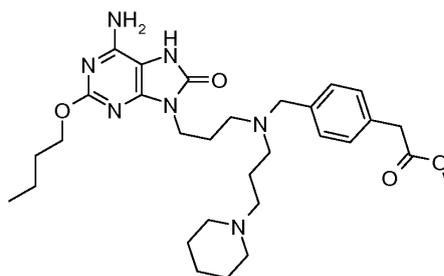
Abreviaturas

Se han utilizado las siguientes abreviaturas.

	ac.	acuoso
25	DCM:	diclorometano
	DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO:	dimetilsulfóxido
	EtOAc:	acetato de etilo
	h:	hora(s)
30	MeCN:	acetonitrilo
	MeOH:	metanol
	PF:	punto de fusión
	MS:	espectrometría de masas
	MTBE:	<i>terc</i> -butil-metil-éter
35	NMP:	<i>N</i> -metil 2-pirrolidona
	min:	minuto(s)
	TA:	temperatura ambiente
	THF:	tetrahidrofurano

Ejemplo 1

40 **[4-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9*H*-purin-9-il)propil][3-(piperidin-1-il)propil]amino}metil)fenil]acetato de metilo**



Al producto de la etapa (iv) del Ejemplo 1 (0,16 g) en DCM (10 mL) se añadió piperidina (1 mL) y la mezcla se agitó a ta durante 48 h. La mezcla se concentró en vacío y se purificó por RPHPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (21 mg); MS multimodo (+) 568; $^1\text{H RMN CDCl}_3$: δ 7,15 (q, 4H), 5,50 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,80-1,40 (m, 24H), 0,97 (t, 3H)

El compuesto preparado en el Ejemplo 1 era cristalino (Forma A) y proporcionó el patrón de XRPD mostrado en la Figura 1 cuando se mide a una longitud de onda de 1,5418 Å. Los picos más prominentes del patrón de XRPD para la Forma A se muestran en la Tabla 1 en la descripción.

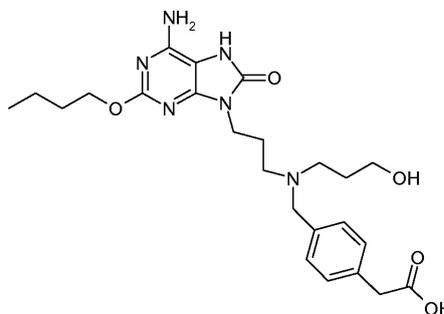
Cuando se calienta en un calorímetro diferencial de barrido (DSC) (condiciones como se describe en la sección de Ejemplos) la Forma A exhibe una endoterma de fusión con una temperatura de inicio de aproximadamente 125°C y una segunda endoterma de fusión con una temperatura de inicio de 164°C, tal como se ilustra en la Figura 2.

El material de partida {4-[[[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]{3-[(metilsulfonyl)oxi]propil}amino}metil]fenil} acetato de metilo se preparó como sigue,

(i) Ácido (4-formilfenil)acético

Ácido [4-(bromometil)fenil]acético (4,6 g) y nitrato cúprico trihidrato (5 g) se suspendieron en agua (50 mL) y se calentó a reflujo durante 1 h. La disolución se dejó enfriar y el sólido blanco resultante se recogió y se lavó con agua para dar el compuesto del subtítulo (2,06 g); MS multi-modo (+) 165

(ii) Ácido [4-([3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]{3-hidroxi}propil)amino}metil]fenil]acético



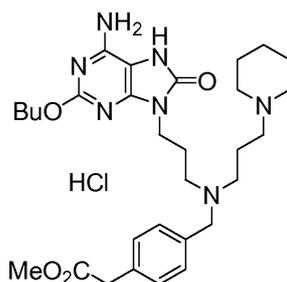
A 6-amino-2-butoxi-9-{3-[(3-hidroxi}propil)amino]propil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (descrita en el documento WO2007/031726 Ejemplo 1, etapa (viii)) (0,5 g) en NMP, se añadió el producto de la etapa (i) (0,35 g) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,25 g) y se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se hizo pasar a través de una columna SCX, se eluyó con MeCN/NH₃ (ac.) al 2%, y el disolvente se separó para dar el producto bruto. El producto se purificó mediante RPHPLC para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido; $^1\text{H RMN DMSO } \delta$ 7,14 – 7,20 (m, 4H), 6,40 (s, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,36 – 2,44 (m, 4H), 1,78 – 1,86 (m, 2H), 1,52 – 1,65 (m, 4H), 1,32 – 1,41 (m, 2H), 0,90 (t, 3H) MS multi-modo (+) 487

(iii) [4-([3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]{3-hidroxi}propil)amino}metil]fenil]acetato de metilo

Al producto de la etapa (ii) (0,38 g) en MeOH se añadió clorotrimetilsilano (3 mL) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se separó para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color crema (0,39 g); MS multi-modo (+) 501.

(iv) {4-[[[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil]{3-[(metilsulfonil)oxi]propil}amino)metil]-fenil}acetato de metilo

El producto de la etapa (iii) (0,39 g) se disolvió en DCM (20 mL) y se añadió trietilamina (0,15 g), seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo (0,3 mL) y la mezcla se agitó durante 5 h. La mezcla se concentró en vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un producto bruto (0,45 g); MS multi-modo (+) 579.

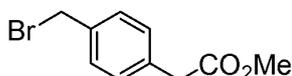
Ejemplo 2**Hidrocloruro de [4-[[[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil](3-piperidin-1-ilpropil)amino]metil]fenil]acetato de metilo**

Una mezcla de [4-[[[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil](3-piperidin-1-ilpropil)amino]metil]fenil]acetato de metilo (6,0 g, 10,8 mmol) en MeOH (30 g) se agitó a 8°C durante 10 min. A la suspensión, se añadió gota a gota HCl acuoso al 35% (1,1 g, 10,67 mmol) en MeOH (6 g mL) y se calentó a 23°C. A la mezcla se añadió más MeOH (3 g). A la mezcla se añadió MTBE (78 g), que se agitó después a 20°C durante 30 min. Después de la siembra y de agitar durante 30 min, se añadió MTBE (42 g), la suspensión se enfrió a 3°C y se agitó durante 1 h. Después se filtró la suspensión y se recogió el sólido lavado con MTBE (15 g) y se secó para dar el compuesto del título. PF 137- 139°C. Rendimiento 5,7g, 90%; $^1\text{H RMN (DMSO-}d_6)$ δ 10,08 (ancho, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 6,53 (ancho, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,68 (t, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,07-2,95 (m, 6H), 2,39 (m, 4H), 1,84-1,51 (m, 12H), 1,38-1,33 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

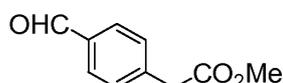
El compuesto preparado en el Ejemplo 2 era cristalino (Forma B) y proporcionó el patrón de XRPD mostrado en la Figura 3 cuando se mide a una longitud de onda de 1,5418 Å. Los picos más prominentes del patrón de XRPD para la Forma B se muestran en la Tabla 2 en la descripción.

Cuando se calienta en un calorímetro diferencial de barrido (DSC) (condiciones como las descritas en la sección de Ejemplos) la Forma B exhibe una endoterma de fusión con una temperatura de inicio a aproximadamente 131°C tal como se ilustra en la Figura 4.

El material de partida [4-[[[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil](3-piperidin-1-ilpropil)amino]metil]fenil]acetato de metilo se preparó como sigue:

(i) [4-(bromometil)fenil]acetato de metilo

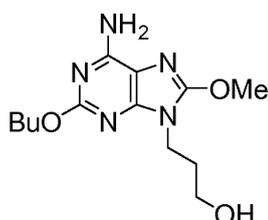
A una mezcla de ácido *p*-bromometilfenilacético (50,0 g, 218 mmol) en MeOH (125 g) y tolueno (250 g) se añadió cloruro de tionilo (15,6 g) gota a gota a 0°C y se agitó durante 3 h. Por separado NaHCO_3 (33 g, 393 mmol) se disolvió en agua (540 g), se mezcló con tolueno (200 g) y se enfrió a 0°C. La disolución de reacción arriba descrita se añadió gota a gota a la mezcla y se agitó durante 1 h. La capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con agua. Después, la disolución se concentró bajo presión reducida a una temperatura por debajo de 40°C para dar el compuesto del subtítulo en forma de un producto bruto (58,9 g) se utilizó directamente en la siguiente reacción. $^1\text{H RMN (DMSO-}d_6)$ δ 7,37 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,63 (s, 3H)

(ii) (4-formilfenil) acetato de metilo

A una mezcla de *N*-metilmorfolina-*N*-óxido (63,9 g, 545 mmol) en MeCN (848 g) y tolueno (742 g) se añadió una disolución de [4-(bromometil)fenil]acetato de metilo (53,0 g) en tolueno (212 g) a 0 hasta 25°C. Después de agitar

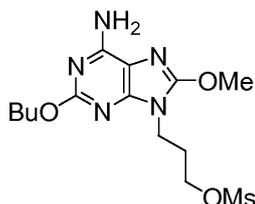
durante 5 h, se añadió agua (106 g) a la mezcla de reacción. La capa acuosa se separó y el MeCN remanente en la capa orgánica se separó a presión reducida. La disolución de tolueno remanente se lavó con agua dos veces (530 g x 2), y se concentró a presión reducida a una temperatura por debajo de 40°C hasta que el peso de la disolución era 233 g. Se añadió un carbón vegetal activado (3 g) a la disolución y se separó por filtración. A la disolución se añadió 2,6-dibutil-4-hidroxitolueno (152 mg), y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 30,9 g, 79% a partir de [4-(bromometil)fenil]acetato de metilo; $^1\text{H RMN (DMSO-}d_6)$ δ 9,99 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,63 (s, 3H)

(iii) 3-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)propan-1-ol



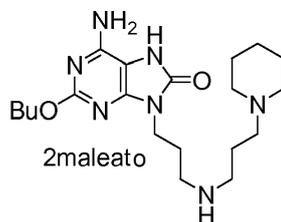
A una suspensión de trifluoroacetato de 2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina (descrita en el documento EP 1 728 793, Ejemplo 2-1, etapa (vi)) (20,0 g, 56,9 mmol) en NMP (111 g) se añadió agua (1,7 g) y K_2CO_3 (23,61 g, 170,8 mmol). Se añadió a la mezcla 1-acetoxi-3-bromopropano (12,4 g, 68,3 mmol) y la mezcla se agitó a 30°C durante 3 h. A la disolución se añadió MeOH (79 g) y NaOH acuoso al 2% (100 g) y se agitó a 70°C durante 3 h. Después de añadir agua (200 g) y enfriar a 7°C, la suspensión se filtró y el sólido recogido se secó para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido blanco. Rendimiento 13,0 g, 78%; $^1\text{H RMN (DMSO-}d_6)$ δ 6,77 (s ancho, 2H), 4,57 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,89 (t, 2H), 3,42-3,38 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,41-1,35 (m, 2H), 0,92 (t, 3H)

(iv) Metanosulfonato de 3-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)propilo



A una disolución de 3-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)propan-1-ol (18,0 g, 61,0 mmol) en NMP (146 g) se añadió trietilamina (9,3 g, 91,4 mmol) y la mezcla se agitó a 5°C. Cloruro de metanosulfonilo (9,1 g, 79,2 mmol) se añadió gota a gota a la disolución y se agitó a 5°C durante 30 min. Se añadió agua (144 g), la mezcla se agitó durante 1 h y la suspensión se filtró para dar el compuesto del subtítulo en forma de una torta humedecida con agua, que se utilizó directamente en la siguiente reacción. Rendimiento 42,4 g en forma de un producto bruto.

(v) Dimaleato de 6-amino-2-butoxi-9-{3-[(3-piperidin-1-ilpropil)amino]propil}-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



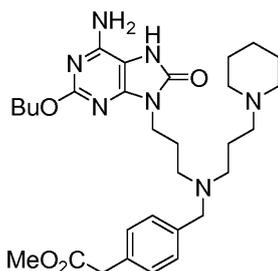
A 3-(piperidin-1-il)propan-1-amina (86,7 g, 609 mmol) se añadió metanosulfonato de 3-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)propilo (torta húmeda tal como se describe en la etapa (iv) anterior) por separado en 0 a 10°C y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La disolución se enfrió a 3°C y se añadió NaCl acuoso al 15% (244 g). A la mezcla se añadió tolueno (170 mL) y THF (170 mL) y la capa acuosa se separó. La capa acuosa se extrajo con tolueno (85 mL) y THF (85 mL) cuatro veces, y la capa orgánica reunida se lavó con NaCl acuoso al 20% (389 g).

Se añadió gota a gota HCl al 35% (63,5 g, 609 mmol) a la disolución a una temperatura entre 2 y 20°C y la mezcla se agitó a 22°C durante 7 h. A la mezcla se añadió HCl al 35% (31,8 g, 305 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 40°C hasta que el peso de la mezcla era de 136 g.

NaOH acuoso al 20% (72 g), Na₂CO₃ acuoso al 10% (280 g) y CHCl₃ (702 g) se añadieron a la mezcla (31 g). La mezcla se calentó a 53°C y la capa acuosa se separó. La capa orgánica se concentró a presión reducida a 30 hasta 40°C. MeOH (124 g) se vertió en la mezcla y la disolución se concentró hasta que el peso de la mezcla era de 52 g. Después se vertió de nuevo MeOH (50 g) y la mezcla se calentó a 50°C.

- 5 Se añadió gota a gota una disolución de ácido maleico (14,2 g, 121,9 mmol) en MeOH (50 g) a la disolución a 50°C, seguido de MeOH (124 g). La mezcla se agitó a 50°C durante 1 h y se enfrió a 5°C. Después de agitar durante 30 min, la suspensión se filtró y el sólido recogido se lavó con MeOH y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Rendimiento, 31,6 g, 81% a partir de 3-(6-amino-2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-9-il)propan-1-ol; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,96 (s, 1H), 8,36 (s ancho, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,01 (s, 4H), 4,14 (t, 2H), 3,76 (t, 2H), 2,96-2,66 (ancho+t, 9H), 2,00-1,34 (m, 15H), 0,91 (t, 3H)

(vi) **4-[[[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil](3-piperidin-1-ilpropil)amino]metil]fenil]acetato de metilo**

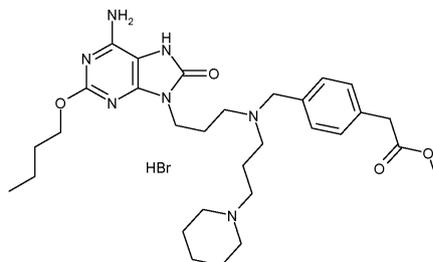


- 15 Una mezcla de dimaleato de 6-amino-2-butoxi-9-[3-[(3-piperidin-1-ilpropil)amino]propil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (20,0 g, 31,3 mmol), trietilamina (9,5 g, 94,1 mmol) y NMP (72 g) se agitó a 25°C durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (11,3 g, 53,3 mmol) a la disolución y se agitó durante 15 min. Se añadió una disolución de (4-formilfenil)acetato de metilo (8,4 g, 47,1 mmol) en NMP (10,3g g) a la disolución y la mezcla se agitó durante 8 h. Entonces se vertió NMP (41 g) en la disolución de reacción y se enfrió a 5°C. A la disolución se añadió gota a gota agua fría (200 g) y la mezcla se agitó. La mezcla de reacción se ajustó a pH 9 utilizando Na₂CO₃ acuoso al 10% y se añadió agua (86 g). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se filtró, el sólido recogido se lavó con agua enfriada y se secó para dar el compuesto bruto del subtítulo en forma de un sólido blanco. Rendimiento 15,0 g, 84%.

- 25 Una mezcla del compuesto bruto del subtítulo (7,0 g, 12,3 mmol), bromuro de litio (1,1 g, 12,3 mmol) y acetona (66 g) se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 18°C y se añadió agua (21 g) y la mezcla se agitó durante 10 min. Después de la siembra, la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió agua (105 g) y la mezcla se agitó durante 30 min y se enfrió a 10°C. Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se filtró, el sólido recogido se lavó con agua enfriada (35 g) y se secó para dar el producto del subtítulo en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,06 (s ancho, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,46 (ancho, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 2,38 (t, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,18-2,12 (m, 6H), 1,81 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 2H), 1,42-1,32 (m, 8H), 0,89 (t, 3H).

Ejemplo 3

Hidrobromuro de [4-[[[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil](3-piperidin-1-ilpropil)amino]metil]fenil]acetato de metilo



- 35 El producto del Ejemplo 1 (0,81 g, 1,42 mmol) en MeOH (30 g) se disolvió en MeOH (8 mL) y se añadió disolución acuosa de HBr al 48% (0,16 mL, 1,4 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se concentró en vacío. Se añadió MeOH (1,6 mL) y MTBE (6,4 mL) al residuo y la suspensión se agitó a ta durante 4 días. La suspensión se filtró, el sólido recogido se lavó con MTBE (50 mL) y se secó para dar el compuesto del título (734 mg); MS multi-modo (+)

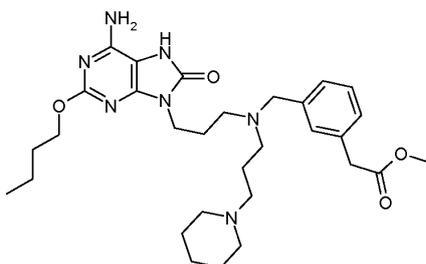
568; $^1\text{H RMN (DMSO-}d_6)$: δ 9,86 (s ancho, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 6,42 (ancho, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,69 (t, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,08-2,97 (m, 6H), 2,41 (m, 4H), 1,83-1,51 (m, 12H), 1,40-1,32 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

El compuesto preparado en el Ejemplo 3 era cristalino (Forma C) y proporcionó el patrón de XRPD mostrado en la Figura 5 cuando se mide a una longitud de onda de 1,5418 Å. Los picos más prominentes del patrón de XRPD para la Forma C se muestran en la Tabla 3 en la descripción.

Quando se calienta en un calorímetro diferencial de barrido (DSC) (condiciones como las descritas en la sección de Ejemplos) la Forma C exhibe una endoterma de fusión con una temperatura de inicio a aproximadamente 121°C, tal como se ilustra en la Figura 6.

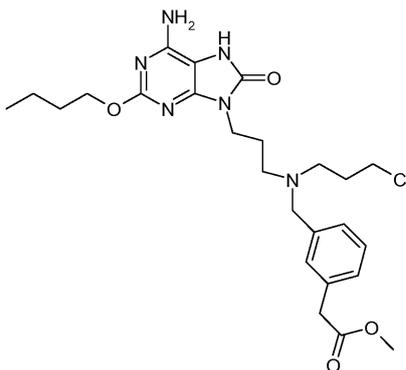
Ejemplo Comparativo 1

10 **[3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil][3-(piperidin-1-il)propil]amino}metil)fenil]acetato de metilo:**



15 [3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil](3-cloropropil)amino}metil)fenil]acetato de metilo (0,55 g) se añadió a una disolución de piperidina (0,53 mL) en DMF (5 mL) y yoduro de sodio (0,32 g) y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. A continuación, se añadieron ácido acético (0,5 mL), MeOH (0,5 mL) y DMSO (0,1 mL) y la suspensión se filtró. El producto se purificó mediante RPHPLC. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad y el producto se agitó en EtOAc-dietil-éter (1 mL-2 mL) y después se recogió el compuesto del título en forma de un sólido blanco. (0,17 g); $^1\text{H RMN (DMSO)}$ δ 9,79 (s, 1H), 7,28 – 7,04 (m, 4H), 6,36 (s, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,72 – 3,61 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,45 – 2,30 (m, 5H), 2,25 – 2,09 (m, 6H), 1,90 -1,73 (m, 2H), 1,67 – 1,56 (m, 2H), 1,55 – 1,25 (m, 8H), 0,90 (t, 3H); MS multi-modo (+) 568. El [3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil](3-cloropropil)amino}metil)fenil]acetato de metilo utilizado como material de partida se preparó como sigue:

(i) **[3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil](3-cloropropil)amino}metil)fenil]acetato de metilo**



25 (3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil](3-hidroxipropil)amino}metil)fenil]acetato de metilo (descrito en el documento W02007/1031726, Ejemplo 1, etapa (ix)) (534 mg) se suspendió en DCM (5 mL) y se añadió cloruro de tionilo (0,09 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante la noche. La reacción se concentró en vacío para dar el producto del subtítulo (0,55 g); MS multi-modo (+) 520

30 **Actividad biológica**

Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo tienen propiedades antifármaco. Un antifármaco se define como un derivado sintético activo que está diseñado para someterse a biotransformaciones a una forma menos activa fácilmente excretable tras la entrada en la circulación sistémica, minimizando con ello los efectos

secundarios sistémicos. Por lo tanto, tras la administración, un compuesto de la invención es rápidamente degradado enzimáticamente para proporcionar un producto de degradación que tiene un efecto médico sustancialmente reducido. Un efecto médico tal como se define en esta memoria significa una actividad farmacológica del compuesto de la invención, incluyendo específicamente la actividad inductora de interferón y/o la supresión de la actividad de producción de IL4/IL5. El efecto médico del producto de degradación es preferiblemente 10 veces, más preferiblemente 100 veces menor que el del compuesto de la invención (es decir compuesto parental). La actividad farmacológica se puede medir utilizando métodos conocidos en la técnica, de manera adecuada utilizando métodos de evaluación in vitro tales como kits de ELISA disponibles en el mercado o el ensayo de TLR7 humano descrito a continuación.

10 Ensayo de TLR7 humano

TLR7 humano recombinante se expresó de forma estable en una línea celular HEK293 que ya expresa de forma estable el plásmido informador pNiFty2-SEAP; la integración del gen informador se mantuvo por selección con el antibiótico zeocina. La secuencia variante más común de TLR7 humano (representada por la secuencia de EMBL AF240467) se clonó en el vector de expresión de células de mamífero pUNO y se transfectó en esta línea celular informadora. Se seleccionaron transfectantes con expresión estable utilizando el antibiótico blasticidina. En esta línea celular informadora, la expresión de fosfatasa alcalina secretada (SEAP) es controlada por un promotor compuesto de NFκB/ELAM-1 que comprende cinco sitios de NFκB combinados con el promotor ELAM-1 proximal. La señalización de TLR conduce a la translocación de NFκB y la activación del promotor resulta en la expresión del gen SEAP. La activación de TLR7 específica se evaluó mediante la determinación del nivel de SEAP producido tras incubación durante la noche de las células a 37°C con el compuesto estándar en presencia de dimetilsulfóxido (DMSO) al 0,1% (v/v). La inducción dependiente de la concentración de la producción de SEAP por los compuestos se expresó como la concentración de compuesto que produce la mitad del nivel máximo de inducción SEAP para ese compuesto (pEC50).

Ejemplo 1 (Compuesto I) dio una pEC50 media de 6,6 (n = 6).

25 Ejemplo Comparativo 1 dio una pEC50 media de 6,8 (n = 2).

Producción de citoquinas de la piel humana

Se obtuvieron biopsias de piel humana normales, con el consentimiento informado, de pacientes sanos sometidos a procedimientos quirúrgicos cosméticos. Se tomaron biopsias completas de la piel de 3 mm de espesor utilizando un punzón de biopsia. Se realizó un agujero en un filtro Transwell (tamaño de poro 0.4 μm) utilizando un punzón y la biopsia de la piel se insertó en el agujero. El filtro que contiene la biopsia se colocó en el pocillo de una placa de cultivo de 24 pocillos que contenía 1,25 ml de medio de cultivo (RPMI que contiene suero humano inactivado por calor al 1%) con la epidermis mirando hacia arriba en la interfase líquido-aire. Las placas de cultivo que contenían las biopsias se incubaron a 37°C, en una atmósfera de 5% de CO₂ al aire, durante 24 horas. Las biopsias se cultivaron en ausencia o en presencia de fitohemaglutinina (PHA) (1 mg/ml) añadida al medio de cultivo para inducir una respuesta de citoquinas en el tejido. El compuesto de ensayo se aplicó por vía tópica (5 μl) a la superficie de las biopsias de la piel utilizando una pipeta, seguido por frotamiento suave sobre la superficie de la piel. La concentración del compuesto de ensayo aplicado era la solubilidad máxima en tampón citrato fosfato pH 3.0 (4,1-4,4% p/p para el Ejemplo I (Compuesto I)) o una dilución de diez veces de la solubilidad máxima. Los sobrenadantes fueron muestreados 24 horas después del inicio de los cultivos y se analizaron para la producción de la citoquina interleuquina 13 (IL-13) por ELISA.

Tratamiento	IL-13 (pg/ml) Media ± SEM	% de inhibición de respuesta
Control, vehículo	0,8 ± 0,2	
PHA, vehículo	9,5 ± 2,1	0%
PHA, Compuesto I (solubilidad máx.)	1,9 ± 0,8	87%
PHA, Compuesto I (1/10 solubilidad máx.)	4,8 ± 0,8	55%

Inhibición de la CYP

Cambios sustanciales a la exposición total a un fármaco pueden surgir de las interacciones fármaco-fármaco metabólicas, y esto puede dar lugar tanto a una concentración aumentada o disminuida del fármaco en la sangre y en los tejidos como a la formación de metabolitos tóxicos y/o activos. El metabolismo hepático se produce principalmente a través de la familia del citocromo P450 (CYP) de enzimas. Compuestos con una potencia reducida

en la familia CYP pueden exhibir un perfil mejorado de seguridad y eficacia (FDA Guidance for Industry - Drug Interaction Studies, Draft Guidance, septiembre 2006).

5 Las cinco principales isoformas del citocromo P450 hepáticas humanas, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 fueron expresadas de forma heteróloga en membranas de *E. coli*. Cada una de las cinco CYPs se incubó con un cóctel de sustratos específicos; fenacetina, diclofenac, S-mefenitoína, bufuralol y midazolam, que son metabolizadas predominantemente por la CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4, respectivamente, más el compuesto de ensayo.

10 Los sustratos se incubaron a concentraciones equivalentes a sus respectivos valores de Km, y LC-MS-MS (modo MRM) se utilizó con el fin de seguir la formación de sus metabolitos específicos. La capacidad del compuesto de ensayo de inhibir las isoformas de CYP se determinó siguiendo cualquier disminución en la cantidad de metabolitos específicos formados en seis concentraciones de inhibidor diferentes.

Las velocidades de reacción se calcularon midiendo unidades de área MS/MS y el análisis de los datos se realizó linearizando los datos utilizando una pseudo-gráfica de Hill. Se determinó la CI_{50} , es decir, la concentración del compuesto de ensayo que disminuye la cantidad de metabolito formado en un 50%.

Los valores medios de pCI_{50} para compuesto 1 y compuesto Comparativo 1 se muestran en la siguiente tabla.

Isoforma P450	pCI_{50} media	
	Ejemplo 1	Ejemplo Comparativo 1
CYP1A2	< 5,52 (n=2)	< 4,52 (n=3)
CYP3A4	6,33 (n=2)	7,88 (n=3)
CYP2C9	< 5,52 (n=2)	< 4,53 (n=3)
CYP2C19	< 5,52 (n=2)	< 4,52 (n=3)
CYP2D6	< 5,52 (n=2)	4,87 (n=3)

15 Estabilidad del plasma humano

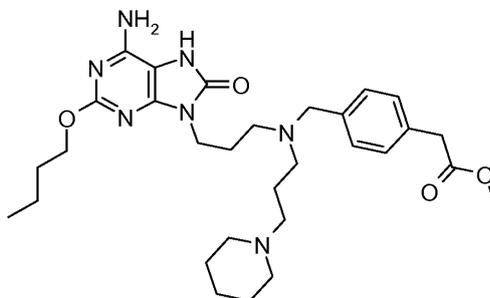
20 Para determinar la semi-vida del compuesto de ensayo en plasma humano, las incubaciones se realizaron a 37°C en un baño de agua con agitación. Compuesto (5 µl de material 100 µM en MeCN) se añadieron a 0,495 mL de plasma para dar la concentración final de incubación de 1 µM. Partes alícuotas (50 µL) se retiraron en diversos momentos (típicamente de 0, 20 y 40 s, 1, 2, 3, 5 y 10 min) y se enfriaron bruscamente en MeCN (300 µl) seguido de análisis para el compuesto parental por LC-MS-MS (modo MRM). La semi-vida se calculó a partir de la disminución del área de pico de compuesto de ensayo con el tiempo.

Ejemplo 1 (Compuesto (I)) dio una semi-vida de 0,6 minutos (n = 1).

Ejemplo Comparativo 1 dio una semi-vida de 0,2 minutos (n = 1).

REIVINDICACIONES

1. El Compuesto, que es de la fórmula (I):



5

(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto, que es de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1.

3. El compuesto, que es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1.

10 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en asociación con un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que es una composición para aplicación tópica externa.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en terapia.

15 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en el tratamiento del asma, COPD, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, HIV, HPV, infecciones bacterianas, queratosis actínica o lesiones pre-cancerosas de la piel.

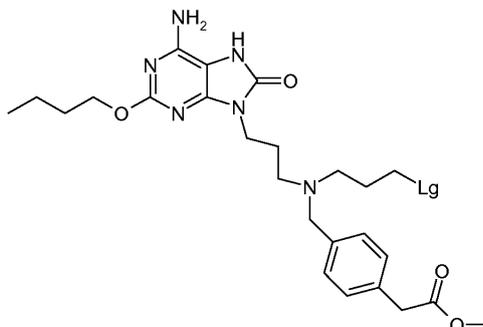
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en el tratamiento de la dermatitis atópica.

20 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso como un adyuvante de vacuna.

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

Procedimiento (a)

25 la reacción de un compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo:



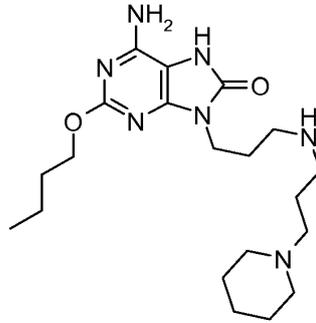
(II)

en donde Lg es un grupo lábil;

con piperidina; o

Procedimiento (b)

la reacción de un compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo:



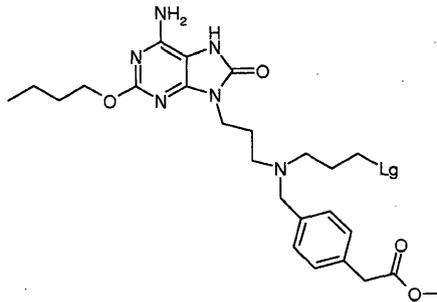
5

(III)

con (4-formilfenil)acetato de metilo en presencia de un agente reductor;

y formando después opcionalmente una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

11. Un compuesto de la fórmula (II), o una sal del mismo:

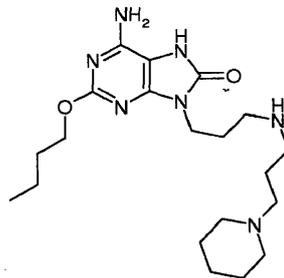


10

(II)

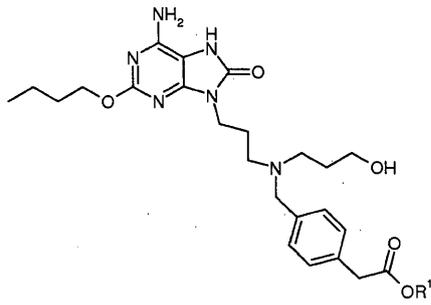
en donde Lg es un grupo lábil seleccionado del grupo que consiste en halo, mesilato, triflato, besilato y tosionato.

12. Un compuesto de la fórmula (III), o una sal del mismo:



(III)

13. Un compuesto de la fórmula (IV), o una sal del mismo:



(IV)

en donde R¹ es hidrógeno o metilo.

14. Un producto de combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se define en la reivindicación 1 y otro agente terapéutico.

Figura 1

Difractograma de polvo de rayos X de Forma A

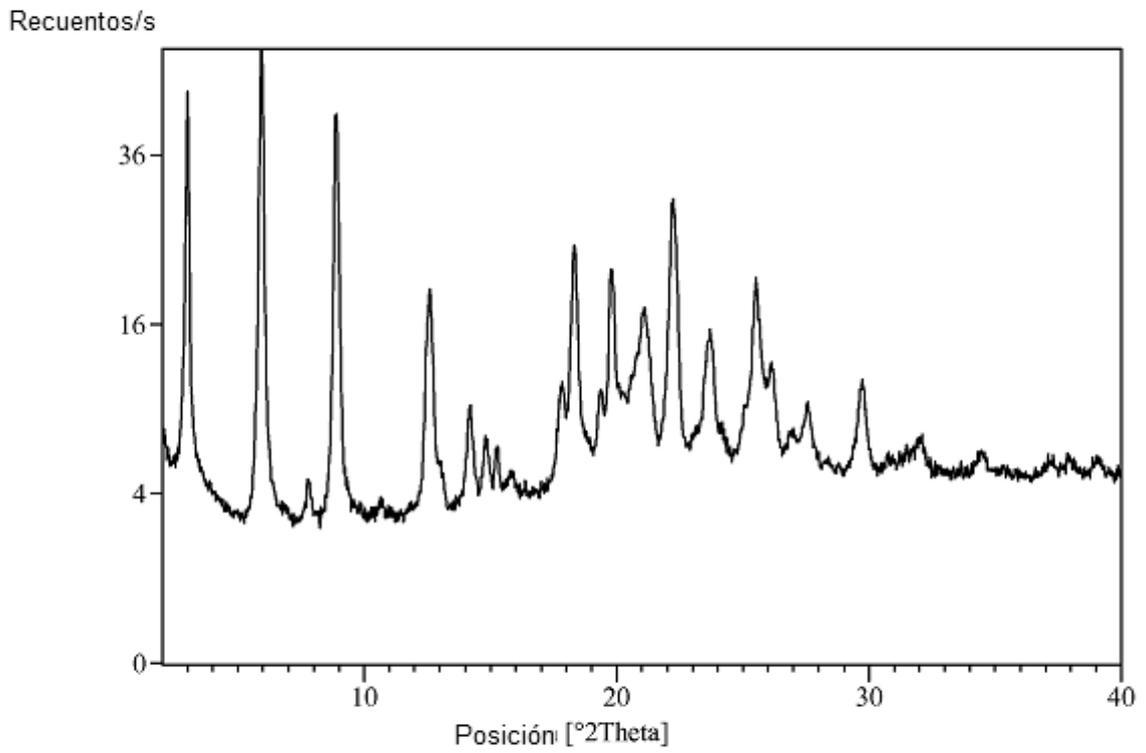


Figura 2

Traza de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) para la Forma A

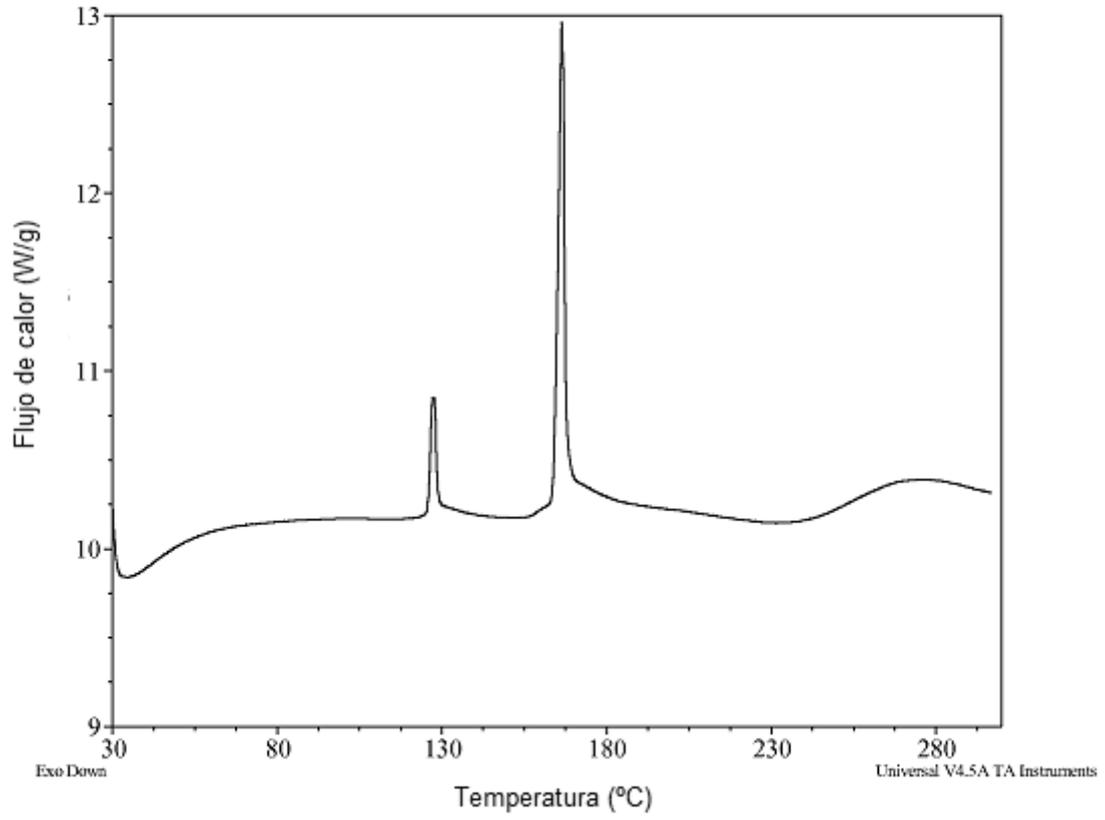


Figura 3

Difractograma de polvo de rayos X de Forma B

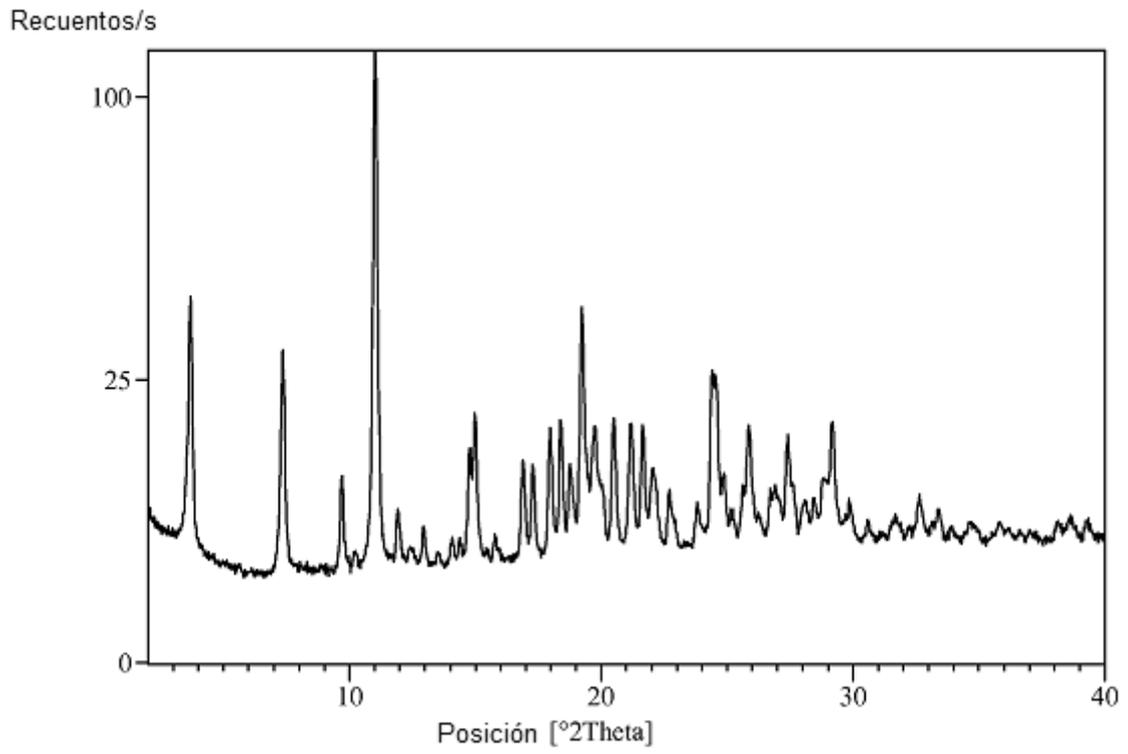


Figura 4

Traza de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) para la Forma B

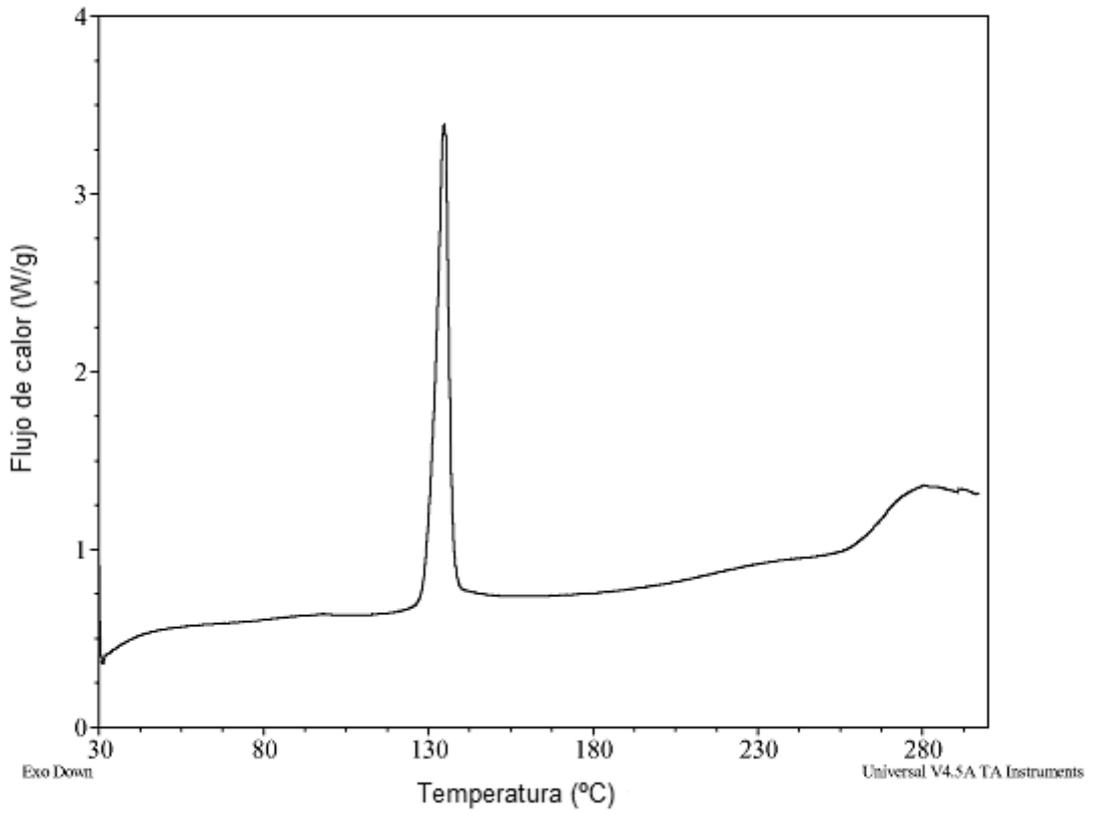


Figura 5

Difractograma de polvo de rayos X de la Forma C

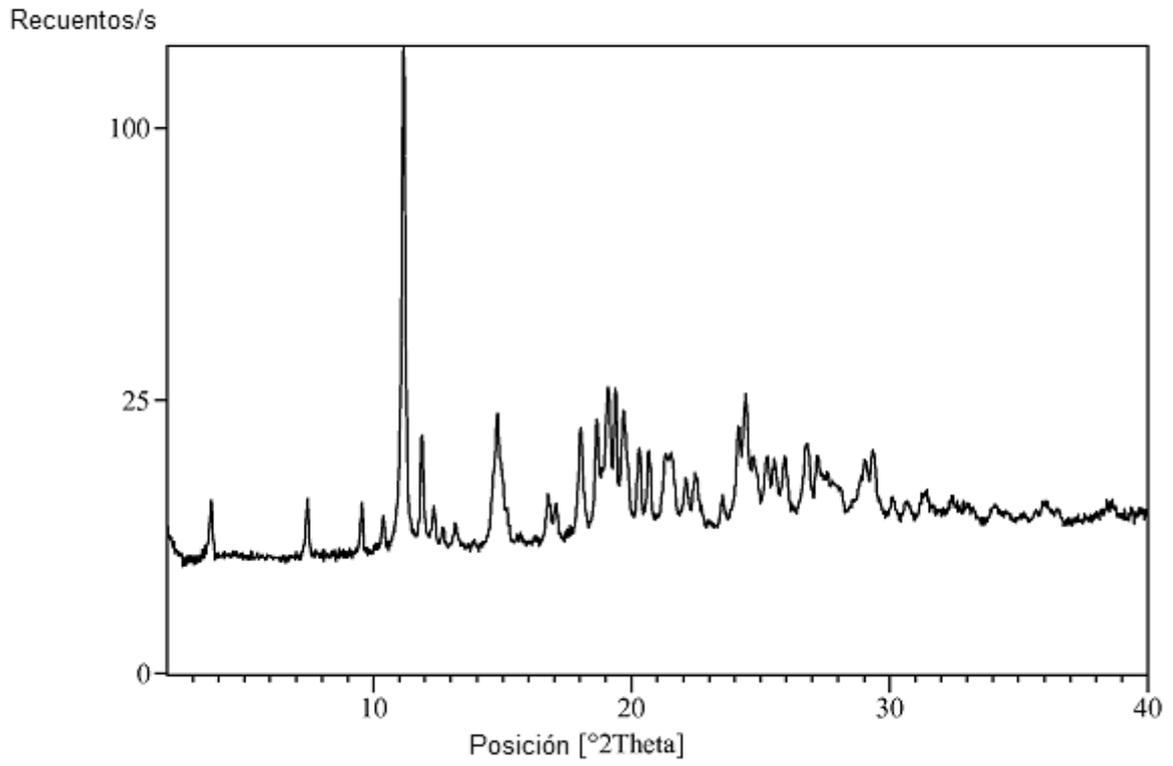


Figura 6

Traza de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) para la Forma C

