

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 448**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2013 PCT/US2013/070471**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014 WO14081644**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2013 E 13857520 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2922550**

54 Título: **Nuevos compuestos**

30 Prioridad:

20.11.2012 US 201261728385 P

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

13.09.2017

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
251 Little Falls Drive
Wilmington, DE 19808, US**

72 Inventor/es:

**COE, DIANE MARY y
SMITH, STEPHEN ALLAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 632 448 T3

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

DESCRIPCION

Nuevos compuestos

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos, procedimientos para su preparación, composiciones que contienen al dicho compuesto, para su uso en el tratamiento de diversos trastornos, en particular enfermedades alérgicas y otros estados inflamatorios por ejemplo rinitis alérgica y asma, enfermedades infecciosas, y cáncer, y como adyuvantes de vacunas.

Antecedentes de la invención

10 Los vertebrados están constantemente amenazados por la invasión de microorganismos y han desarrollado mecanismos de inmunodefensa para eliminar patógenos infecciosos. En los mamíferos, este sistema inmune comprende dos ramificaciones: inmunidad innata e inmunidad adquirida. La primera línea de defensa del huésped es el sistema inmune innato, el cual está mediado por macrófagos y células dendríticas. La inmunidad adquirida implica la eliminación de patógenos en las fases tardías de la infección e igualmente posibilita la generación de memoria inmunológica. La inmunidad adquirida es altamente específica, debido al vasto repertorio de linfocitos con receptores específicos del antígeno que han llevado a cabo la reordenación de genes.

15 Un aspecto central para la generación de una respuesta inmune innata eficaz en los mamíferos, son los mecanismos que desarrollan la inducción de interferones y otras citocinas, los cuales actúan sobre las células para inducir un cierto número de efectos. En el hombre, los interferones tipo 1 son una familia de proteínas relacionadas codificadas por genes sobre el cromosoma 9 y que codifican al menos 13 isoformas de interferón alfa (IFN α) y una isoforma de interferón beta (IFN β). El interferón fue primeramente descrito como una sustancia que podría proteger las células de infección viral (Isaacs y Lindemann, J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci., vol. 147, págs. 258-267, (1957)). El IFN α recombinante fue el primer compuesto terapéutico biológico aprobado y se ha convertido en una terapia importante en infecciones víricas y en el cáncer. Además de como actividad antiviral directa sobre las células, los interferones son conocidos por ser potentes moduladores de la respuesta inmune, que actúan sobre células del sistema inmune (Gonzalez-Navajas, J.M. y otros, Nature Reviews Immunology, vol. 2, págs. 125-35, (2012)).

20 Los receptores de tipo Toll (TLRs) son una familia de diez receptores de reconocimiento de patrones en el hombre (Gay, N.J. y otros, Annu. Rev. Biochem., vol. 46, págs. 141-165, (2007)). Los TLRs están predominantemente expresados por células inmunes innatas, en las que su papel es monitorizar el entorno para localizar signos de infección y, al producirse su activación, movilizar mecanismos de defensa destinados a la eliminación de los patógenos invasores. Las respuestas inmunes innatas tempranas iniciadas por los TLRs limita la difusión de la infección, al tiempo que las citocinas pro-inflamatorias y quimiocinas que induce conducen a la reparación y activación de las células que presentan antígenos, células B, y células T. Los TLRs pueden modular la naturaleza de las respuestas inmunes adaptativas para proporcionar la apropiada protección mediante la activación de células dendríticas y la liberación de citocinas (Akira, S. y otros, Nat. Immunol., vol. 2, págs. 675-680, (2001)). El perfil de la respuesta vista desde diferentes agonistas TLR depende del tipo de célula activada.

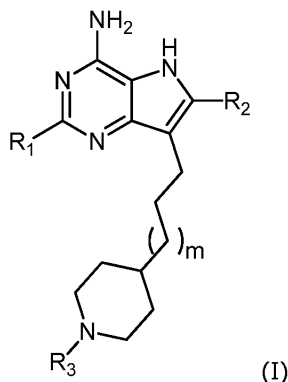
30 El TLR7 es un miembro del subtipo de TLRs (TLRs 3, 7, 8 y 9), localizado en el compartimento endosómico de células que se han especializado en detectar ácidos nucleicos no propios. El TLR7 juega un papel clave en la defensa anti-viral mediante el reconocimiento de ARNs (Diebold, S.S. y otros, Science, vol. 303, págs. 1529-1531, (2004); y Lund, J.M. y otros, PNAS, vol. 101, págs. 5598-5603, (2004)). El TLR7 tiene un perfil de expresión restringida en el hombre y está predominantemente expresado por células B y células dendríticas plasmacitoides (pDC), y en menor extensión por monocitos. Las DCs plasmacitoides son una población única de células dendríticas de origen linfocítico (0,2-0,8% de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs)) las cuales son las células productoras de interferón tipo I primarias que secretan niveles elevados de interferón alfa (IFN α) e interferón beta (IFN β) en respuesta a infecciones víricas (Liu, Y-J, Annu. Rev. Immunol., vol. 23, págs. 275-308, (2005)).

40 La administración de un compuesto de molécula pequeña que pudiera estimular la respuesta inmune innata, incluyendo la activación de interferones tipo I y otras citocinas a través de receptores de tipo Toll, podría llegar a ser una estrategia importante para el tratamiento o prevención de enfermedades humanas. Los agonistas de molécula pequeña de TLR7 se ha descrito que pueden inducir interferón alfa en animales y en el hombre (Takeda, K. y otros, Annu. Rev. Immunol., vol. 21, págs. 335-76, (2003)). Los agonistas de TLR7 incluyen compuestos de imidazoquinolina tal como imiquimod y resiquimod, análogos de oxoadenina e igualmente análogos nucleósidos tales como loxoribina y 7-tia-8-oxoguanosina, los cuales son conocidos desde hace tiempo para inducir interferón alfa (Czarniecki, M., J. Med. Chem., vol. 51, págs. 6621-6626, (2008); Hedayat, M. y otros, Medicinal Research Reviews, vol. 32, págs. 294-325, (2012)). Este tipo de estrategia inmunomoduladora tiene el potencial para identificar compuestos que pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades alérgicas (Moisan, J. y otros, Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., vol. 290, págs. L987-995, (2006)), infecciones víricas (Horcroft, N.J. y otros, J. Antimicrob. Chemother., vol. 67, págs. 789-801, (2012)), cáncer (Krieg, A., Curr. Oncol. Rep., vol. 6 (no. 2), págs. 88-95, (2004)), otros estados inflamatorios tal como enfermedad del intestino irritable (Rakoff-Natoum, S., Cell., vol. 23, 118 (no. 2), págs. 229-41, (2004)), y como adyuvantes de vacunas (Persing y otros, Trends Microbiol., vol. 10, (supl. 10), págs. S32-7, (2002)).

- Más específicamente, las enfermedades alérgicas están asociadas con una respuesta inmune influida por Th2 a alérgenos. Las respuestas Th2 están asociadas con niveles elevados de IgE, el cual, mediante sus efectos sobre las células mastocitos, promueve una hipersensibilidad a los alérgenos, dando como resultado los síntomas observados, por ejemplo, en el asma y la rinitis alérgica. En individuos sanos, la inmuno-respuesta a los alérgenos está más compensada con una Th2/Th1 mezclada y repuesta de célula T reguladora. Se ha demostrado que los ligandos de TLR7 reducen la citocina Th2 y potencia la citocina Th1 liberada *in vitro* y mejora las respuestas inflamatorias tipo Th2 en modelos de pulmón alérgico *in vivo* (Duechs, M.J., Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, vol. 24, págs. 203-214, (2011); Fili, L. y otros, J. All. Clin. Immunol., vol 118, págs. 511-517, (2006); Tao y otros, Chin. Med. J., vol. 119, págs. 640-648, (2006); Van L.P., Eur. J. Immunol., vol. 41, págs. 1992-1999, (2011)). De acuerdo con ello, los ligandos de TLR7 tienen el potencial para re-equilibrar la respuesta inmune observada en individuos alérgicos y dan lugar a una modificación de la enfermedad. Recientes estudios clínicos con el agonista TLR7 han mostrado estimulación intranasal repetida de TLR7 para producir una reducción sostenida en la respuesta al alérgeno en pacientes tanto con rinitis alérgica como con asma alérgica (Greiff, L., Respiratory Research, vol. 13, pág. 53, (2012); Leaker, B.R. y otros, Am. J. Respir. Crit. Care Med, vol. 185, pág. A4184, (2012)).
- En la búsqueda de nuevos inductores de molécula pequeña de interferón humano IFN α , se ha desarrollado una estrategia de ensayo para caracterizar molécula pequeña (independientemente del mecanismo) que esté basado en la estimulación de células de donante humano primarias o sangre entera con compuestos, y es lo que se describe en la presente memoria.

Sumario de la invención

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



en la que:

- R₁ es alquilo de *n*-C₃₋₆;
 R₂ es hidrógeno o metilo;
 R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 m es un número entero que tiene un valor de 0 a 3.

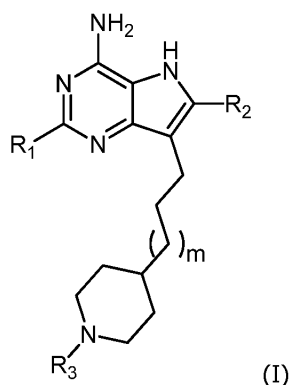
- Se ha demostrado que ciertos compuestos de la invención son inductores de interferón humano y pueden poseer un perfil de capacidad de desarrollo deseable comparado con los inductores conocidos de interferón humano. Además, ciertos compuestos de la invención pueden igualmente mostrar selectividad por IFN α con respecto a TFN α . Los compuestos que inducen interferón humano pueden ser útiles en el tratamiento de diversos trastornos, por ejemplo el tratamiento de enfermedades alérgicas y otros estados inflamatorios, por ejemplo rinitis alérgica y asma, el tratamiento de enfermedades infecciosas y cáncer. De acuerdo con ello, la invención está dirigida además a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo. Igualmente, se divulgan procedimientos de tratamientos de trastornos asociados con ellos que usan un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

Los compuestos de la invención pueden tener igualmente uso como adyuvantes de vacunas. En consecuencia, la presente invención está dirigida además a una composición de vacuna que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, y un antígeno o composición de antígeno.

- Ciertos compuestos de la invención son potentes inmunomoduladores y, de acuerdo con ello, debería tenerse cuidado en su manipulación.

Descripción detallada de la invención

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



en la que:

R₁ es alquilo de *n*-C₃₋₆;

R₂ es hidrógeno o metilo;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

m es un número entero que tiene un valor de 0 a 3.

En un aspecto adicional, R₁ es *n*-butilo.

En un aspecto adicional, R₂ es hidrógeno.

En un aspecto adicional, m es un número entero que tiene un valor de 0 ó 1.

En un aspecto adicional, R₃ es isopropilo.

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

2-butil-7-(3-(piperidin-4-il)propil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;

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

2-butil-7-(2-(piperidin-4-il)etil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina; y sales de los mismos.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada que tiene el número especificado de unidades de átomos. Salvo que se exponga lo contrario, el término "alquilo" incluye grupos alquilo rectos o ramificados. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a una cadena de hidrocarburos recta o ramificada, saturada, que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono, tal como etilo e isopropilo, y alquilo de *n*-C₃₋₆ se refiere a una cadena de hidrocarburos recta, saturada, que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, tal como *n*-propilo, y *n*-butilo.

Se da por entendido que las referencias en la presente memoria a compuestos de la invención significa un compuesto de fórmula (I) como la base libre, o como una sal, por ejemplo una sal aceptable farmacéuticamente.

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

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

Los ejemplos de sales son sales aceptables farmacéuticamente. Las sales aceptables farmacéuticamente incluyen sales de adición de ácido. Para una revisión sobre sales adecuadas, véase Berge y otros, J. Pharm. Sci., vol. 66, págs. 1-19, (1977).

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

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

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

Típicamente, una sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente pueden formarse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido adecuado (tal como ácidos bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, maléico, *p*-toluenosulfónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico o succínico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para proporcionar la sal, la cual usualmente se aísla, por ejemplo mediante cristalización y filtración.

Es de señalar que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los cuales han reaccionado o a partir de los cuales han precipitado o cristalizado. Estos complejos son conocidos como "solvato". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los disolventes con altos puntos de ebullición y/o los disolventes con alta propensión a formar enlaces hidrógeno tal como agua, etanol, alcohol iso-propílico, y *N*-metil pirrolidona, pueden usarse para formar solvatos. Los procedimientos de identificación de compuestos solvatados incluyen, pero sin limitarse a ellos, RMN y microanálisis. Los solvatos de los compuestos de fórmula (I) entran dentro del ámbito de la invención. Tal como se usa en la presente memoria, el término solvato abarca solvatos tanto de un compuesto de base libre, como de cualquier sal del mismo.

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

Ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas tautoméricas. Se da por entendido que la presente invención abarca todos los tautómeros de los compuestos de la invención, tanto como tautómeros individuales o como mezclas de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la invención pueden existir como polimorfos, todos los cuales están incluidos dentro del ámbito de la presente invención. La forma o formas polimórficas las más termodinámicamente estable de los compuestos de la invención son de particular interés.

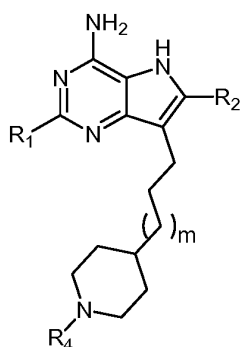
Las formas polimórficas de los compuestos de la invención pueden caracterizarse y diferenciarse usando un cierto número de técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, difracción de energía de rayos X (XRPD), espectroscopía de infrarrojos (IR), espectroscopía Raman, calorimetría de escaneado diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear de estado sólido (RMNss).

La presente invención incluye igualmente todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo. Una variación isotópica de un compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, se define como una en la que al menos un átomo ha sido reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero diferente masa atómica con respecto de la masa atómica usualmente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse dentro los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, por ejemplo, aquellos en los cuales está incorporado un isótopo radiactivo tal como ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios fármacos y/o de distribución en tejidos substrato. Los isótopos tritados, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, vida media *in vivo* incrementada o exigencias de dosificación reducidas y, en consecuencia, puede ser preferidos en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, pueden prepararse generalmente mediante procedimientos convencionales tales como mediante los procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en los Ejemplos más adelante en la presente memoria, usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

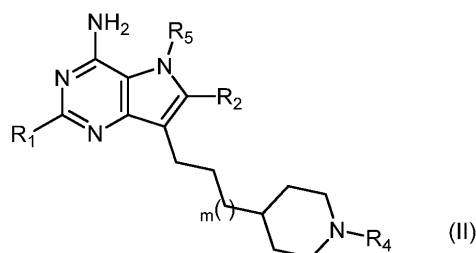
Es de señalar a partir de los anterior, que incluidos dentro del ámbito de la invención se encuentran los solvatos, hidratos y formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) y sales y solvatos de los mismos.

Preparación de compuestos

Los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos pueden prepararse mediante la metodología descrita más adelante en la presente memoria, constituyendo aspectos adicionales de la invención.



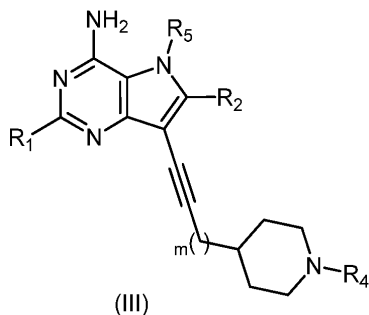
De acuerdo con ello, se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), cuyo procedimiento comprende la desprotección de un compuesto de fórmula (II):



(II)

- 5 en la que R_1 , R_2 y m son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I), R_4 es tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I) o es un grupo de protección adecuado, tal como t-butoxicarbonilo (BOC) y R_5 es un grupo de protección adecuado tal como benciloximetilo (BOM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo o *p*-tolueno sulfonilo y después, si se requiere, la preparación de una sal del compuesto así formado.
- 10 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) en el que R_5 es BOM se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o etanol, y se pasa sobre un catalizador adecuado, por ejemplo paladio al 10% sobre carbono en la presencia de hidrógeno a temperatura adecuada, por ejemplo, 20 - 60°C en un aparato tal como el Thales-H cube™. El producto (I) se aísla mediante la eliminación del disolvente y purificación, si se requiere.
- 15 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) en el que R_4 es BOC se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, y se trata con una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado, por ejemplo 1,4-dioxano, a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 21 horas, para proporcionar el compuesto de fórmula (I) en el que R_4 =H.

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

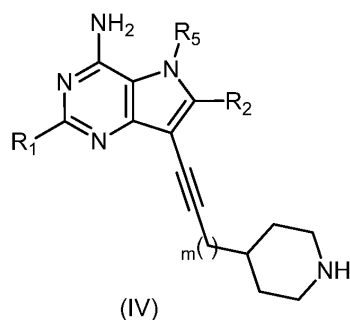


(III)

- 20 en la que R_1 , R_2 , R_4 , R_5 y m son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria con hidrógeno en la presencia de un catalizador.
- 25 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (III) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo alcohol metílico o alcohol etílico, y se pasa sobre un catalizador adecuado, por ejemplo paladio al 10% sobre carbono, en la presencia de hidrógeno a una temperatura adecuada, por ejemplo 20 - 60°C, en un aparato de hidrogenación de flujo tal como el Thales H-Cube™. El producto (I) se aísla mediante la eliminación del disolvente y purificación, si se requiere.

Cuando el grupo de protección R_5 es el grupo BOM, la reacción para la reducción del alquino puede dar como resultado la eliminación simultánea del grupo de protección, para proporcionar compuestos de fórmula (I).

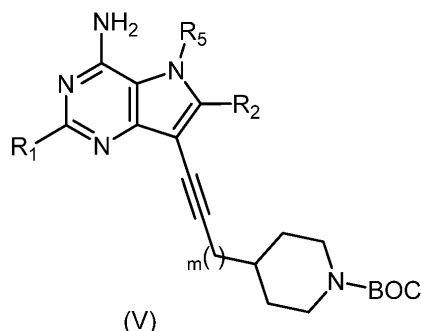
Un compuesto de fórmula (III) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV):



en la que R_1 , R_2 , y m son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de la fórmula (I), con haluro de alquilo R_4-X adecuado en el que X es halo, por ejemplo, cloro, bromo o yodo.

5 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IV) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida, y se trata con una base adecuada, por ejemplo trietilamina, y el haluro de alquilo, R_4-X . La mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 95 horas. El producto (III) se aísla después de eliminación del disolvente y purificación.

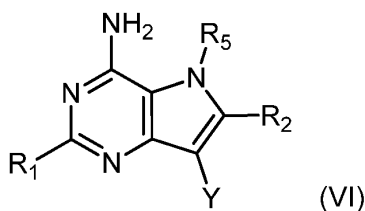
Un compuesto de fórmula (IV) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (V):



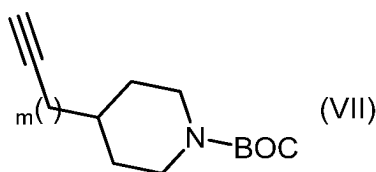
10 en la que R_1 , R_2 , y m son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de la fórmula (I), con cloruro de hidrógeno.

15 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (V) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, y se trata con una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado, por ejemplo 1,4-dioxano, a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 15 horas. El producto (IV) se aísla después de eliminación del disolvente y purificación.

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



20 en la que R_1 , R_2 , y m son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I), e Y es un grupo de cesión, por ejemplo un halógeno tal como yodo o bromo o un alquil sulfonato tal como trifluorometano sulfonato, con un compuesto de fórmula (VII):



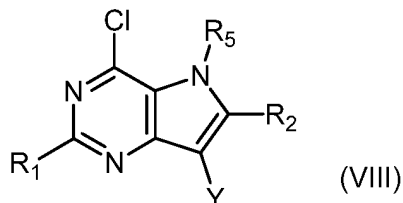
en la que m es tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de la fórmula (I).

25 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VI), un compuesto de fórmula (VII) se disuelven en un disolvente adecuado, por ejemplo DMF, en la presencia de yoduro de cobre(I), un catalizador adecuado, por ejemplo dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y una base adecuada, por ejemplo trietilamina, y se calienta a una temperatura adecuada

da, por ejemplo 20 – 55°C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 0,5 – 17 horas. El producto se aísla después de tratamiento acuoso y purificación.

Los compuestos de fórmula (VII) o bien se encuentran comercialmente disponibles o bien pueden prepararse mediante procedimientos descritos en la literatura.

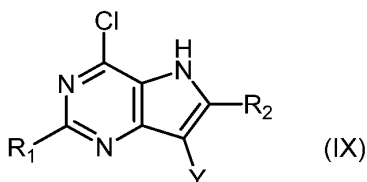
- 5 Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VIII):



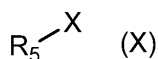
en la que R₁, R₂, y R₃ son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria e Y como se ha definido para un compuesto de fórmula (VI), con una solución de amoníaco.

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

Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IX):

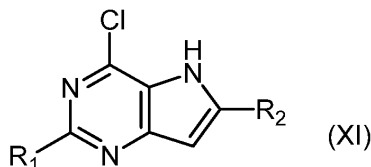


- 15 en la que R₁ y R₂ son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de la fórmula (I) con un compuesto de fórmula (X):



en el que un compuesto de fórmula (X) es un precursor adecuado para el grupo de protección R₅, tal como bencil clorometil éter o (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano.

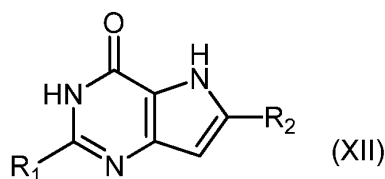
- 20 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IX) en un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o tetrahydrofurano, se trata con un una base adecuada, por ejemplo una suspensión de hidruro sódico en aceite. Un compuesto de fórmula (X), por ejemplo bncil clorometil éter o 2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano, se agrega a la mezcla de reacción y se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 1 - 4 horas. El producto (IX) se aísla después de un tratamiento acuoso y purificación.
- 25 Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula (XI):



en la que R₁ y R₂ son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de la fórmula (I) con un reactivo de halogenación, por ejemplo N-yodosuccinimida.

- 30 Un compuesto de fórmula (XI) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahydrofurano, se hace reaccionar con N-yodosuccinimida a temperatura adecuada, por ejemplo 20°C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 1 - 2 horas. El producto (X) se aísla después de un tratamiento acuoso y purificación.

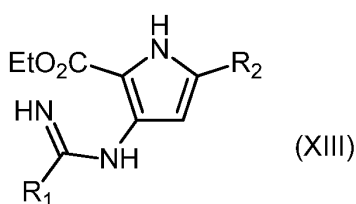
Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula (XII):



en la que R₁ y R₂ son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I) con un reactivo de cloración, por ejemplo oxiclورو de fósforo.

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

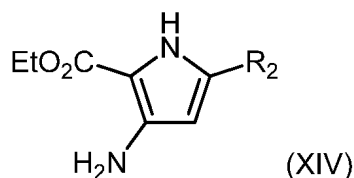
Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula (XIII):



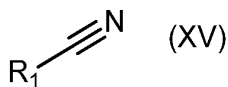
10 en la que R₁ y R₂ son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I) con una base adecuada, por ejemplo hidróxido sódico.

15 Una solución de compuestos de fórmula (XIII) en un disolvente adecuado, por ejemplo alcohol etílico, se trata con una solución acuosa de hidróxido sódico y la mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 80 - 100°C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 4 – 18 horas. El producto (XII) se aísla después de un tratamiento acuoso y purificación.

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



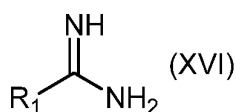
con compuestos de fórmula (XV):



20 en las que R₁ y R₂ son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I).

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

Como alternativa, un compuesto de fórmula (XII) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con compuestos de fórmula (XVI):



30 en la que R₁ es tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I).

Por ejemplo, una mezcla de compuestos de fórmula (XIV) y compuestos de fórmula (XVI) se calientan en un disolvente adecuado, por ejemplo o-xileno, a una temperatura adecuada, por ejemplo reflujo, durante un periodo de tiem-

po adecuado, por ejemplo, 3 días. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, el producto se aísla después de filtración.

Los compuestos de fórmula (X), fórmula (XIV), fórmula (XV) y fórmula (XVI) o bien se encuentran comercialmente disponibles o bien pueden prepararse mediante procedimientos descritos en la literatura.

5 **Procedimientos de uso**

Los ejemplos de los estados de enfermedad en los cuales los compuestos de fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos tienen efectos beneficiosos potencialmente incluyen enfermedades alérgicas y otros estados inflamatorios por ejemplo rinitis alérgica y asma, enfermedades infecciosas, y cáncer. Los compuestos de fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos son igualmente de uso potencial como adyuvantes de vacunas.

Como moduladores de la respuesta inmune, los compuestos de fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, pueden ser igualmente útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos mediados por inmunes, incluyendo pero sin limitarse a ellas, enfermedades inflamatorias o alérgicas tales como asma, rinitis alérgica y rinoconjuntivitis, alergia alimentaria, enfermedades de pulmón por hipersensibilidad, neumonitis eosinofílica, trastornos de hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, pancreatitis, gastritis, colitis, osteoartritis, psoriasis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, síndrome de angustia respiratoria, bronquiolitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, fibrosis quística, queratosis actínica, displasia de la piel, urticaria crónica, eczema y todos los tipos de dermatitis.

Los compuestos de fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, pueden ser igualmente útiles en el tratamiento y/o prevención de reacciones contra infecciones respiratorias, incluyendo pero sin limitarse a ellas, exacerbaciones vírales de vías respiratorias y tonsilitis. Los compuestos pueden ser igualmente útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades autoinmunes, incluyendo pero sin limitarse a ellas, artritis reumatoide, artritis psoriática, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Sjögrens, espondilitis anquilosante, escleroderma, dermatomiositis, diabetes, rechazo de injertos, incluyendo enfermedad de huésped-frente a injerto, enfermedades del intestino inflamatorio, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa.

Los compuestos de fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, pueden ser igualmente útiles en el tratamiento de enfermedades infecciosas, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, las causadas por virus de la hepatitis (por ejemplo, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C), virus de la inmunodeficiencia humana, papilomavirus, herpesvirus, virus respiratorios (por ejemplo, virus de influenza, virus sincitial respiratorio, rinovirus, metaneumovirus, parainfluenzavirus, SARS), y virus del Nilo Occidental. Los compuestos de fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, pueden ser igualmente útiles en el tratamiento de infecciones microbianas causadas, por ejemplo, por bacterias, hongos o protozoos. Estas incluyen, pero sin limitarse a ellas, tuberculosis, neumonía bacteriana, aspergillosis, histoplasmosis, candidosis, neumocistosis, lepra, clamidia, enfermedad criptocócica, criptosporidiosis, toxoplasmosis, leishmania, malaria, y tripanosomiasis.

Los compuestos de fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, pueden ser igualmente útiles en el tratamiento de diversos cánceres, en particular en el tratamiento de cánceres de los que se sabe que responden a la inmunoterapia e incluyen, pero sin limitarse a ellos, carcinoma de célula renal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorectal, cáncer de vejiga, melanoma, leucemia, linfomas y cáncer de ovarios.

Los expertos en la técnica comprenderán que las referencias en la presente memoria a tratamiento o terapia puede extenderse, dependiendo del estado, a la profilaxis, así como al tratamiento de estados establecidos.

De acuerdo con ello, se proporciona como un aspecto adicional de la memoria un compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para uso en terapia.

Se comprenderá que, cuando un compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo se usa en terapia, este se usa como un agente terapéutico activo.

Por ello, se proporciona, igualmente, un compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otros estados inflamatorios, enfermedades infecciosas, y cáncer.

Por ello, se proporciona, igualmente, un compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para uso en el tratamiento de rinitis alérgica.

Igualmente, se proporciona por ello, un compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para uso en el tratamiento de asma.

Además, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades alérgicas y otros estados inflamatorios, enfermedades infecciosas, y cáncer.

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

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

5 Además, se describe un procedimiento de tratamiento de enfermedades alérgicas y otros estados inflamatorios, enfermedades infecciosas, y cáncer, cuyo procedimiento comprende la administración a un sujeto humano que lo necesite, de una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

Además, se describe un procedimiento de tratamiento de rinitis alérgica, cuyo procedimiento comprende la administración a un sujeto humano que lo necesite, de una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

10 Además, se describe un procedimiento de tratamiento de asma, cuyo procedimiento comprende la administración a un sujeto humano que lo necesite, de una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos son igualmente de uso potencial como adyuvantes de vacunas.

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

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

20 De acuerdo con ello, se describe además un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad que comprende la administración a un sujeto humano que sufre o es susceptible a la enfermedad, de una composición de vacuna que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, y un antígeno o composición de antígeno.

25 **Composiciones**

Los compuestos de fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, estarán formuladas normalmente, pero no necesariamente, en composiciones farmacéuticas antes de administración a un paciente. De acuerdo con ello, en otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, y uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente.

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

Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglomerantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, goma tragacanto, mucílago de almidón, celulosa o polivinil pirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico o sorbitol; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietileno glicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo, almidón de patata, croscarmelosa sódica, o glicolato de almidón sódico; o agentes humectantes, tal como lauril sulfato sódico. Los comprimidos pueden estar recubiertos de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

45 Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse en forma de un producto seco para constitución con agua u otros vehículos adecuados antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metil celulosa, jarabe de azúcar/glucosa, gelatina, hidroximetil celulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsificantes, por ejemplo, lecitina, mono-oleato de sorbitano o goma arábiga; vehículos no acuosos (los cuales pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos, propileno glicol o alcohol etílico; o conservantes, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Igualmente, las preparaciones pueden contener sales de tamponación, agentes aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes (por ejemplo, manitol), según sea lo apropiado.

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

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

5 Las composiciones intranasales pueden permitir que el compuesto(s) de la fórmula (I) o sal(es) aceptables farmacéuticamente del(os) mismo(s) sean suministradas a todas las áreas de las cavidades nasales (el tejido objetivo) y además, pueden permitir que el compuesto(s) de fórmula (I) o sal(es) aceptables farmacéuticamente del(os) mismo(s) permanezcan en contacto con el tejido objetivo durante periodos de tiempo más largos. Un régimen de dosificación adecuado para composiciones intranasales sería para el paciente el inhalar lentamente a través de la nariz
10 después de que la cavidad nasal hubiera sido limpiada. Durante la inhalación, la composición sería suministrada a una ventana de la nariz mientras la otra se mantenía comprimida manualmente. Este procedimiento se repetiría, a continuación, para la otra ventana de la nariz. Típicamente, se administrarían una o dos pulverizaciones por ventana de la nariz mediante el procedimiento anterior, una, dos, o tres veces cada día, de manera ideal una vez al día. Son de particular interés las composiciones intranasales adecuadas para administración una vez al día.

15 El(Los) agente(s) de suspensión, si se incluye(n), estará(n) típicamente presente(s) en una cantidad de desde 0,1 hasta 5% (p/p), tal como desde 1,5% hasta 2,4% (p/p), en base al peso total de la composición. Los ejemplos de agentes de suspensión aceptables farmacéuticamente incluyen, pero sin limitarse a ellos, Avicel® (celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica), carboximetilcelulosa sódica, Veegum, goma tragacanto, bentonita, metilcelulosa, goma xantano, carbopol y polietileno glicoles.

20 Las composiciones para administración al pulmón o nariz que pueden contener uno o más excipientes, pueden protegerse de contaminación y desarrollo microbiano o fúngico mediante la inclusión de uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes o conservantes anti-microbianos aceptables farmacéuticamente incluyen, pero sin limitarse a ellos, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de lauralconio y cloruro de miristil picolinio), agentes mercuriales (por ejemplo nitrato fenilmercurio, acetato fenilmercurio y trimerosal), agentes alcohólicos (por ejemplo clorobutanol, alcohol feniletílico y alcohol bencílico), ésteres antibacterianos (por ejemplo ésteres de ácido para-hidroxibenzoico) agentes quelantes
25 tales como edetato disódico (EDTA) y otros agentes anti-microbianos tales como clorohexidina, clorocresol, ácido sórbico y sus sales (tal como sorbato potásico) y polimixina. Los ejemplos de agentes o conservantes anti-fúngicos aceptables farmacéuticamente incluyen, pero sin limitarse a ellos, benzoato sódico, ácido sórbico, propionato sódico, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno. El conservante(s), si está incluido, puede estar presente en una cantidad de desde 0,001 hasta 1% (p/p), tal como desde 0,015% hasta 0,5% (p/p) en base al peso total de la composición.

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

40 Para lograr tonicidad con los fluidos corporales, puede incluirse uno o más agente(s) para ajuste de la tonicidad, por ejemplo, fluidos de la cavidad nasal, lo que da como resultado niveles de irritación reducidos. Los ejemplos de agentes para ajuste de la tonicidad aceptables farmacéuticamente incluyen, pero sin limitarse a ellos, cloruro sódico, dextrosa, xilitol, cloruro cálcico, glucosa, glicerina y sorbitol. En caso de estar presente, un agente para ajuste de la tonicidad puede incluirse en una cantidad de desde 0,1 hasta 10% (p/p), tal como desde 4,5 hasta 5,5% (p/p), por
45 ejemplo aproximadamente 5,0% (p/p), en base al peso total de la composición.

Las composiciones de la invención pueden tamponarse mediante la adición de agentes de tamponación adecuados tales como citrato sódico, ácido cítrico, trometamol, fosfatos tal como fosfato disódico (por ejemplo las formas dodecahidrato, heptahidrato, dihidrato y anhidra), o fosfato sódico y mezclas de los mismos.

En caso de estar presente, un agente tamponante puede incluirse en una cantidad de desde 0,1 hasta 5% (p/p), por
50 ejemplo 1 hasta 3% (p/p), en base al peso total de la composición.

Los ejemplos de agentes enmascarantes del sabor incluyen sucralosa, sucrosa, sacarina o una sal de la misma, fructosa, dextrosa, glicerol, jarabe de maíz, aspartamo, acesulfame-K, xilitol, sorbitol, eritritol, glicirrizinato amónico, taumatina, neotame, manitol, mentol, aceite de eucalipto, alcanfor, un agente aromatizante natural, un agente aromatizante artificial, y combinaciones de los mismos.

55 Para ayudar a la solubilidad del compuesto(s) del medicamento y/o otros excipientes, puede incluirse uno o más co-disolvente(s). Los ejemplos de co-disolventes aceptables farmacéuticamente incluyen, pero sin limitarse a ellos, propileno glicol, dipropileno glicol, etileno glicol, glicerol, etanol, polietileno glicoles (por ejemplo PEG300 o PEG400), y metanol. En una realización, el co-disolvente es propileno glicol.

En caso de estar presentes, el co-disolvente(s) puede incluirse en una cantidad de desde 0,05 hasta 30% (p/p), tal
60 como desde 1 hasta 25% (p/p), por ejemplo desde 1 hasta 10% (p/p), en base al peso total de la composición.

Las composiciones para administración inhalada incluyen mezclas acuosas, orgánicas o acuosas/orgánicas, polvo seco o composiciones cristalinas administradas para el tracto respiratorio mediante bomba presurizada o inhalador, por ejemplo inhaladores de polvo seco en reservorio, inhaladores de polvo seco en dosis unitarias, inhaladores de polvo seco en multi-dosis pre-medidas, inhaladores nasales o inhaladores de aerosoles presurizados, nebulizadores o insufladores. Las composiciones adecuadas contienen agua como el diluyente o vehículo para este fin y pueden estar provistos con excipientes convencionales tales como agentes de tamponación, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las composiciones acuosas pueden igualmente ser suministradas a la nariz y otras regiones del tracto respiratorio mediante nebulización. Dichas composiciones pueden ser soluciones o suspensiones acuosas o aerosoles suministrados a partir de envases presurizados, tales como un inhalador de dosis medida, con el uso de un propulsor licuado adecuado.

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

Para suministrar una composición fluida a las cavidades nasales, puede usarse típicamente un dispensador de fluidos. La composición fluida puede ser acuosa o no acuosa, pero típicamente acuosa. El compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, puede formularse en forma de una suspensión o solución. Un dispensador de fluidos de este tipo puede tener una boquilla de dispensación u orificio de dispensación a través del cual se dispensa la dosis medida de la composición fluida, tras la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario al mecanismo de la bomba del dispensador de fluidos. Dichos dispensadores de fluidos disponen generalmente de un reservorio de dosis medidas múltiples de la composición fluida, siendo dispensables las dosis tras actuaciones secuenciales de la bomba. Como alternativa, el dispensador de fluidos para suministro de una composición fluida a las cavidades nasales, puede estar diseñado para una dosis limitada, por ejemplo un dispensador de un único uso que comprende una dosis única. La boquilla u orificio de dispensación puede configurarse para inserción dentro de los orificios de la nariz del usuario para dispensación por pulverización de la composición fluida dentro de la cavidad nasal. Un dispensador de fluidos del tipo anteriormente mencionado está descrito en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO 2005/044354 (Glaxo Group Limited). El dispensador tiene un alojamiento el cual aloja un dispositivo de descarga de fluido que tiene una bomba de compresión montada sobre un envase para contener una composición fluida. El alojamiento tiene al menos una palanca lateral operable con el dedo la cual es movable internamente con respecto al alojamiento a fin de mover el envase hacia arriba dentro del alojamiento, mediante lo cual una leva puede dar lugar a que la bomba se comprima y bombee fuera del tapón de la bomba una dosis medida de la composición a través de una boquilla nasal del alojamiento. En una realización, el dispensador de fluidos es del tipo general ilustrado en las Figuras 30-40 de la Patente WO 2005/044354.

Las composiciones acuosas que contienen un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, pueden igualmente suministrarse mediante una bomba tal como se divulga en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO 2007/138084 (Glaxo Group Limited), por ejemplo tal como se divulga con referencia a las Figuras 22-46 de la misma, o tal como se divulga en la Solicitud de Patente del Reino Unido No. GB 0723418.0 (Glaxo Group Limited), por ejemplo tal como se divulga con referencia a las Figuras 7-32 de la misma. La bomba puede ser actuada mediante un actuador tal como se divulga en las Figuras 1-6 de la Patente GB 0723418.0.

Las composiciones en polvo seco para suministro tópico al pulmón mediante inhalación, pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina, o blisters de, por ejemplo, hoja de aluminio laminada, para uso como un inhalador o insuflador. Las composiciones de mezcla en polvo generalmente contienen una mezcla en polvo para inhalación del compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo/diluyente/excipiente) tal como mono-, di-, o polisacáridos (por ejemplo, lactosa o almidón). Las composiciones en polvo seco pueden incluir igualmente, además del fármaco y el vehículo, un excipiente adicional (por ejemplo un agente ternario tal como un éster de azúcar, por ejemplo octoacetato de celobiosa, estearato cálcico, o estearato magnésico).

En una realización, una composición adecuada para administración inhalada puede incorporarse dentro de una pluralidad de envases de dosis selladas dispuestos en envase(s) de medicamento montados dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. Los envases pueden ser rompibles, pelables o abribles de cualquier otra forma individualmente y las dosis de la composición en polvo seco administrada mediante inhalación mediante una boquilla del dispositivo de inhalación, tal como se conoce en la técnica. El envase de medicamento puede adoptar un cierto número de formas diferentes, por ejemplo a forma de disco o de una tira alargada. Unos dispositivos de inhalación representativos son los dispositivos DISKHALER™ y DISKUS™, comercializados por GlaxoSmithKline.

Una composición inhalable de polvo seco puede igualmente disponerse en forma de un reservorio a granel en un dispositivo de inhalación, estando provisto el dispositivo, en ese caso, con un mecanismo de medición, para medir una dosis de la composición desde el reservorio a un canal de inhalación, en el cual la dosis medida es posible ser inhalada mediante inhalación de un paciente a través de una boquilla del dispositivo. Los ejemplos de dispositivos

comercializados de este tipo son TURBUHALER™ (AstraZeneca), TWISTHALER™ (Schering) y CLICKHALER™ (Innovata).

Un procedimiento de suministro adicional para una composición inhalable en polvo seco es para dosis medidas de la composición para ser suministrada en cápsulas (una dosis por cápsula), las cuales, a continuación, son cargadas dentro de un dispositivo de inhalación, típicamente por el paciente según necesidad. El dispositivo tiene medios para romper, penetrar o abrir de cualquier otra forma la cápsula de manera tal que permita que la dosis sea posible de ser arrastrada dentro del pulmón del paciente cuando este la inhala por la boquilla del dispositivo. Los ejemplos comercializados de dispositivos de este tipo que pueden mencionarse son ROTAHALER™ (GlaxoSmithKline) y HANDIHALER™ (Boehringer Ingelheim).

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

Los ungüentos, cremas y geles pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa o aceitosa con la adición del agente espesantes y/o gelificante y/o disolventes adecuados. De acuerdo con ello, dichas bases pueden incluir, por ejemplo, agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietileno glicol. Los agentes espesantes y agentes gelificantes que pueden usarse de acuerdo con la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietileno glicoles, grasa de lana, cera de abejas, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsificantes no iónicos.

Las lociones pueden formularse con una base acuosa o aceitosa y generalmente contendrán también uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión o agentes espesantes.

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

Los compuestos de fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden formularse, por ejemplo, para suministro transdérmico mediante composición en parches u otros dispositivos (por ejemplo, dispositivos de gas presurizado), los cuales suministran el componente activo dentro de la piel.

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

Los compuestos de fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden igualmente formularse como supositorios, por ejemplo, conteniendo las bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Los compuestos de fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden igualmente formularse para administración parenteral mediante inyección de bolos o infusión continua y pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, como ampollas, viales, infusiones de pequeño volumen o jeringuillas pre-cargadas o en envases multi-dosis, con un conservante añadido.

Las composiciones pueden adoptar formas tales como soluciones, suspensiones, o emulsiones en vehículos acuosos o no acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como antioxidantes, tampones, agentes antimicrobianos y/o agentes para ajuste de la tonicidad. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en la forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua libre de pirógenos, estéril, antes de su uso. La presentación en sólido seco puede prepararse llenando asépticamente con polvo estéril envases estériles individuales o llenando asépticamente con una solución estéril cada envase y criodesecándolo.

Los compuestos de fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden igualmente formularse con vacunas como adyuvantes para modular su actividad. Dichas composiciones pueden contener anticuerpo(s) o fragmento(s) de anticuerpo o un componente antígeno, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, proteína, ADN, bacterias vivas o muertas y/o virus o partículas de tipo virus, conjuntamente con uno o más componentes con actividad adyuvante, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, sales de aluminio, emulsiones de aceite y agua, proteínas termosensibles, preparaciones y derivados de lípido A, glicolípidos, otros agonistas TLR tales como ADN de CpG o agentes similares, citocinas tales como GM-CSF o IL-12 o agentes similares.

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

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

Los compuestos de fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden igualmente usarse solos o en combinación con otros agentes activos terapéuticamente. La invención proporciona en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, conjuntamente con al menos otro agente activo terapéuticamente.

Los compuestos de fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos y el otro agente(s) activo terapéuticamente, pueden administrarse conjuntamente o separadamente y, cuando se administran separadamente, la administración puede ocurrir simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos de fórmula (I) y sal(es) aceptables farmacéuticamente de los mismos y los otros agente(s) activos terapéuticamente, y los intervalos de tiempos relativos de administración serán seleccionados con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. La administración de una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo con otros agentes de tratamiento puede ser mediante la administración conjuntamente en una composición farmacéutica unitaria que incluya ambos compuestos, o en composiciones farmacéuticas separadas, cada una incluyendo uno de los compuestos. Como alternativa, la combinación puede administrarse por separado de una manera secuencial en la que un agente de tratamiento se administra en primer lugar y el otro en segundo lugar, o viceversa. Dicha administración secuencial puede elegirse en el primer momento o con el transcurso del tiempo.

Los compuestos de fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden usarse en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención o tratamiento de infecciones virales. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, sin limitación, inhibidores de polimerasa tales como los divulgados en la Patente WO 2004/037818-A1, así como los divulgados en las Patentes WO 2004/037818 y WO 2006/045613, JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, así como los divulgados en las Patentes WO 2006/018725, WO 2004/074270, WO 2003/095441, EE.UU. 2005/0176701, WO 2006/020082, WO 2005/080388, WO 2004/064925, WO 2004/065367, WO 2003/007945, WO 02/04425, WO 2005/014543, WO 2003/000254, EP 1065213, WO 01/47883, WO 2002/057287, WO 2002/057245 y agentes similares; inhibidores de replicación tales como aciclovir, famciclovir, ganciclovir, cidofovir, lamivudina y agentes similares; inhibidores de proteasa tales como los inhibidores de proteasa del VIH saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, y los inhibidores de proteasa del VCH BILN2061, VX-950, SCH503034; y agentes similares; inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósidos y nucleótidos tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudina, todoxil, emtricitabina, alovedina, amdoxovir, elvicitabina, y agentes similares; inhibidores de transcriptasa inversa de no nucleósidos (incluyendo un agente que tiene actividad anti-oxidación tal como immunocal, oltipraz, etc.) tales como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, immunocal, oltipraz, capravirina, TMC-278, TMC-125, etravirina, y agentes similares; inhibidores de entrada tales como enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix y agentes similares; inhibidores de integrasa tal como L-870,180 y agentes similares; inhibidores de brotes tales como PA-344 y PA-457, y agentes similares; inhibidores de receptores de quimiocina tales como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc U(K-427.857), TAK449, así como los divulgados en las Patentes WO 02/74769, WO 2004/054974, WO 2004/055012, WO 2004/055010, WO 2004/055016, WO 2004/055011, y WO 2004/054581, y agentes similares; inhibidores de neuraminidasa tales como CS-8958, zanamivir, oseltamavir, peramivir y agentes similares; bloqueadores del canal de iones tales como amantadina o rimantadina y agentes similares; y ARN interfiriente y oligonucleósidos anti-sentido y tales como ISIS-14803 y agentes similares; agentes antivirales de mecanismo de acción indeterminado, por ejemplo los divulgados en las Patentes WO 2005/105761, WO 2003/085375, WO 2006/122011, ribavirina, y agentes similares. Los compuestos de fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden usarse en combinación con uno o más de otros agentes que pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de infecciones virales, por ejemplo terapias inmunes (por ejemplo interferón y otras citocinas/quimiocinas), moduladores de receptores de citocinas/quimiocinas, agonistas o antagonistas de citocinas y agentes similares); y vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes anti-inflamatorios tales como corticoesteroides o NSAIDs (agentes anti-inflamatorios no esteroideos) y agentes similares.

Los compuestos de fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden usarse en combinación con uno o más de otros agentes que pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune., por ejemplo, inmunoterapia de antígeno, anti-histaminas, esteroides, NSAIDs, broncodilatadores (por ejemplo, agonistas beta 2, agonistas adrenérgicos, agentes anticolinérgicos, teofilina), metotrexato, moduladores de leucotrieno y agentes similares; terapia de anticuerpo monoclonal tal como anti-IgE, anti-TNF, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-12, anti-IL-1 y agentes similares; terapias de receptores por ejemplo entanercept y agentes similares; inmunoterapias no específicas de antígeno (por ejemplo interferón y otras citocinas/quimiocinas, moduladores de receptores de citocinas/quimiocinas, agonistas o antagonistas de citocinas, agonistas de TLR y agentes similares).

Los compuestos de fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden usarse en combinación con uno o más de otros agentes que pueden ser útiles en la prevención o tratamiento del cáncer, por ejemplo agentes quimioterapéuticos tales como agentes de alquilación, inhibidores de topoisomerasa, antimetabolitos, agentes antimetabólicos, inhibidores de quinasa y agentes similares, terapia de anticuerpo monoclonal tales como transtuzumab.

mab, gemtuzumab y otros agentes similares, y terapia de hormonas tales como tamoxifeno, goserelina y agentes similares.

5 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden usarse solas o en combinación con al menos otro agente terapéutico en otras áreas terapéuticas, por ejemplo enfermedad gastrointestinal. Las composiciones de acuerdo con la invención pueden usarse igualmente en combinación con terapia de reemplazo de genes.

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

10 Las combinaciones referidas anteriormente pueden de manera conveniente presentarse para uso en la forma de una composición farmacéutica y, en consecuencia, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal como se han definido anteriormente conjuntamente con al menos un diluyente o vehículo aceptable farmacéuticamente de las mismas, representan un aspecto adicional de la invención.

15 Una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo dependerá de un cierto número de factores. Por ejemplo, las especies, edad y peso del receptor, el estado preciso que requiera tratamiento y su severidad, la naturaleza de la composición, y la vía de administración son todos ellos factores a considerar. La cantidad eficaz terapéuticamente deberá ser en último caso a discreción del médico que lo esté atendiendo. En todo caso, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para el tratamiento de humanos que sufren de fragilidad, debería estar, generalmente, dentro del intervalo de 0,0001 hasta 100 mg/kg de peso corporal del receptor por día. Más usualmente, debería estar dentro del intervalo de 0,001 hasta 10 mg/kg de peso corporal por día. Así, para un adulto de 70 kg, un ejemplo de una cantidad real por día sería usualmente de desde 7 hasta 700 mg. Para las vías de administración intranasal e inhalada, las dosis típicas para un adulto de 70 kg deberían estar dentro del intervalo de 0,1 microgramos a 1 mg por día, por ejemplo 1 µg, 10 µg o 100 µg. Esta cantidad puede administrarse en una dosis única por día o en un cierto número (tal como dos, tres, cuatro, cinco, o más) de sub-dosis por día, de manera tal que la dosis diaria sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal aceptable farmacéuticamente de un compuesto de fórmula (I) puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo *per se*. Dosificaciones similares deberían ser apropiadas para el tratamiento de los otros estados referidos en la presente memoria.

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

35 Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias conteniendo una cantidad predefinida de ingrediente activo por dosis unitaria. Una unidad de este tipo puede contener, como un ejemplo no limitativo, 0,5 mg a 1 g de un compuesto de la fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, dependiendo del estado a tratar, la vía de administración, y la edad, peso, y estado del paciente. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o sub-dosis diaria, tal como en la presente memoria se ha mencionado anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, o un ingrediente activo. Dichas composiciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

Igualmente, se proporciona un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica de este tipo, el cual comprende la mezcla de un compuesto de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, con uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente.

Los aspectos de la invención se ilustran mediante referencia, pero sin limitarse a ellos, a los Ejemplos siguientes,

45 **Abreviaturas**

La lista que sigue a continuación proporciona definiciones de ciertas abreviaturas tal como se han usado en la presente memoria. Se da por entendido que la lista no es exhaustiva, pero el significado de aquellas abreviaturas no definidas en la presente memoria más adelante resultarán evidentes a los expertos en la técnica.

DCM	Diclorometano
50 DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DME	1,2-dimetoxietano
THF	Tetrahidrofurano
EtOAc	Acetato de etilo
55 MeOH	Metanol

EtOH Etanol
 MeCN Acetonitrilo
 HCl Acido clorhídrico
 HPLC Cromatografía líquida de alta eficacia
 5 MDAP HPLC autopreparativa dirigida de masas
 SPE Extracción de fase sólida
 MeOH Metanol
 TFA Acido trifluoroacético
 DIPEA *N,N*-diisopropiletilamina

10 **Detalles experimentales**

RMN ¹H

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

LCMS

Sistema A

Columna: 50 mm x 2,1 mm D.I., 1,7 µm Acquity UPLC BEH C₁₈

Velocidad de flujo; 1 ml/min.

20 Temp. 40°C

Intervalo de detección de UV: 210 a 350 nm

Espectro de masa: Registrado sobre un espectrómetro usando ionización de electropulverización en modo positivo y negativo con escaneo alternativo

Disolventes:

25 A: ácido fórmico al 0,1% v/v en agua
 B: ácido fórmico al 0,1% v/v en acetonitrilo

Gradiente:	<u>Tiempo (min.)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
	0	97	3
	1,5	0	100
	1,9	0	100
	2,0	97	3

Sistema B

Columna: 50 mm x 2,1 mm D.I., 1,7 µm Acquity UPLC BEH C₁₈

Velocidad de flujo; 1 ml/min.

30 Temp. 40°C

Intervalo de detección de UV: 210 a 350 nm

Espectro de masa: Registrado sobre un espectrómetro usando ionización por electropulverización en modo positivo y negativo con escaneo alternativo

Disolventes:

35 A: bicarbonato amónico 10 mM en agua, ajustado a pH 10 con solución de amoníaco
 B: acetonitrilo

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

HPLC autopreparativa dirigida de masas (MDAP)

La HPLC autopreparativa dirigida de masas se llevó a cabo bajo las condiciones dadas más adelante. La detección UV fue una señal promediada procedente de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron sobre un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización en modo positivo y negativo con escaneo alternativo.

Procedimiento A

El Procedimiento A se llevó a cabo sobre una columna Sunfine C₁₈ (típicamente de 150 mm x 30 mm d.i. 5 µm diámetro de empaquetado) a temperatura ambiente. Los disolventes usados fueron los siguientes:

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

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

Procedimiento B

El Procedimiento B se llevó a cabo sobre una columna XBridge C₁₈ (típicamente de 100 mm x 30 mm d.i. 5 µm diámetro de empaquetado) a temperatura ambiente. Los disolventes usados fueron los siguientes:

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

15 B = acetonitrilo.

Procedimiento C

El Procedimiento C se llevó a cabo sobre una columna Sunfine C₁₈ (típicamente de 150 mm x 30 mm d.i. 5 µm diámetro de empaquetado) a temperatura ambiente. Los disolventes usados fueron los siguientes:

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

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

Preparación de compuestos intermedios

Compuesto intermedio 1: Hidrocloruro de 3-pentanimidamido-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (12 ml, 4 M, 48 mmol) se agregó gota a gota a una suspensión de hidrocloruro de 3-amino-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,04 g, 10,7 mmol) (J. Org. Chem., vol. 64, (No.22), pág. 8411, (1999)) en valeronitrilo (30 ml). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el material sólido se recogió mediante filtración y se lavó con TBME. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (2,19 g). Al filtrado se agregó una porción adicional de TBME y la mezcla se volvió a filtrar, el precipitado se lavó con TBME y se secó, proporcionando una porción adicional del compuesto del epígrafe (0,275 g).

30 RMN ¹H. (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,22 (s ancho, 1 H), 10,88 (s, 1 H), 9,39 (s ancho, 1 H), 8,25 (s ancho, 1 H), 7,09 (t, J = 2,9 Hz, 1 H), 6,19 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 4,23 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,52 – 2,80 (m, 2 H), 1,63 – 1,77 (m, 2 H), 1,34 – 1,47 (m, 2 H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H).

Compuesto intermedio 2: 2-butil-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona

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

40 LCMS (Sistema B): t_{RET} = 0,66 mn, MH⁺ 192.

Compuesto intermedio 3: 2-butil-4-cloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

Se agregó oxiclорuro de fósforo (20 ml, 21,46 mmol) a 2-butil-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona (1,69 g). La mezcla resultante se calentó a 100°C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se vertió sobre hielo. La fase acuosa se trató con solución de hidróxido sódico acuoso (5 M) hasta que

el pH fue de 7. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó, proporcionando el compuesto del epígrafe (1,69 g).

LCMS (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 0,90$ min, MH^+ 210, 212.

Compuesto intermedio 4: 2-butil-4-cloro-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina

- 5 Se agregó en porciones N-yodosuccinimida (2,09 g, 9,29 mmol) a una solución agitada de 2-butil-4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (1,69 g, 8,06 mmol) en THF (35 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con TBME (50 ml) y, a continuación, se lavó con solución de tiosulfato sódico acuoso (50 ml) y, a continuación, solución de cloruro sódico acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% de diclorometano-ciclohexano durante 30 minutos, seguido de un gradiente de 0-20% de metanol durante 15 minutos. Las fracciones apropiadas se identificaron mediante LC-MS y, a continuación, se combinaron y evaporaron en vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color amarillo (2,2 g).

LCMS (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 1,14$ min, MH^+ 336, 338.

- 15 **Compuesto intermedio 5: 5-((benciloxi)metil)-2-butil-4-cloro-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina**

- Se agregó en porciones hidruro sódico (0,338 g, 60% en aceite, 14,08 mmol) a una solución agitada de 4-cloro-7-yodo-2-butil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (2,19 g, 6,53 mmol) en DMF (30 ml) enfriada en un baño de hielo. Después de 30 minutos se agregó bencil clorometil éter (1,13 ml, 1,278 g, 8,16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se interrumpió con agua y la mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua y, a continuación, con solución de cloruro sódico acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía sobre sílice (100 g) usando un gradiente de 0-100% de acetato de etilo-ciclohexano durante 30 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron en vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color amarillo (2,82 g).

- 25 LCMS (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 1,49$ min, MH^+ 456, 458.

Compuesto intermedio 6: 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

- Se suspendió 5-((benciloxi)metil)-2-butil-4-cloro-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (1 g, 2,2 mmol) en 2-propanol (5 ml) y solución al 35% (0,88) de amoníaco (4 ml). La reacción se agitó a 120°C durante 90 minutos en un microondas Biotage Initiator. A la reacción se agregó una cantidad adicional de 1 ml de solución al 35% (0,88) de amoníaco. La reacción se agitó a 120°C durante 90 minutos en un microondas Biotage Initiator. La reacción se evaporó en vacío, proporcionando un aceite de color amarillo pálido. El aceite se disolvió en un volumen mínimo de metanol al 20% en diclorometano y se purificó mediante cromatografía sobre sílice, usando un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en ciclohexano durante 80 minutos. Las fracciones se combinaron y evaporaron en vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (768 mg).

- 35 LCMS (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 1,19$ min, MH^+ 437.

Compuesto intermedio 7: 4-(prop-2-in-1-il)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

- A una solución de 4-(2-oxoetil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (383 mg, 1,685 mmol) en metanol anhidro (6 ml), se agregó carbonato potásico (466 mg, 3,37 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación, se agregó (1-diazo-2-oxipropil)fosfonato de dimetilo (388 mg, 2,022 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se repartió entre éter dietílico y solución de bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se pasó a través de un fritado hidrófobo y se evaporó en vacío, proporcionando un sólido de color amarillo. El material bruto se cargó sobre un cartucho de 10 g de sílice Isolute en el mínimo volumen de acetato de etilo y se eluyó con acetato de etilo (40 ml). El eluyente de acetato de etilo se evaporó en vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (294 mg).

- 45 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,00 - 4,20 (m, 2 H), 2,61 - 2,78 (m, 2 H), 2,10 - 2,20 (m, 2 H), 1,93 - 2,01 (m, 1 H), 1,56 - 1,81 (m, 4 H), 1,46 (s, 9 H), 1,11 - 1,29 (m, 2 H).

Compuesto intermedio 8: 4-(3-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)prop-2-in-1-il)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

- A una solución desgasificada de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (319 mg, 0,731 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó yoduro de cobre(I) (27 mg, 0,142 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (56 mg, 0,08 mmol) y finalmente trietilamina (0,183 ml, 1,316 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos y, a continuación, se agregó una solución de 4-(prop-2-in-1-il)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (294 mg, 1,317 mmol) en N,N-dimetilformamida desgasificada anhidra (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 40 minutos. La reacción se evaporó en vacío proporcionando un aceite de color amarillo oscuro. El aceite se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó y la acuosa se volvió a extraer con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un fritado hidrófobo y se evaporaron en vacío, proporcio-

nando un aceite de color amarillo oscuro. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (4x1 ml) y se purificó en MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron en vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color amarillo pálido (212 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 1,41$ min, $MH^+ 532$.

5 **Compuesto intermedio 9: 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(3-(piperidin-4-il)prop-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina**

10 A una solución de 4-(3-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)prop-2-in-1-il)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (130 mg, 0,245 mmol) en metanol anhidro (5 ml) se agregó cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,306 ml, 1,223 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se evaporó hasta sequedad bajo una corriente de nitrógeno, proporcionando un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) 2x1 ml) y se purificó en MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron en vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color amarillo pálido (64 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 1,08$ min, $MH^+ 432$.

15 **Compuesto intermedio 10: 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(3-(1-isopropilpiperidin-4-il)prop-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina**

20 A una solución de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(3-(piperidin-4-il)prop-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (64 mg, 0,148 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) a temperatura ambiente, se agregó trietilamina (41 litros, 0,294 mmol) y 2-yodopropano (18 litros, 0,18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante un tiempo adicional de 95 horas. La reacción se evaporó en vacío, proporcionando un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó en MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron en vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color amarillo pálido (31 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 1,22$ min, $MH^+ 474$.

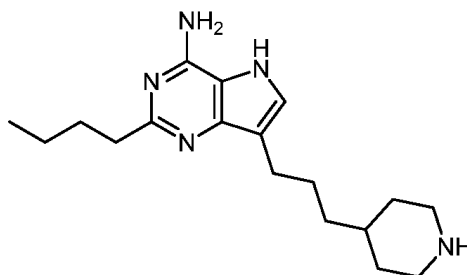
25 **Compuesto intermedio 11: 4-((4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)piiperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Preparado de manera similar al Compuesto intermedio 8 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina y 4-etilpiperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (J. Med. Chem., vol. 47, pág. 3111, (2004)).

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 1,38$ min, $MH^+ 518$.

30 **Preparación de Ejemplos**

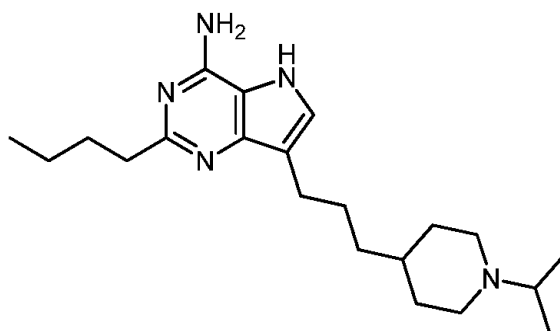
Ejemplo 1: Formiato de 2-butil-7-(3-(piperidin-4-il)propil)-5H-pirrolo[3.2-d]pirimidin-4-amina



35 Se pasó 4-(3-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)prop-2-in-1-il)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (82 mg, 0,154mmol) en etanol (20 ml) a través de un H-Cube (fijado a 20°C, lleno de hidrógeno, velocidad de flujo 1 ml/min y paladio al 10% sobre carbono CatCart30 como el catalizador). Dentro del H-Cube se insertó un nuevo cartucho de paladio al 10% sobre carbono CatCar30 y la solución se pasó a través del H-Cube (fijado a 20°C, lleno de hidrógeno, velocidad de flujo 1 ml/min). La solución se pasó a través del H-Cube nuevamente y, a continuación, la solución se evaporó en vacío, proporcionando un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (2x1 ml) y se purificó mediante MADP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron en vacío, proporcionando un sólido de color blanco (19 mg). El sólido se disolvió en metanol anhidro (1,5 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,114 ml, 0,456 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La reacción se evaporó en vacío bajo una corriente de nitrógeno, proporcionando un aceite de color pardo. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento A). La fracción apropiada se evaporó en vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (14,4 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 0,82$ min, $MH^+ 316$.

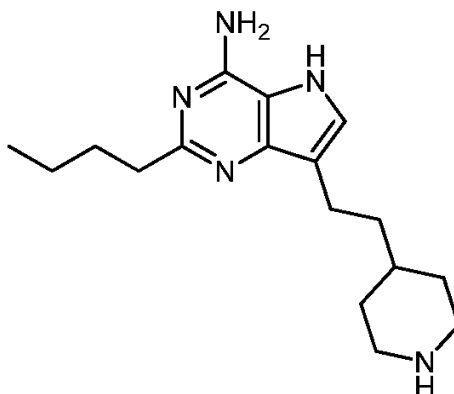
Ejemplo 2: 2-butil-7-(3-(1-isopropilpiperidin-4-il)propil)-5H-pirrolo[3.2-d]pirimidin-4-amina



5 Se pasó 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(3-(1-isopropilpiperidin-4-il)prop-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3.2-d]pirimidin-4-amina (31 mg, 0,065mmol) en etanol (10 ml) a través de un H-Cube (fijado a 45°C, lleno de hidrógeno, velocidad de flujo 1 ml/min y paladio al 10% sobre carbono CatCart30 como el catalizador). La solución se evaporó bajo una corriente de nitrógeno, proporcionando un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). La fracción apropiada se evaporó en vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (8 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 0,91$ min, MH^+ 358.

Ejemplo 3: 2-butil-7-(2-(piperidin-4-il)etil)-5H-pirrolo[3.2-d]pirimidin-4-amina



10 Se pasó una solución de 4-((4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)etil)piriperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (83 mg, 0,160mmol) en etanol (20 ml) a través de un H-Cube (fijado a 45°C, lleno de hidrógeno, velocidad de flujo 1 ml/min y paladio al 10% sobre carbono CatCart30 como el catalizador). La solución se pasó a través del H-Cube nuevamente y, a continuación, la solución se evaporó en vacío, proporcionando un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B).
 15 Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron en vacío, proporcionando un sólido de color blanco (28 mg). Una solución del sólido (28 mg, 0,07 mmol) en metanol anhidro (3 ml) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,175 ml, 0,7 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 74 horas. La reacción se evaporó hasta sequedad bajo una corriente de nitrógeno, proporcionando un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se evaporaron en vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (16 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 0,75$ min, MH^+ 302.

Evaluación biológica

25 Los compuestos de la invención se ensayaron para determinar la actividad biológica *in vivo*, de acuerdo con el ensayo siguiente.

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

30 Los compuestos se prepararon a la concentración requerida 100x en DMSO en placas de microvaloración de fondo plano a un volumen de 1,5 μ l. Las Columnas 1-10 contenían una dilución en serie de 1 a 4 del compuesto de ensayo. Sobre cada placa se incluyó una dilución en serie del agonista TLR7/8 resiquimod como un patrón y la Columna 11 contenía 1,5 μ l de resiquimod 200 μ M (proporcionando una concentración final 2 μ M, usado para definir la respuesta máxima aproximada a resiquimod). Cada compuesto se ensayo por duplicado para cada donante.

Incubación y ensayos para interferón- α y TNF- α

35 Se recogieron muestras de sangre procedentes de tres donantes humanos en heparina sódica (10 U/ml). Se dispensaron 150 μ l de sangre entera en las Columnas 1 a 11 de las placas de ensayo que contenían 1,5 μ l de compuesto

5 de ensayo o de patrón en DMSO. Las placas se colocaron en un incubador durante una noche (37°C, 95% de aire, 5% de CO₂). Después de la incubación durante una noche, las placas se retiraron del incubador y se mezclaron sobre un agitador orbital durante aproximadamente 1 minuto. A cada pocillo se agregaron 100 µl de solución salina al 0,9% y las placas se mezclaron nuevamente sobre un agitador orbital. A continuación, las placas se centrifugaron (2500 rpm, 10 min), después de lo cual se retiró una muestra de plasma usando un Biomex FX y se ensayaron tanto para IFN-α como TNF-α usando la plataforma de ensayo de electro luminiscencia MSD (Mesoscale Discovery). El ensayo de IFN-α se llevó a cabo de forma similar a la descrita anteriormente. El ensayo de TNF-α se llevó a cabo de acuerdo con las instrucciones del kit (Cat No K111BHB).

10 La citocina liberada se expresó como un porcentaje del control de resiquimod 2 µM (Columna 11). Este porcentaje se representó frente a la concentración de compuesto y el pEC₅₀ para la respuesta se determinó mediante el ajuste de la curva de mínimos cuadrados no lineal. Para las respuestas de IFN-α, generalmente se seleccionó un modelo logístico de 4 parámetros. Para las respuestas de TNF-α en las que se obtuvo una respuesta máxima clara (es decir, se observó una meseta bien definida en la respuesta), en ese caso, se usó generalmente un modelo de 4 parámetros. Cuando la asíntota superior de la curva no estuvo bien definida, en ese caso, el ajuste de la curva se restringió
15 generalmente a una respuesta máxima del 100% (es decir, a la respuesta de resiquimod 2 µM) o a la respuesta de la concentración más alta ensayada si esta fue mayor que la respuesta de resiquimod. Algunas curvas adoptaron la forma de campana para una o ambas citocinas y los datos de citocinas sobre la parte baja de la pendiente de la respuesta en forma de campana (es decir, concentraciones por encima de las que dan la respuesta máxima) se excluyeron generalmente del ajuste, usualmente con la excepción de la concentración inmediatamente por encima
20 de la respuesta pico. De acuerdo con ello, el ajuste de la curva se concentró sobre la parte superior de la pendiente de la curva de dosis-respuesta.

Resultados

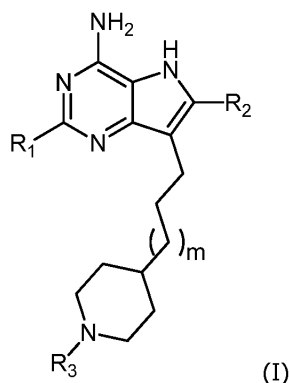
Los Ejemplos 1 a 3 tenían un pEC₅₀ medio para INF-α de ≥6,4.

Los Ejemplos 1 a 3 tenían un pEC₅₀ medio para TNF-α de ≥5,0.

25

REIVINDICACIONES

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



en la que:

- 5 R₁ es alquilo de *n*-C₃₋₆;
 R₂ es hidrógeno o metilo;
 R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 m es un número entero que tiene un valor de 0 a 3.
- 10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que R₁ es *n*-butilo.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal del mismo, en el que R₂ es hidrógeno.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal del mismo, en el que m es un número entero que tiene un valor de 0 ó 1.
- 15 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal del mismo, en el que R₃ es isopropilo.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, seleccionado entre el grupo que consiste en:
- 2-butil-7-(3-(piperidin-4-il)propil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- 2-butil-7-(3-(1-isopropilpiperidin-4-il)propil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina; y
- 20 2-butil-7-(2-(piperidin-4-il)etil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, el cual está en la forma de una sal aceptable farmacéuticamente.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, el cual está en la forma de una base libre.
- 25 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, y uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente.
10. Una composición de vacuna que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, y un antígeno o composición de antígeno.
- 30 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para uso en terapia.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otros estados inflamatorios, enfermedades infecciosas, y cáncer.
- 35 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para uso en el tratamiento de rinitis alérgica.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para uso en el tratamiento de asma.
- 40 15. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades alérgicas y otros estados inflamatorios, enfermedades infecciosas, y cáncer.