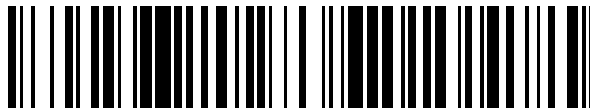


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 789**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/519** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2013 PCT/US2013/070472**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014 WO14081645**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2013 E 13857477 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2922549**

54 Título: **Compuestos novedosos**

30 Prioridad:

**20.11.2012 US 201261728390 P**  
**07.03.2013 US 201361774087 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.10.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 639 789 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos novedosos

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos, a procedimientos para su preparación, composiciones que los contienen, a su uso en el tratamiento de diferentes trastornos; en particular, enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, 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 tienen mecanismos evolucionados de defensa inmunitaria para eliminar patógenos infectivos. En mamíferos, este sistema inmunitario comprende dos ramas; la inmunidad innata y la inmunidad adquirida. La primera línea de defensa del hospedador es el sistema inmunitario innato, que está mediado por macrófagos y células dendríticas. La inmunidad adquirida implica la eliminación de patógenos en los últimos estadios de la infección, y también permite la generación de memoria inmunológica. La inmunidad adquirida es muy específica, debido a la amplia variedad de linfocitos con  
15 receptores específicos de antígeno que han experimentado reordenación génica.

Para la generación de una respuesta inmunitaria innata eficaz en los mamíferos, son fundamentales los mecanismos que consiguen la inducción de interferones y otras citoquinas que actúan sobre las células para inducir numerosos efectos. En el hombre, los interferones de tipo I son una familia de proteínas relacionadas codificadas por genes del cromosoma 9 y que codifican al menos 13 isoformas de interferón alfa (IFN $\alpha$ ) y una isoforma de interferón beta (IFN $\beta$ ). El interferón se describió por primera vez como una sustancia que podría proteger las células de la infección vírica (Isaacs y Lindemann, J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci. 1957: 147, 258-267). El IFN $\alpha$  recombinante fue la primera sustancia biológica terapéutica autorizada, y se ha convertido en una terapia importante en las infecciones víricas y en el cáncer. Además de su actividad antivírica directa en las células, se sabe que los interferones son potentes moduladores de la respuesta inmunitaria, actuando sobre las células del sistema  
20 inmunitario (Gonzalez-Navajas J.M. y col Nature Reviews Immunology, 2012; 2.125-35).

Los receptores de tipo Toll (TLR) son una familia de receptores de reconocimiento de modelos descritos en el hombre (Gay, N.J. y col, Annu. Rev. Biochem., 2007: 46, 141-165). Los TLR se expresan principalmente por las células inmunitarias innatas, donde su papel es vigilar el entorno para descubrir signos de infección y, tras su activación, movilizan mecanismos de defensa destinados a la eliminación de patógenos invasores. Las respuestas inmunitarias innatas tempranas desencadenadas por los TLR limitan la diseminación de la infección, mientras que las citoquinas proinflamatorias y las quimioquinas que inducen ocasionan el reclutamiento y la activación de las células presentadoras de antígenos, linfocitos B, y linfocitos T. Los TLR pueden modular la naturaleza de las respuestas inmunitarias adaptativas para proporcionar la protección adecuada mediante la activación de células dendríticas y la liberación de citoquinas (Akira S. y col, Nat. Immunol., 2001: 2, 675-680). El perfil de la respuesta  
30 observada desde diferentes agonistas de los TLR depende del tipo de célula activada.

TLR7 es un miembro del subgrupo de TLR (TLR 3, 7, 8, y 9), situado en el compartimiento endosómico de las células que se han especializado en detectar ácidos nucleicos que no son propios. TLR7 juega un papel clave en la defensa contra virus mediante el reconocimiento del ARNss (Diebold S.S. y col, Science, 2004: 303, 1529-1531; y Lund J. M. y col, PNAS, 2004: 101, 5598-5603). TLR7 tiene un perfil de expresión restringido en el hombre, y se expresa predominantemente por linfocitos B y células dendríticas plasmacitoides (CDp), y en menor medida, por monocitos. Las CD plasmacitoides son una población única de células dendríticas derivadas de linfoides (0,2-0,8% de células mononucleares de sangre periférica (PBMC)) que son las principales células productoras de interferón de tipo I que secretan elevados niveles de interferón alfa (IFN $\alpha$ ) y de interferón beta (IFN $\beta$ ) en respuesta a las infecciones víricas (Liu Y-J, Annu. Rev. Immunol., 2005: 23, 275-306).  
40

La administración de un compuesto de molécula pequeña que pueda estimular la respuesta inmunitaria innata, incluida la activación de interferones de tipo I y otras citoquinas mediante los receptores de tipo Toll, podría convertirse en una estrategia importante para el tratamiento o la prevención de enfermedades humanas. Se ha descrito que los agonistas de TLR7 de molécula pequeña pueden inducir interferón alfa en los animales y en el hombre (Takeda K. y col, Annu. Rev. Immunol., 2003: 21, 33576). Los agonistas de TLR7 incluyen compuestos de imidazoquinolina tales como imiquimod y resiquimod, análogos de oxoadenina y también análogos de nucleósidos tales como loxoribina y 7-tia-8-oxoguanosina, de las que se sabe hace tiempo que inducen interferón alfa (Czarniecki. M., J. Med. Chem., 2008: 51, 6621-6626; Hedayat M. y col, Medicinal Research Reviews, 2012: 32, 294-325). Este tipo de estrategia inmunomoduladora tiene el potencial de identificar compuestos que pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades alérgicas (Moisan J. y col, Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006: 290, L987-995), infecciones víricas (Horcroft N.J. y col, J. Antimicrob. Chemther, 2012: 67, 789-801), cáncer (Krieg A., Curr. Oncol. Rep., 2004: 6(2), 88-95), otras afecciones inflamatorias tales como enfermedad inflamatoria del intestino (Rakoff-Nahoum S., Cell., 2004, 23, 118(2): 229-41), y adyuvantes de vacunas (Persing y col. Trends Microbiol. 2002: 10(10 Supl.), S32-7).  
55

Más específicamente, las enfermedades alérgicas están asociadas con una respuesta inmunitaria a alérgenos desviada hacia Th2. Las respuestas Th2 están asociadas con niveles elevados de IgE, que, por sus efectos sobre los mastocitos, promueven una hipersensibilidad hacia los alérgenos, dando como resultado los síntomas observados, por ejemplo, en el asma y la rinitis alérgica. En individuos sanos, la respuesta inmunitaria a los alérgenos está más equilibrada, con una respuesta mixta de Th2/Th1 y linfocitos T reguladores. Se ha demostrado que los ligandos de TLR7 reducen las citoquinas Th2 y potencian la liberación de citoquinas Th1 *in vitro* y que mejoran las respuestas inflamatorias de tipo Th2 en modelos de pulmón alérgico *in vivo* (Duechs M.J., Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 2011: 24, 203-214; Fili L. y col, J. All. Clin. Immunol., 2006: 118, 511-517; Tao y col, Chin. Med. J., 2006: 119, 640-648; Van L.P. Eur. J. Immunol., 2011: 41, 1992-1999). De esta forma, los ligandos de TLR7 tienen el potencial de reequilibrar la respuesta inmunitaria observada en individuos alérgicos y conducen a la modificación de la enfermedad. Recientes estudios clínicos con el agonista de TLR7 han mostrado que la estimulación intranasal repetida con TLR7 produce una reducción sostenida en la sensibilidad al alérgeno en pacientes que tienen tanto rinitis alérgica como asma alérgica (Greiff L. Respiratory Research, 2012: 13, 53; Leaker B.R. y col, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2012: 185, A4184).

El documento WO2005/097800 describe compuestos heterocíclicos que inhiben la actividad de las enzimas tirosina quinasa y su uso en el tratamiento y/o prevención de varias enfermedades y afecciones, tales como el cáncer.

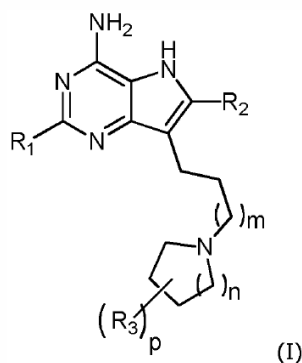
El documento WO97/49706 describe 7-amino-pirrolo[3,2-*d*]pirimidinas eficaces como inhibidores de la proteína tirosina quinasa y su uso en animales de sangre caliente para el tratamiento de enfermedades óseas y de otras enfermedades que se ven afectadas favorablemente por la inhibición de la proteína tirosina quinasa.

El documento US2009/233948 describe compuestos tales como la pirrolo[2,3]pirimidina que son inhibidores de fosforilasas y nucleosidasas de nucleósidos.

En la búsqueda de novedosos inductores de molécula pequeña del interferón humano IFN $\alpha$ , se ha desarrollado una estrategia de ensayo para caracterizar moléculas pequeñas (independientemente del mecanismo) que está basada en la estimulación de células donantes humanas primarias o de sangre completa con compuestos y se desvelan en el presente documento.

### Sumario de la invención

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



en el que:

- R<sub>1</sub> es *n*-alquilo C<sub>4-6</sub> o alcoxi C<sub>1-2</sub> alquilo C<sub>1-2</sub>;
- R<sub>2</sub> es hidrógeno o metilo;
- cada R<sub>3</sub> es hidroxilo, halo o *n*-alquilo C<sub>1-3</sub>;
- m es un número entero que tiene un valor de 2 a 4;
- n es un número entero que tiene un valor de 0 a 3;
- p es un número entero que tiene un valor de 0 a 2.

Se ha demostrado que determinados compuestos de la invención son inductores del interferón humano y pueden tener un perfil de desarrollo deseable en comparación con inductores conocidos del interferón humano. Además, ciertos compuestos de la invención pueden mostrar selectividad por IFN $\alpha$  con respecto a TNF $\alpha$ . Los compuestos que inducen el interferón humano pueden ser útiles en el tratamiento de diferentes trastornos, por ejemplo el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo rinitis alérgica y asma, el tratamiento de enfermedades infecciosas y cáncer. Por consiguiente, la invención se dirige además a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención se dirige además a procedimientos de tratamiento de trastornos asociados con los anteriores usando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que

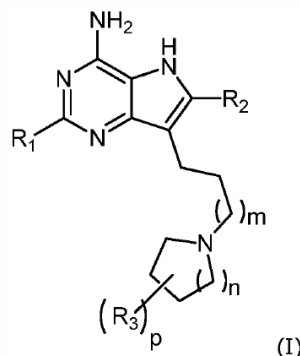
comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

- 5 Ciertos compuestos de la invención son potentes inmunomoduladores y, por consiguiente, se debe tener cuidado durante su manipulación.

**Descripción detallada de la invención**

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



10 en el que:

- R<sub>1</sub> es *n*-alquilo C<sub>4-6</sub> o alcoxi C<sub>1-2</sub> alquilo C<sub>1-2</sub>;
- R<sub>2</sub> es hidrógeno o metilo;
- cada R<sub>3</sub> es hidroxilo, halo o *n*-alquilo C<sub>1-3</sub>;
- m es un número entero que tiene un valor de 2 a 4;
- 15 n es un número entero que tiene un valor de 0 a 3;
- p es un número entero que tiene un valor de 0 a 2.

En un aspecto adicional, R<sub>1</sub> es *n*-butilo.

En un aspecto adicional, R<sub>1</sub> es etoximetilo.

En un aspecto adicional, R<sub>1</sub> es 2-metoxietilo.

20 En un aspecto adicional, R<sub>2</sub> es hidrógeno.

En un aspecto adicional, R<sub>2</sub> es metilo.

En un aspecto adicional, m es un número entero que tiene un valor de 2, 3 o 4.

En un aspecto adicional, n es un número entero que tiene un valor de 1 o 2.

En un aspecto adicional, p es 0.

25 En un aspecto adicional, R<sub>3</sub> es hidroxilo o halo.

En un aspecto adicional, p es 1 y R<sub>3</sub> es hidroxilo o flúor.

En un aspecto adicional, p es 2 y R<sub>3</sub> es flúor.

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

- 30 2-Butil-7-(6-(piperidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- 2-Butil-7-(5-(piperidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- 2-Butil-7-(4-(piperidin-1-il)butil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- 2-(Etoximetil)-7-(6-(piperidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- 2-(2-Metoxietil)-7-(6-(piperidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- 35 2-Butil-6-metil-7-(6-(piperidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- 2-Butil-6-metil-7-(5-(piperidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;
- 2-Butil-6-metil-7-(4-(piperidin-1-il)butil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;

- 2-Butil-7-(5-(pirrolidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-7-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Pentil-7-(6-(piperidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 7-(5-(Azepan-1-il)pentil)-2-butil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 7-(4-(Azepan-1-il)butil)-2-butil-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-6-metil-7-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 7-(6-(Azetidín-1-il)hexil)-2-butil-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-6-metil-7-(5-(pirrolidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 7-(5-(Azetidín-1-il)pentil)-2-butil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 7-(5-(Azetidín-1-il)pentil)-2-butil-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-6-metil-7-(4-(pirrolidin-1-il)butil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-7-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-7-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 7-(5-(4-Fluoropiperidin-1-il)pentil)-2-(2-metoxietil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 1-(5-(4-Amino-2-butil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)pentil)piperidin-4-ol;  
 (*R*)-2-Butil-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 (*S*)-2-Butil-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 (*R*)-7-(5-(3-Fluoropirrolidin-1-il)pentil)-2-(2-metoxietil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 (*S*)-7-(5-(3-Fluoropirrolidin-1-il)pentil)-2-(2-metoxietil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 (*S*)-1-(5-(4-Amino-2-butil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)pentil)pirrolidin-3-ol; y  
 1-(5-(4-Amino-2-butil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)pentil)azetidín-3-ol;  
 7-(6-(Azepan-1-il)hexil)-2-(2-metoxietil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-7-(6-(4-fluoropiperidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 (*R*)-2-Butil-7-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 (*S*)-2-Butil-7-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 (*S*)-2-Butil-7-(5-(2-metilpirrolidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 (*R*)-2-Butil-7-(5-(2-metilpirrolidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-7-(5-(3-metilazetidín-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-7-(5-(3-fluoroazetidín-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-6-metil-7-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-7-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)pentil)-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 (*S*)-2-Butil-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 (*R*)-2-Butil-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-7-(5-(3-fluoroazetidín-1-il)pentil)-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-(2-Metoxietil)-7-(5-(pirrolidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina, y sales de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado lineal que tiene el número especificado de átomos miembros. Por ejemplo, *n*-alquilo C<sub>4-6</sub> se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado lineal que tiene de 4 a 6 átomos de carbono. Salvo que se indique de otra forma, los grupos alquilo están no sustituidos. El término "alquilo" incluye, pero sin limitación, *n*-butilo.

- 40 Tal como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado lineal que tiene el número especificado de átomos miembros unidos mediante un enlace simple a un átomo de oxígeno. Por ejemplo, alcoxi C<sub>1-2</sub> se refiere a un grupo alcoxi que tiene 1 o 2 átomos de carbono, que se podría denominar como metoxi o etoxi respectivamente.

Tal como se usa en el presente documento, el término "halo." se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

- 45 Debe apreciarse que las referencias realizadas en el presente documento a compuestos de la invención significan un compuesto de fórmula (I) en forma de la base libre, o como una sal, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable.

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

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

- 55 Los ejemplos de sales son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos. Para una revisión de las sales aceptables, véase Berge y col., J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977).

Los ejemplos de sales de adición de ácido de un compuesto de fórmula (I) farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido ortofosfórico, ácido nítrico, ácido fosfórico, o ácido sulfúrico, o con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico,

ácido málico, ácido succínico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido glicerosfórico, tartárico, benzoico, glutámico, aspártico, bencenosulfónico, naftalenosulfónico tal como 2-naftalenosulfónico, ácido hexanoico o ácido acetilsalicílico.

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

Las sales se pueden formar usando técnicas bien conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante precipitación de la solución seguida de filtración, o por evaporación del disolvente.

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

15 Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o de los que pueden precipitar o cristalizar. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los disolventes con elevados puntos de ebullición, y/o los disolventes con una elevada propensión a formar enlaces de hidrógeno tales como agua, etanol, *iso*-propil alcohol, y N-metil pirrolidinona se pueden usar para formar solvatos. Los procedimientos para identificar solvatos incluyen, pero no se limitan a, RMN y microanálisis. Los solvatos de los compuestos de fórmula (I) están dentro del ámbito de la invención. Tal como se usa en el presente documento, el término solvato abarca solvatos tanto de un compuesto en  
20 forma de base libre como cualquier sal del mismo.

Algunos compuestos de la invención pueden contener átomos quirales y/o múltiples enlaces y, por tanto, 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 como estereoisómeros individuales o como mezclas de los mismos que incluyen 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 antípodo.

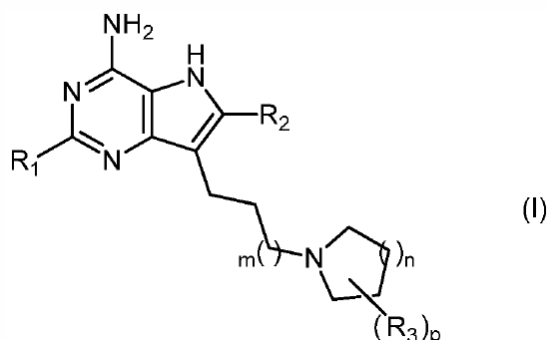
30 Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en formas tautoméricas. Se entender que la presente invención abarca todos los tautómeros de los compuestos de la invención tanto como tautómeros individuales o como mezclas de los mismos.

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 ellos quedan incluidos dentro del ámbito de la presente invención. La forma o formas polimórficas más estables termodinámicamente de los compuestos de la invención son de especial interés.

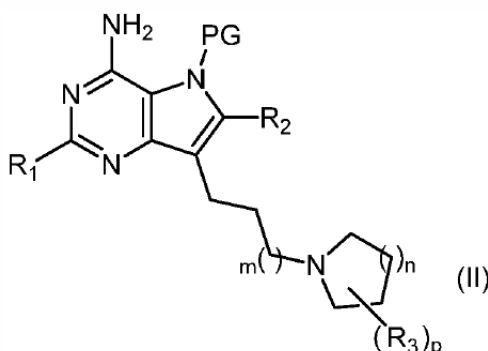
35 Las formas polimórficas de los compuestos de la invención se pueden caracterizar y diferenciar usando numerosas técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero no de forma limitativa, difracción de rayos X en polvo (XRPD), espectroscopia de infrarrojos (IR), espectroscopia Raman, calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear de estado sólido (RMNes).

40 La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una variación isotópica de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una variación isotópica de un compuesto de la invención, o se define como aquella en donde al menos un átomo se ha sustituido por un átomo que tiene el mismo número atómico pero un número másico diferente del número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>18</sup>F y <sup>36</sup>Cl, respectivamente. Algunas variaciones isotópicas de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, por ejemplo, las que incluyen un isótopo radiactivo tal como <sup>3</sup>H o <sup>14</sup>C, son útiles en estudios de la distribución en tejidos del fármaco o sustrato. Los isótopos tritados, es decir, <sup>3</sup>H, y carbono-14, es decir, <sup>14</sup>C, son especialmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir, <sup>2</sup>H, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden prepararse generalmente por procedimientos convencionales tales como mediante los procedimientos ilustrativos o según las preparaciones descritas en los Ejemplos posteriores del presente documento usando las variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.  
55

Se apreciará que, incluidos dentro del ámbito de la invención, están los solvatos, hidratos, isómeros y formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) y las sales y solvatos de los mismos.

Preparación de compuestos

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



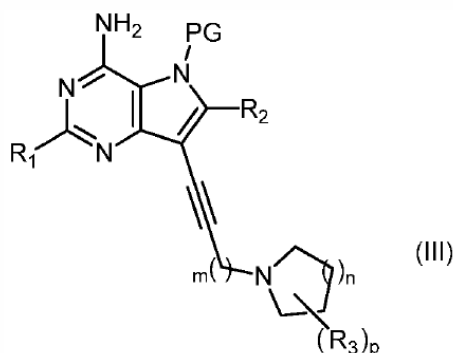
5

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ ,  $n$  y  $p$  son como se definen anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) y PG es un grupo protector, tal como benciloximetilo (BOM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) o *p*-toluenosulfonilo y después, si es necesario, preparar una sal del compuesto así formado.

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

15 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) en la que PG es SEM se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, y se hace reaccionar con fluoruro de tetrabutilamonio y etilendiamina a una temperatura adecuada, por ejemplo 70 °C. El producto (I) se aísla por eliminación del disolvente y purificación en caso necesario.

Un compuesto de fórmula (II) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (III):



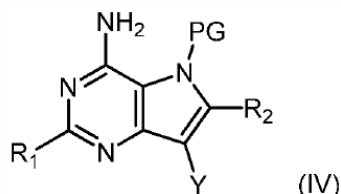
en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ ,  $n$  y  $p$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I) con hidrógeno en presencia de un catalizador.

20 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (III) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, alcohol metílico o

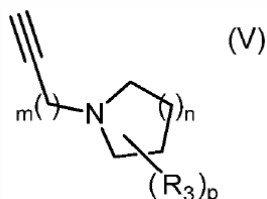
alcohol etílico, y se pasa por un catalizador adecuado, por ejemplo paladio al 10% sobre carbono, en presencia de hidrógeno a una temperatura adecuada, por ejemplo 20 - 60 °C, en un aparato de hidrogenación con flujo adecuado, tal como el Thales H-Cube™. El producto (II) se aísla por eliminación del disolvente y purificación en caso necesario.

5 Cuando el grupo protector es el grupo benciloximetilo (BOM), la reacción para reducir el alquino puede dar como resultado la eliminación simultánea del grupo protector para proporcionar compuestos de fórmula (I) directamente.

Un compuesto de fórmula (III) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (IV):



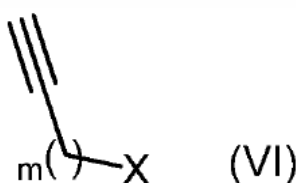
10 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) e Y es un grupo saliente por ejemplo un halógeno tal como yodo o bromo o un alquilsulfonato tal como trifluorometano sulfonato con un compuesto de fórmula (V):



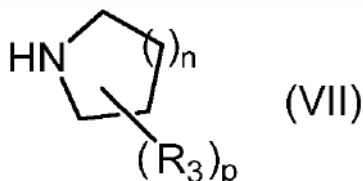
en la que R<sub>3</sub>, m, n y p se han definido para un compuesto de fórmula (I).

15 Por ejemplo un compuesto de fórmula (IV), un compuesto de fórmula (V) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida, en 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, por ejemplo 20 - 55 °C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 0,5 - 17 horas. El producto (III) se aísla después de elaboración acuosa y purificación.

Un compuesto de fórmula (V) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VI):



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



en la que R<sub>3</sub>, n y p son como se definen para un compuesto de fórmula (I).

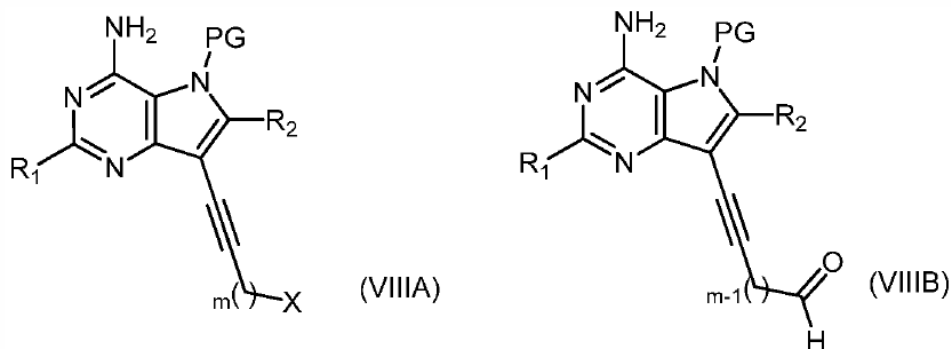
25 Por ejemplo un compuesto de fórmula (VI), un compuesto de fórmula (VII) y una base adecuada, por ejemplo hidrogenocarbonato sódico, se disuelven en un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida, y se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 80 - 100 °C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo



16 - 18 horas. El producto (V) se aísla tras elaboración acuosa y purificación, por ejemplo, por aislamiento de una sal cristalina adecuada, por ejemplo, la sal de oxalato.

Los compuestos de fórmula (VI) y fórmula (VII) bien están comercialmente disponibles o bien se puede preparar según los procedimientos que se describen en las referencias.

- 5 Como alternativa, un compuesto de fórmula (III) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VIII A) o fórmula (VIII B):



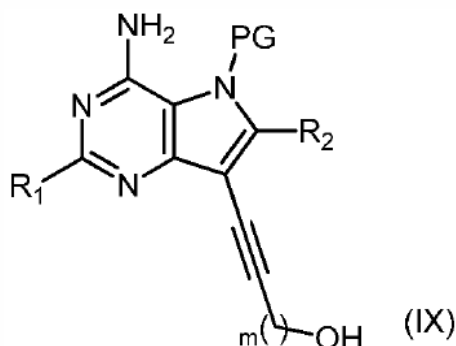
en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $m$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I) y  $X$  es un grupo saliente como se define para los compuestos de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII).

- 10 Por ejemplo un compuesto de fórmula (VIII A), un compuesto de fórmula (VII) y una base adecuada, por ejemplo trietilamina, se disuelven en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo y se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 60 - 80 °C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 16 - 26 horas. El producto (III) se aísla después de elaboración acuosa y purificación.

- 15 Por ejemplo un agente reductor adecuado, por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico, se añade a una mezcla de un compuesto de fórmula (VIII B), un compuesto de fórmula (VII) y un agente desecante, por ejemplo tamices moleculares 4Å, en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, y se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 1 - 2 horas. El producto (III) se aísla después de elaboración acuosa y purificación.

- 20 Los compuestos de fórmula (VIII A) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula (IV) con compuestos de fórmula (VI). Por ejemplo un compuesto de fórmula (IV), un compuesto de fórmula (VI) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida, en 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, por ejemplo 20 °C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 18 - 20 horas. El producto (VIII A) se aísla después de elaboración acuosa y purificación.

- 25 Los compuestos de fórmula (VIII B) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula (IX):

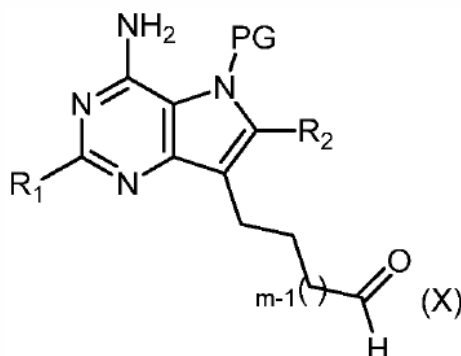


en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $m$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I) con un agente oxidante, por ejemplo perrutenato de tetrapropilamonio en presencia de N-óxido de 4-metilmorfolina.

- 30 Por ejemplo un compuesto de fórmula (IX), un oxidante adecuado, por ejemplo perrutenato de tetrapropilamonio en presencia de N-óxido de 4-metilmorfolina, en un disolvente adecuado, por ejemplo una mezcla de diclorometano y

5 acetronitrilo, se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 2 horas. La mezcla de reacción se filtra y el producto (VIII B) se aísla por eliminación del disolvente y purificación en caso necesario. Los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula (IV) con alquín-1-oles apropiados. Por ejemplo un compuesto de fórmula (IV), el alquín-1-ol se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida, en 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, por ejemplo 20 °C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 18 - 20 horas. El producto (IX) se aísla después de elaboración acuosa y purificación.

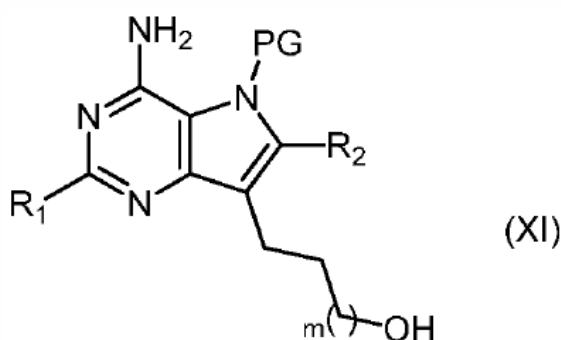
Como alternativa, los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula (X):



10 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y m son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I).

15 Por ejemplo un agente reductor adecuado, por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico, se añade a una mezcla de un compuesto de fórmula (X), un compuesto de fórmula (VII) y un agente desecante, por ejemplo tamices moleculares 4Å, en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, y se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 1 - 2 horas. El producto (II) se aísla después de elaboración acuosa y purificación.

Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula (XI):

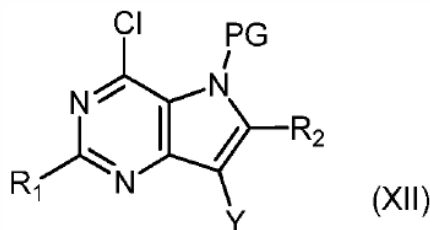


20 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y m son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I).

25 Por ejemplo un compuesto de fórmula (XI), un oxidante adecuado, por ejemplo perrutenato de tetrapropilamonio en presencia de N-óxido de 4-metilmorfolina, en un disolvente adecuado, por ejemplo una mezcla de diclorometano y acetronitrilo, se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20 °C, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 2 horas. El producto (X) se aísla por eliminación del disolvente y purificación en caso necesario.

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

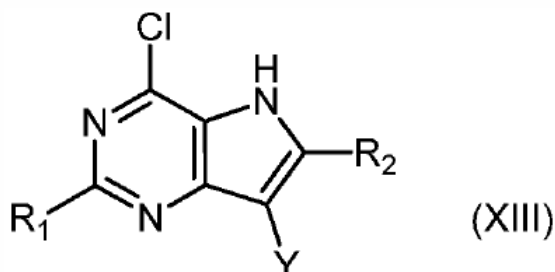
Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula (XII):



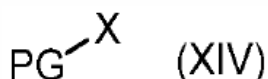
en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I) e Y se define para un compuesto de fórmula (IV) con una solución de amoníaco.

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

Los compuestos de fórmula (XII) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula (XIII):



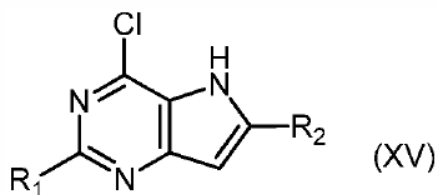
- 10 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (XIV):



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

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

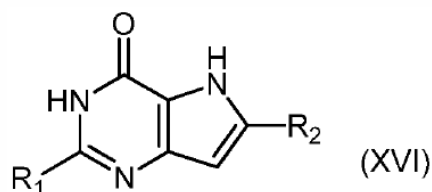
- 20 Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula (XV):



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) con un reactivo de halogenación, por ejemplo N-yodosuccinimida.

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

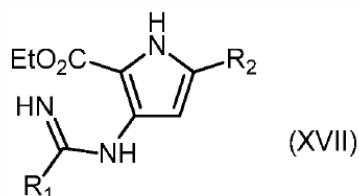
Los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula (XVI):



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente en el presente documento para un compuesto de fórmula (I) con un reactivo de cloración, por ejemplo oxiclورو de fósforo.

- 5 Por ejemplo un compuesto de fórmula (XVI) se suspende en oxiclورو de fósforo y se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 120 °C durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 3 - 4 horas. El exceso de oxiclورو de fósforo se puede eliminar al vacío; a continuación, el residuo se vierte sobre hielo y el pH de la mezcla se ajusta a 7 - 9. El producto se extrae a continuación en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, acetato de etilo. El producto (XV) se aísla por eliminación del disolvente y purificación en caso necesario.

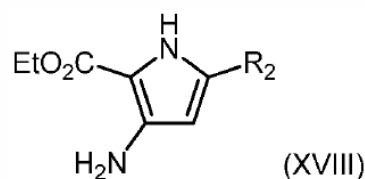
- 10 Los compuestos de fórmula (XVI) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula (XVII):



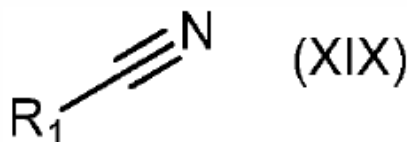
en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I) con una base adecuada, por ejemplo hidróxido sódico.

- 15 Por ejemplo una solución de compuestos de fórmula (XVII) 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 (XVI) se aísla después de elaboración acuosa y purificación.

Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula (XVIII):



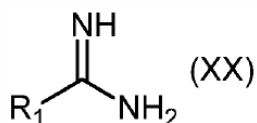
- 20 con compuestos de fórmula (XIX):



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son 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 (XVIII) en un compuesto de fórmula (XIX) se trata con una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado, por ejemplo una solución de hidrógeno cloruro 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 (XVII) se aísla por filtración tras la adición de un disolvente adecuado, por ejemplo terc-butil metil éter.

Como alternativa, el compuesto de fórmula (XVI) se puede preparar por reacción de compuestos de fórmula (XVIII) con compuestos de fórmula (XX):



en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (I).

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

- 10 Los compuestos de las fórmulas (VI), (VII), (XIV), (XVIII), (XIX) y (XX) bien se conocen de la bibliografía o están disponibles en el mercado, por ejemplo de *Sigma Aldrich, Reino Unido*, o se pueden preparar por analogía mediante procedimientos conocidos, por ejemplo los desvelados en los textos de referencia habituales de metodología sintética, tales como J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 6ª Edición (2007), WileyBlackwell, o *Comprehensive Organic Synthesis* (Trost B.M. y Fleming I., (Eds), Pergamon Press, 1991), cada uno de ellos incorporado por referencia al presente documento en lo que respecta a dichos procedimientos.

- 15 Los ejemplos de los grupos protectores que se pueden utilizar en las rutas sintéticas descritas en el presente documento, y los medios para su eliminación se pueden encontrar en T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis', 4ª edición, J. Wiley y Sons, 2006, incorporado por referencia al presente documento en lo que respecta a dichos procedimientos.

- 20 Para cualquiera de las reacciones o procedimientos descritos anteriormente en el presente documento, se pueden emplear procedimientos convencionales de calentamiento y enfriamiento, por ejemplo baños de aceite con temperatura regulada o bloques calefactores de temperatura regulada, y baños de hielo/sal o baños de hielo seco/acetona, respectivamente. Se pueden utilizar los procedimientos de aislamiento convencionales; por ejemplo, extracción en o con disolventes acuosos o no acuosos. Se pueden utilizar los procedimientos convencionales para secar disolventes, soluciones o extractos orgánicos, tales como agitación con sulfato de magnesio anhidro, o sulfato sódico anhidro, o paso a través de una frita hidrófoba.

- 25 Los procedimientos de procedimientos convencionales, por ejemplo, cristalización y cromatografía, por ejemplo cromatografía en gel de sílice o cromatografía en fase invertida, se pueden utilizar según necesidad. La cristalización se puede llevar a cabo usando disolventes convencionales tales como acetato de etilo, metanol, etanol, o butanol, o mezclas acuosas de los mismos. Se apreciará que los tiempos de reacción específicos se pueden determinar de forma típica por técnicas de seguimiento de la reacción, por ejemplo cromatografía en capa fina y CL-EM.

- 30 Donde sea apropiado, las formas isoméricas individuales de los compuestos de la invención se pueden preparar como isómeros individuales usando procedimientos convencionales tales como cristalización fraccionada de derivados diastereoisoméricos o cromatografía líquida quiral de alto rendimiento (HPLC quiral).

- 35 La estereoquímica absoluta de los compuestos se puede determinarse utilizando procedimientos convencionales, tales como cristalografía de rayos X.

#### Procedimientos de uso

Los ejemplos de patologías en que los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen efectos beneficiosos incluyen enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo, rinitis alérgica y asma, enfermedades infecciosas y cáncer.

- 40 Como moduladores de la respuesta inmunitaria, los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos inmunomediados, incluidos, aunque no de forma limitativa, enfermedades inflamatorias o alérgicas tales como asma, rinitis alérgica y rinoconjuntivitis, alergia a alimentos, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, neumonitis eosinófila, trastornos de hipersensibilidad de tipo retrasado, aterosclerosis, pancreatitis, gastritis, colitis, artrosis, psoriasis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria, bronquiolitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, fibrosis quística, queratosis actínica, displasia cutánea, urticaria crónica, eccema y todos los tipos de dermatitis.

- 50 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles en el tratamiento y/o prevención de reacciones contra infecciones respiratorias, incluidas, aunque no de forma limitativa, agravamientos víricos en las vías respiratorias y tonsillitis. Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades autoinmunitarias incluidas, aunque no de forma limitativa, artritis reumatoide, artritis

psoriásica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Sjögrens, espondilitis anquilosante, escleroderma, dermatomiositis, diabetes, rechazo de injertos, incluida la enfermedad de injerto contra hospedador, enfermedades inflamatorias del intestino incluidas, pero no de forma limitativa, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

5 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser útiles en el tratamiento de las enfermedades infecciosas incluidas, pero no de forma limitativa, las causadas por los virus de la hepatitis (por ejemplo, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C), virus de la inmunodeficiencia humana, virus del papiloma, virus del herpes, virus respiratorios (por ejemplo, virus de la gripe, virus sincitial respiratorio, rinovirus, metaneumovirus, virus paragripal, SARS), y virus del Nilo occidental. Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones microbianas causadas por, por ejemplo, bacterias, hongos, o protozoos. Estas incluyen, pero no se limitan a, tuberculosis, neumonía bacteriana, aspergilosis, histoplasmosis, candidiasis, neumocistosis, lepra, clamidia, enfermedad criptocócica, criptosporidosis, toxoplasmosis, leishmania, malaria, y tripanosomiasis.

15 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser útiles en el tratamiento de diversos cánceres, en particular el tratamiento de cánceres conocidos por ser sensibles a inmunoterapia y que incluyen, pero no de forma limitativa, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, melanoma, leucemia, linfomas y cáncer de ovario.

Se apreciará por los expertos en la materia que las referencias que se hagan en el presente documento a un tratamiento o una terapia pueden, dependiendo de la afección, extenderse tanto a la profilaxis como a la terapia de afecciones establecidas.

20 Se proporciona por tanto, como aspecto adicional de la invención, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

Se apreciará que, cuando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en un tratamiento, se usa como un principio terapéuticamente activo.

25 Por tanto, también se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la terapia de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, enfermedades infecciosas y cáncer.

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

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

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

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

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

40 Se proporciona además un procedimiento de tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, enfermedades infecciosas y cáncer, cuyo procedimiento comprende administrar a un sujeto humano que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

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

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

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

- 5 Se proporciona además un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad que comprende la administración a un sujeto humano que padece, o es susceptible a, la enfermedad, una composición de vacuna que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antígeno o composición de antígeno.

#### Composiciones

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

- 15 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular para su administración de cualquier forma conveniente. Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, se pueden formular 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 farmacéuticamente aceptables de los mismos se formulan para su administración por vía oral. En un aspecto adicional, los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formulan para su administración por vía tópica, por ejemplo administración intranasal o inhalada.

- 20 Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago o almidón, celulosa o polivinil pirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata, croscarmelosa de sodio o glicolato de almidón sodio; o agentes humectantes tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden estar revestidos de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

- 25 Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para su constitución con agua u otros vehículos adecuados antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden incluir aditivos convencionales tales como agentes suspensores, por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres grasos, propilenglicol o alcohol etílico; o conservantes, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Las preparaciones también pueden contener sales tamponantes, aromatizantes, colorantes y/o agentes edulcorantes (por ejemplo, manitol) según sea adecuado.

- 30 Las composiciones para administración intranasal incluyen composiciones acuosas administradas a la nariz mediante gotas o bomba presurizada. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este fin. Las composiciones para su 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 codisolventes, y pueden incluir componentes para controlar el pH de la composición, por ejemplo, un sistema tampón. Además, las composiciones pueden incluir otros excipientes tales como antioxidantes, por ejemplo, metabisulfito de sodio, y agentes enmascarantes del sabor. Las composiciones también se pueden administrar a la nariz o a otras regiones del tracto respiratorio mediante nebulización.

- 35 Las composiciones intranasales pueden permitir que el uno o más compuestos de fórmula (I) o (a) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de los mismos se puedan administrar a todas las zonas de las cavidades nasales (el tejido diana) y, adicionalmente, puede permitir que el uno o más compuestos de fórmula (I) o (a) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de los mismos permanezcan en contacto con el tejido diana durante periodos de tiempo más prolongados. Una posología adecuada para las composiciones intranasales sería que los pacientes inhalaran lentamente a través de la nariz después de haber despejado la cavidad nasal. Durante la inhalación, la composición se administraría a un orificio nasal mientras que el otro se comprime manualmente. Este procedimiento se repetiría a continuación para el otro orificio nasal. Típicamente, se administrarían una o dos pulverizaciones por orificio nasal mediante el procedimiento anterior una, dos, o tres veces cada día, de forma ideal una vez al día. De especial interés son las composiciones intranasales adecuadas para su administración una vez al día.

El uno o más agentes de suspensión, si se incluyen, estarán normalmente presentes en una cantidad del 0,1 al 5% (p/p), tal como de 1,5% al 2,4% (p/p), basado en el peso total de la composición. Los ejemplos de agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, Avicel® (celulosa microcristalina y

carboximetilcelulosa de sodio), carboximetilcelulosa de sodio, veegum, tragacanto, bentonita, metilcelulosa, goma xantana, carbopol y polietilenglicoles.

Las composiciones para su administración al pulmón o nariz pueden contener uno o más excipientes, y pueden estar protegidas de la contaminación y crecimiento microbiano o fúngico mediante la inclusión de uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes antimicrobianos o conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, compuesto de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de lauralconio, y cloruro de miristil picolinio), agentes mercurícos (por ejemplo nitrato fenilmercuríco, acetato fenilmercuríco y timerosal), agentes alcohólicos (por ejemplo clorobutanol, alcohol feniletílico y alcohol bencílico), ésteres antibacterianos (por ejemplo ésteres del ácido para-hidroxibenzoico), agentes quelantes tales como el edetato disódico (EDTA) y otros agentes antimicrobianos tales como clorhexidina, clorocresol, ácido sórbico y sus sales (tales como sorbato de potasio) y polimixina. Los ejemplos de agentes antifúngicos o conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, benzoato de sodio, ácido sórbico, propionato de sodio, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno. El uno o más conservantes, si se incluyen, pueden estar presentes en una cantidad de 0,001 al 1% (p/p), tal como de 0,015% al 0,5% (p/p) basado en el peso total de la composición.

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

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

Las composiciones de la invención pueden tamponarse mediante la adición de agentes tamponadores adecuados tales como citrato de sodio, ácido cítrico, trometamol, fosfatos tales como fosfato disódico (por ejemplo, en la forma de dodecahidrato, heptahidrato, dihidrato y forma anhidra), o fosfato de sodio y mezclas de los mismos.

Un agente tamponante, si está presente, se puede incluir en una cantidad de 0,1 al 5% (p/p), por ejemplo de 1 al 3% (p/p) basado en el peso total de la composición.

Los ejemplos de agentes enmascarantes del sabor incluyen sucralosa, sacarosa, sacarina o una de sus sales, fructosa, dextrosa, glicerol, jarabe de maíz, aspartame, acesulfamo-K, xilitol, sorbitol, eritritol, glicirrizinato de amonio, taumatina, neotame, manitol, mentol, aceite de eucalipto, alcanfor, un agente saborizante natural, un agente saborizante artificial, y combinaciones de los mismos.

Se pueden incluir uno o más codisolventes para ayudar a solubilizar los compuestos del medicamento y/u otros excipientes. Los ejemplos de codisolventes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, propilenglicol, dipropilenglicol, etilenglicol, glicerol, etanol, polietilenglicoles (por ejemplo PEG300 o PEG400), y metanol. En una realización, el codisolvente es propilenglicol.

El uno o más codisolvente(s), si está presente, se puede incluir en una cantidad de 0,05 al 30% (p/p), tal como de 1 al 25% (p/p), por ejemplo de 1 al 10% (p/p) basado en el peso total de la composición.

Las composiciones para administración inhalada incluyen composiciones acuosas, orgánicas, mezclas acuosas/orgánicas, en polvo seco o cristalinas administradas al tracto respiratorio mediante una bomba o inhalador presurizado, por ejemplo, inhaladores con depósito de polvo seco, inhaladores de polvo seco en dosis unitaria, inhaladores de polvo seco multidosis con predosificación, inhaladores nasales o inhaladores de aerosol presurizado, nebulizadores o insufladores. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este fin, y pueden estar provistas de excipientes convencionales tales como agentes tamponadores, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las composiciones acuosas también se pueden administrar a la nariz y a otras regiones del tracto respiratorio mediante nebulización. Dichas composiciones pueden ser soluciones o suspensiones acuosas suministradas desde 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 la rinitis) o al pulmón, incluyen composiciones en aerosol presurizadas y composiciones acuosas suministradas a las cavidades nasales mediante bombas presurizadas. Las composiciones que no están presurizadas y que son adecuadas para su administración por vía tópica a la cavidad nasal son de especial interés. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este fin. Las composiciones acuosas para su administración al pulmón o a la



nariz pueden ir provistas de excipientes convencionales, tales como agentes tamponadores, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las composiciones acuosas también pueden administrarse a la nariz mediante nebulización.

De forma típica, se puede utilizar un dispensador de fluidos para administrar una composición de fluido a las cavidades nasales. La composición de fluido puede ser acuosa o no acuosa, pero de forma típica es acuosa. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede formular como una suspensión o solución. Dicho dispensador de fluido puede tener una boquilla dispensadora o un orificio de dispensación a través del cual se dispensa una dosis medida de la composición de fluido tras la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario sobre un mecanismo de bomba del dispensador de fluido. Dichos dispensadores de fluido están generalmente provistos de un depósito de múltiples dosis medidas de la composición de fluido, administrándose las dosis tras activaciones secuenciales de la bomba. Como alternativa, el dispensador de fluido para administrar una composición de fluido a las cavidades nasales puede diseñarse para que sea de dosis limitada, por ejemplo, un dispensador de un solo uso que comprenda una sola dosis. La boquilla u orificio de dispensación pueden estar configurados para su inserción en las fosas nasales del usuario para administrar por pulverización la composición de fluido al interior de la cavidad nasal. Un dispensador de fluido del tipo anteriormente mencionado se describe y se ilustra en la publicación de solicitud de patente internacional con número WO 2005/044354 (Glaxo Group Limited). El dispensador tiene una carcasa que aloja un dispositivo de descarga de fluido que tiene una bomba de compresión montada sobre un recipiente para contener una composición de fluido. La carcasa tiene al menos una palanca lateral accionable con el dedo que se mueve hacia dentro con respecto a la carcasa para desplazar el recipiente verticalmente hacia arriba dentro de la carcasa por medio de una leva para hacer que la bomba comprima y bombee una dosis medida de la composición al exterior del vástago de la bomba a través de una boquilla nasal de la carcasa. En una realización, el dispensador de fluido es del tipo general ilustrado en las Figuras 30-40 del documento WO 2005/044354.

Las composiciones acuosas que contienen un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se pueden administrar mediante una bomba como se desvela en la publicación de solicitud de patente internacional con número WO2007/138084 (Glaxo Group Limited), por ejemplo como se desvela en referencia a las Figuras 22-46 de dicho documento, o como se desvela en la solicitud de patente británica con número GB0723418.0 (Glaxo Group Limited), por ejemplo como se desvela en referencia a las Figuras 7-32 de dicho documento. La bomba se puede accionar mediante un accionador como se desvela en las Figuras 1-6 del documento GB0723418.0.

Las composiciones de polvo seco para administración tópica al pulmón mediante inhalación se pueden presentar, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o blísteres de, por ejemplo, láminas de aluminio estratificado, para su uso en un inhalador o un insuflador. Las composiciones en forma de mezcla pulverulenta contienen, por lo general, una mezcla de polvo para inhalación del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una base en polvo adecuada (sustancia transportadora/diluyente/excipiente), tales como monosacáridos, disacáridos o polisacáridos, (por ejemplo lactosa o almidón). Composiciones de polvo seco también incluyen, además del fármaco y el transportador, un excipiente adicional (por ejemplo un agente ternario tal como un éster de azúcar, por ejemplo octaacetato de celobiosa, estearato de calcio, o estearato de magnesio).

En una realización, una composición adecuada para la administración inhalada puede incorporarse a una pluralidad de recipientes de dosis sellada provistos sobre recipientes de medicamento montados en el interior de un dispositivo de inhalación adecuado. Los recipientes se pueden romper, despegar, o abrirse de cualquier otra forma una vez en el tiempo, y las dosis de la composición de polvo seco administrarse mediante inhalación desde una boquilla del dispositivo de inhalación, como se conoce en la materia. El envase de medicamento puede tomar diferentes formas, por ejemplo, forma discoidal o de tira alargada. Dispositivos de inhalación representativos son los dispositivos DISKHALER™ y DISKUS™, comercializados por GlaxoSmithKline.

Una composición de polvo seco inhalable también se puede proporcionar como un depósito a granel en un dispositivo de inhalación, proporcionándose a continuación al dispositivo un mecanismo de medición para medir una dosis de la composición desde el depósito hasta un canal de inhalación donde la dosis medida se puede inhalar por un paciente que inhala en una boquilla del dispensador. Los dispositivos comercializados ilustrativos de este tipo son TURBUHALER™ (AstraZeneca), TWISTHALER™ (Schering) y CLICKHALER™ (Innovata.)

Un procedimiento de administración adicional para una composición de polvo seco inhalable es proporcionar en cápsulas dosis medidas de la composición (una dosis por cápsula) que posteriormente se cargan en un dispositivo de inhalación, típicamente por el paciente a demanda. El dispositivo tiene medios para romper, perforar o abrir de otra forma la cápsula, de forma que la dosis se puede arrastrar al pulmón del paciente cuando inhala en la boquilla del dispositivo. Como ejemplos comercializados de este tipo de dispositivos se pueden mencionar ROTAHALER™ (GlaxoSmithKline) y HANDIHALER™ (Boehringer Ingelheim.)

Las composiciones de aerosol presurizado adecuadas para inhalación pueden ser tanto una suspensión como una solución, y pueden contener un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un propulsor adecuado tal como fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene 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 contener opcionalmente excipientes de composición adicionales bien conocidos en la técnica, tales como tensioactivos, por ejemplo, ácido oleico, lecitina o un ácido oligoláctico o derivado del mismo, por ejemplo, como se describe en los documentos WO 94/21229 y WO 98/34596 (Minnesota Mining and Manufacturing Company) y codisolventes por ejemplo etanol. Las composiciones presurizadas generalmente quedarán retenidas en un bote (por ejemplo, un bote de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo, una válvula de medición) y encajada en un accionador provisto de una boquilla.
- Las pomadas, cremas y geles pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de un agente espesante y/o gelificante adecuado y/o disolventes. Dichas bases por lo tanto pueden, por ejemplo, incluir agua y/o un aceite, tal como parafina líquida o un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete o aceite de linaza, o un disolvente, tal como polietilenglicol. 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, polietilenglicoles, lanolina, cera de abeja, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsionantes no iónicos.
- Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y por lo general contienen también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión o agentes espesantes.
- Los polvos para aplicación externa pueden formarse con la ayuda de cualquier base de polvo adecuada, por ejemplo, talco, lactosa o almidón. Las gotas se pueden formular con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes de dispersión, agentes solubilizantes, agentes de suspensión o conservantes.
- Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, se pueden formular para administración transdérmica mediante su composición en parches u otros dispositivos (por ejemplo, dispositivos de gas presurizado) que administran el principio activo a la piel.
- Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formulados de la forma convencional.
- Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden formular como supositorios, por ejemplo, conteniendo bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.
- Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden formular para la administración parenteral mediante una inyección en bolo o infusión continua y se pueden presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo como ampollas, viales, infusiones de pequeño volumen o jeringas precargadas, o en recipientes multidosis con adición de conservante. Las composiciones pueden adoptar formas tales como soluciones, suspensiones, o emulsiones en vehículos acuosos o no acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como antioxidantes, tampones, agentes antimicrobianos y/o agentes de ajuste de la tonicidad. Como alternativa, los principios activos pueden estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes de su uso. La presentación sólida seca se puede preparar introduciendo asépticamente un polvo estéril en recipientes individuales estériles, o introduciendo asépticamente una solución estéril en cada recipiente y criodesecando.
- Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden formular con vacunas como adyuvantes para modular su actividad. Dichas composiciones pueden contener anticuerpo(s) o fragmento(s) de anticuerpo o un componente antigénico que incluye, pero no se limita a, proteína, ADN, bacterias y/o virus vivos o muertos, o partículas análogas a virus, junto con uno o más componentes con actividad adyuvante que incluyen pero sin limitación sales de aluminio, emulsiones de aceite y agua, proteínas de choque térmico, preparaciones de lípido A y derivados, glucolípidos, otros antagonistas del TLR tales como ADN CpG agentes similares, citoquinas como GM-CSF o IL-12 o agentes similares.
- En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un adyuvante de vacuna que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Se proporciona además una composición de vacuna que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antígeno o composición de antígeno.
- Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden utilizar solos o junto con otros agentes terapéuticamente activos. La invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un agente terapéuticamente activo.
- Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y el uno o varios agentes terapéuticamente activos se pueden administrar juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración puede tener lugar simultánea o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades del uno o más compuestos de fórmula (I) o (a) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de los mismos y el resto de agente(s)

terapéuticamente activo(s) y los tiempos de administración relativos se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado. La administración de una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con otros agentes de tratamiento será mediante administración concomitante en una composición farmacéutica unitaria que incluya ambos compuestos, o en composiciones farmacéuticas independientes, incluyendo cada una de ellas uno de los compuestos. Como alternativa, la combinación se puede administrar por separado en una forma secuencial en la que un agente de tratamiento se administra primero y el otro después, o viceversa. Dicha administración secuencial puede ser próxima temporalmente o remota temporalmente.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar junto con uno o más agentes útiles en la prevención o tratamiento de infecciones víricas. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, sin limitación; inhibidores de la polimerasa tales como los desvelados en el documento WO 2004/037818-A1, así como los desvelados en los documentos WO 2004/037818 y WO 2006/045613; JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, así como los desvelados en los documentos WO 2006/018725, WO 2004/074270, WO 2003/095441, US 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 la replicación tales como aciclovir, famciclovir, ganciclovir, cidofovir, lamivudina y agentes similares; inhibidores de la proteasa tales como los inhibidores de la proteasa del VIH saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, y los inhibidores de la proteasa del VHC BILN2061, VX-950, SCH503034; y agentes similares; inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos y nucleótidos tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxilo, fozivudina, todoxilo, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvicitabina, y agentes similares; inhibidores de la transcriptasa inversa de no nucleósidos, (incluido un agente que tenga actividad antioxidante, tal como immunocal, oltipraz etc.) como nevirapina, delavirdina, efavirenz, loviride, immunocal, oltipraz, capravirina, TMC-278, TMC-125, etravirina, y agentes similares; inhibidores de la entrada tales como enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix y agentes similares; inhibidores de la integrasa tales como L-870.180 y agentes similares; inhibidores de brotes como PA-344 y PA-457, y agentes similares; inhibidores de receptores de quimioquinas tales como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK-427,857), TAK449, así como los desvelados en los documentos WO 02/74769, WO 2004/054974, WO 2004/055012, WO 2004/055010, WO 2004/055016, WO 2004/055011, y en el documento WO 2004/054581, y agentes similares; inhibidores de neuraminidasa tales como CS-8958, zanamivir, oseltamivir, peramivir y agentes similares; bloqueantes de canales iónicos tales como amantadina o rimantadina y agentes similares; y ARN de interferencia y oligonucleótidos de sentido contrario y tales como ISIS-14803 y agentes similares; agentes antivíricos de mecanismo de acción indeterminado, por ejemplo, los desvelados en los documentos WO 2005/105761, WO 2003/085375, WO 2006/122011, ribavirina, y agentes similares. Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden usar junto con uno o más agentes adicionales que pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de infecciones víricas, por ejemplo, inmunoterapias (por ejemplo, interferón u otras citoquinas/quimioquinas, moduladores de los receptores de citoquinas/quimioquinas, agonistas o antagonistas de citoquinas y agentes similares); y vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes antiinflamatorios tales como corticoesteroides o AINE (agentes antiinflamatorios no esteroideos) y agentes similares.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse junto uno o más agentes adicionales que pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de una enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, por ejemplo; inmunoterapia con antígenos, antihistamínicos, esteroides, AINE, broncodilatadores (por ejemplo, beta 2 agonistas, agonistas adrenérgicos, agentes anticolinérgicos, teofilina), metotrexato, moduladores del leucotrieno y agentes similares; terapia con anticuerpos monoclonales tales como los dirigidos contra IgE, dirigidos contra TNF, dirigidos contra IL-5, dirigidos contra IL-6, dirigidos contra IL-12, dirigidos contra IL-1 y agentes similares; terapias del receptor, por ejemplo, entanercept y agentes similares; inmunoterapias no específicas de antígenos (por ejemplo, interferón u otras citoquinas/quimioquinas, moduladores de los receptores de citoquinas/quimioquinas, agonistas o antagonistas de citoquinas, agonistas del TLR y agentes similares).

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

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también se pueden usar solas o junto con al menos un agente terapéutico adicional en otros campos terapéuticos, por ejemplo, enfermedades gastrointestinales. Las composiciones de acuerdo con la invención también se pueden usar junto con terapia de sustitución génica.

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

Las combinaciones citadas anteriormente pueden presentarse de manera conveniente para su uso en forma de una

composición farmacéutica y por lo tanto las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal como se ha definido anteriormente junto con al menos un diluyente o vehículo o transportador farmacéuticamente aceptable del mismo representan un aspecto adicional de la invención.

5 La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dependerá de numerosos factores. Por ejemplo, la especie, edad, y peso del receptor, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la composición, y la vía de administración, son todos ellos factores que se deben considerar. La cantidad terapéuticamente eficaz finalmente deberá ser la considerada por el médico a cargo del tratamiento. Independientemente, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para el tratamiento de seres humanos que padecen fragilidad, en general, debería estar comprendida en el intervalo de 0,0001 a 100 mg/kg de peso corporal de receptor por día. Más habitualmente, la cantidad eficaz debería estar comprendida en el intervalo de 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, para un adulto de 70 kg, un ejemplo de una cantidad real por día sería normalmente de 7 a 700 mg. Para las rutas de administración intranasal e inhalada, las dosis típicas para un adulto de 70 kg deberían estar comprendidas en el intervalo de 0,1 microgramos a 1 mg por día, por ejemplo 1 ug, 10 µg o 100 µg. Esta cantidad se puede proporcionar en una sola dosis por día o en varias (tal como dos, tres, cuatro, cinco, o más) subdosis cada día de tal manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) se puede determinar como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo *per se*. Dosificaciones similares serían adecuadas para el tratamiento de las otras afecciones que se citan en el presente documento.

20 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden administrar en cualquier frecuencia apropiada, por ejemplo 1-7 veces a la semana. La posología precisa dependerá, por supuesto, de factores tales como la indicación terapéutica, la edad y estado del paciente, y la ruta de administración concreta escogida. En un aspecto de la invención, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar una vez a la semana durante un periodo de 4 a 8 semanas, por ejemplo 4, 5, 6, 7 u 8 semanas.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas farmacéuticas unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener, como ejemplo no limitante, de 0,5 mg a 1 g de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dependiendo de la afección que se está tratando, la ruta de administración, y de la edad, peso, y estado del paciente. Las composiciones de dosis unitarias preferidas son las que contienen una dosis diaria o subdosis, como se ha citado anteriormente en el presente documento, o una fracción adecuada de las mismas, de un principio activo. Dichas composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

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

Los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos se pueden preparar según la metodología descrita más adelante en el presente documento, que constituyen aspectos adicionales de la presente invención.

40 Los aspectos de la invención se ilustran en referencia a, pero sin que sea en forma alguna limitante, los siguientes Ejemplos.

#### Metodología analítica

##### RMN<sup>1</sup>H

45 Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se registraron en cualquiera de CDCl<sub>3</sub> o DMSO-*d*<sub>6</sub> tanto en un espectrómetro Bruker DPX 400 como en un espectrómetro Bruker Avance DRX, espectrómetro Varian Unity 400 o JEOL Delta, todos ellos funcionando a 400 MHz. El patrón interno utilizado fue bien tetrametilsilano o bien el disolvente residual protonado a 7,25 ppm para CDCl<sub>3</sub> o 2,50 ppm para DMSO-*d*<sub>6</sub>.

##### CLEM

##### Sistema A

50 Columna: 50 mm x 2,1 mm DI, 1,7 µm Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>  
Caudal: 1 ml/min.  
Temp.: 40 °C  
intervalo de detección UV: 210 a 350 nm  
Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas usando barrido alternante con ionización por electropulverización en modo positivo y negativo

## ES 2 639 789 T3

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

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

### Sistema B

- 5 Columna: 50 mm x 2,1 mm DI, 1,7  $\mu$ m Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>  
Caudal: 1 ml/min.  
Temp.: 40 °C  
Intervalo de detección UV: 210 a 350 nm  
Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas usando barrido alternante con ionización por electropulverización en modo positivo y negativo
- Disolventes: A: bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustada a pH 10 con una solución de amoniaco  
B: acetonitrilo

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

### 10 HPLC dirigida por masa autopreparativa (MDAP)

La HPLC dirigida por masa autopreparativa se llevó a cabo en las condiciones indicadas a continuación. La detección UV fue una señal promediada entre las longitudes de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas que usaba un barrido alternante con ionización por electropulverización en modo positivo y negativo.

### 15 Procedimiento A

El Procedimiento A se llevó a cabo en una columna Sunfire C<sub>18</sub> (típicamente 150 mm x 30 mm d.i. 5  $\mu$ m de diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente. Los disolventes utilizados fueron:

- A = Solución de ácido fórmico al 0,1% v/v en agua  
B = Solución de ácido fórmico al 0,1% v/v en acetonitrilo.

### 20 Procedimiento B

El Procedimiento B se llevó a cabo en una columna XBridge C<sub>18</sub> (típicamente 100 mm x 30 mm d.i. 5  $\mu$ m de diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente. Los disolventes utilizados fueron:

- A = solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM ajustado a pH 10 con una solución de amoniaco.  
B = acetonitrilo.

### 25 Procedimiento C

El Procedimiento C se llevó a cabo en una columna Sunfire C<sub>18</sub> (típicamente 150 mm x 30 mm d.i. 5  $\mu$ m de diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente. Los disolventes utilizados fueron:

- A = Solución de ácido trifluoroacético al 0,1% v/v en agua  
B = Solución de ácido trifluoroacético al 0,1% v/v en acetonitrilo.

Abreviaturas

La siguiente lista proporciona definiciones de algunas abreviaturas que se usan en el presente documento. Se apreciará que la lista no es exhaustiva, pero el significado de las abreviaturas no definidas a continuación serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia.

|    |       |   |
|----|-------|---|
| 5  | DCM   | Diclorometano                             |
|    | DMF   | <i>N,N</i> -Dimetilformamida              |
|    | DMSO  | Dimetilsulfóxido                          |
|    | THF   | Tetrahidrofurano                          |
|    | EtOAc | Acetato de etilo                          |
| 10 | MeOH  | Metanol                                   |
|    | EtOH  | Etanol                                    |
|    | MeCN  | Acetonitrilo                              |
|    | HCl   | Ácido clorhídrico                         |
|    | HPLC  | Cromatografía líquida de alto rendimiento |
| 15 | MDAP  | HPLC dirigida por masa autopreparativa    |
|    | SPE   | Extracción en fase sólida                 |
|    | MeOH  | Metanol                                   |
|    | TBME  | terc-Butil metil éter                     |
|    | TFA   | Ácido trifluoroacético                    |
| 20 | DIPEA | <i>N,N</i> -Diisopropiletilamina          |

Intermedios de reacciónCompuesto intermedio 1: Clorhidrato de 3-pentanimidamido-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

Una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (12 ml, 4 M, 48 mmol) se añadió gota a gota a una suspensión de clorhidrato de 3-amino-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,04 g, 10,7 mmol) (J. Org. Chem. 1999, 64(22), 8411) en valerionitrilo (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 por filtración y se lavó con TBME. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (2,19 g). Se añadió una porción adicional de TBME al filtrado, y la mezcla se volvió a filtrar, el precipitado se lavó con TBME y se secó para dar una porción adicional del compuesto del título (0,275 g).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,22 (s a, 1 H) 10,88 (s, 1 H) 9,39 (s a, 1 H) 8,25 (s a, 1 H) 7,09 (t, J = 2,9 Hz, 1 H) 6,19 (t, J = 2,5 Hz, 1 H) 4,23 (c, J = 7,0 Hz, 2 H) 2,52 - 2,60 (m, 2 H) 1,63 - 1,77 (m, 2 H) 1,34 - 1,47 (m, 2 H) 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3 H) 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H)

Compuesto intermedio 2: 2-Butil-3*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4(5*H*)-ona

Una solución de hidróxido sódico (1,44 g, 35,9 mmol) en agua (7 ml) se añadió a una solución de clorhidrato de 3-pentanimidamido-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,46 g, 8,99 mmol) en etanol (30 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante a total de 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a pH 6,5 con una solución acuosa de ácido cítrico. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La combinación de fases orgánicas se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (1,69 g).

40 CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 0,66 min; MH<sup>+</sup> 192

Compuesto intermedio 3: 2-Butil-4-cloro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina

Oxicloruro de fósforo (20 ml, 21,46 mmol) se añadió a 2-butyl-3*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4(5*H*)-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, a continuación se vertió sobre hielo. La fase acuosa se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico (5 M) hasta que el pH fue 7. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). La combinación de fases orgánicas se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (1,69 g).

45 CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 0,90 min; MH<sup>+</sup> 210, 212

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

N-Yodosuccinimida (2,09 g, 9,29 mmol) se añadió en porciones a una solución agitada de 2-butyl-4-cloro-5*H*-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 una solución acuosa de tiosulfato de sodio (50 ml) y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y evaporó. La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0-100% diclorometano-ciclohexano durante 30 min seguido de un gradiente de TBME-ciclohexano 0-100% seguido de metanol 0-20% durante 15 minutos. Las fracciones apropiadas se identificaron por CLEM y después se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,2 g).

50  
55

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

Compuesto intermedio 5: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-4-cloro-7-yodo-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

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

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

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

15 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-4-cloro-7-yodo-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (1 g, 2,2 mmol) se suspendió en 2-propanol (5 ml) y una solución de amoniaco al 35% (0,88) (4 ml). La reacción se agitó a 120 °C durante 90 minutos en un horno microondas Biotage Initiator. Se añadió a la reacción 1 ml más de solución de amoniaco al 35% (0,88). La reacción se agitó a 120 °C durante 90 minutos en un horno microondas Biotage Initiator. La reacción se evaporó al vacío para producir un aceite de color amarillo pálido. El aceite se disolvió en el mínimo volumen de metanol al 20% en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano 0-100% durante 80 minutos. Las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (768 mg).

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

Compuesto intermedio 7: 2-(Etoximetil)-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona

25 Una mezcla agitada de clorhidrato de 3-amino-2-etoxicarbonilpirrol (2,23 g, 11,70 mmol) y 2-etoxiacetimidamida (2,086 g, 15,21 mmol) en o-xileno (20 ml) se calentó a reflujo durante 23 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar la mayoría del o-xileno y proporcionar una muestra que contenía el compuesto del título (3,8 g).

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,52$  min;  $MH^+ 194$

Compuesto intermedio 8: 4-Cloro-2-(etoximetil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

30 Oxicloruro de fósforo (21,81 ml, 234 mmol) se añadió a una muestra bruta de 2-(etoximetil)-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona (2,26 g). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió cuidadosamente sobre hielo. La mezcla se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico (5 M) hasta que el pH fue 7. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera, se secó usando una fritada hidrófoba y se concentró al vacío para producir 920 mg de aceite de color naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (columna con 100 g de Si) usando un gradiente de EtOAc/ciclohexano 0-100% durante 60 minutos. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (501 mg).

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,67$  min;  $MH^+ 212, 214$

Compuesto intermedio 9: 4-Cloro-2-(etoximetil)-7-yodo-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

40 Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 4 a partir de 4-cloro-2-(etoximetil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,85$  min;  $MH^+ 338, 340$

Compuesto intermedio 10: 5-((Benciloxi)metil)-4-cloro-2-(etoximetil)-7-yodo-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 5 a partir de 4-cloro-2-(etoximetil)-7-yodo-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,27$  min;  $MH^+ 458, 460$

45 Compuesto intermedio 11: 5-((Benciloxi)metil)-2-(etoximetil)-7-yodo-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina

50 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-4-cloro-7-yodo-6-metil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (1,2 g, 2,55 mmol) se suspendió en isopropanol (4 ml) y se añadió amoniaco 0,88 (4,24 ml, 77 mmol). La reacción se agitó y se calentó a 120 °C durante 2 h en un horno microondas Biotage Initiator. Se añadió una porción adicional de amoniaco 0,88 (4,24 ml, 77 mmol) y la reacción se agitó a 120 °C durante 2 h en un horno microondas Biotage Initiator. Se añadió una porción adicional de amoniaco 0,88 (4,24 ml, 77 mmol) a la reacción y la reacción se agitó a 120 °C durante 2 horas en un horno microondas Biotage Initiator. La reacción se evaporó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (100 g columna Di) usando un gradiente de EtOAc/ciclohexano 0-50% durante 60 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (634 mg).

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

Compuesto intermedio 12: Clorhidrato de 3-(3-metoxipropanimidamido)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

Preparado de forma similar al Compuesto intermedio 1 a partir de clorhidrato de 3-amino-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo y 3-metoxipropanonitrilo.

5 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,23 (s a, 1 H) 10,99 (s a, 1 H) 9,48 (s a, 1 H) 8,35 (s a, 1 H) 7,05 - 7,13 (m, 1 H) 6,15 - 6,20 (m, 1 H) 4,23 (c, J = 7,0 Hz, 2 H) 3,73 (t, J = 6,3 Hz, 2 H) 3,32 (s, 3 H) 2,84 (t, J = 6,27 Hz, 2 H) 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3 H)

Compuesto intermedio 13: 2-(2-Metoxietil)-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona

10 Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 2 a partir del clorhidrato de 3-(3-metoxipropanimidamido)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,48$  min;  $MH^+ 194$

Compuesto intermedio 14: 4-Cloro-2-(2-metoxietil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 3 a partir de 2-(2-metoxietil)-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4(5)-ona.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,62$  min;  $MH^+ 212, 214$

15 Compuesto intermedio 15: 4-Cloro-7-yodo-2-(2-metoxietil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

20 N-yodosuccinimida (892 mg, 3,97 mmol) se añadió en porciones a una solución agitada de 4-cloro-2-(2-metoxietil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (730 mg, 3,45 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (30 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 una solución acuosa de tiosulfato de sodio (50 ml) y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml). La fase orgánica se secó y se filtró usando una frita hidrófoba y se evaporó para dar el compuesto del título (1,17 g).

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,81$  min;  $MH^+ 338, 340$

Compuesto intermedio 16: 5-((Benciloxi)metil)-4-cloro-7-yodo-2-(2-metoxietil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

25 A una suspensión agitada de hidruro sódico al 60% en peso en aceite mineral (0,180 g, 4,51 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (8 ml) a 0 °C se añadió una solución de 4-cloro-7-yodo-2-(2-metoxietil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (1,17 g, 3,47 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos antes de la adición de una solución de bencilclorometil éter (0,504 ml, 3,64 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) gota a gota durante 5 min. La reacción se agitó durante dos horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (200 ml), se secó, se filtró y se concentró a vacío para obtener el compuesto en bruto (1,57 g). La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre sílice (70 g) usando un gradiente de 0-50% acetato de etilo-ciclohexano durante 60 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido (985 mg).

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,23$  min;  $MH^+ 458, 460$

35 Compuesto intermedio 17: 5-((Benciloxi)metil)-7-yodo-2-(2-metoxietil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina

40 A la 5-((benciloxi)metil)-4-cloro-7-yodo-2-(2-metoxietil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina sólida (555 mg, 1,213 mmol) se añadió isopropanol (3 ml) y amoníaco 880 (0,75 ml, 13,56 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator usando una configuración de absorción inicial muy alta a 150 °C durante 1 h. A la reacción se añadió más cantidad de amoníaco 880 (0,75 ml, 13,56 mmol) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator una configuración de absorción inicial muy alta a 150 °C durante 1 h. La reacción se concentró al vacío y la mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y se separó. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (25 ml) y la combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera (25 ml), se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar una goma de color pardo. La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre sílice (Si) (50 g) usando un gradiente de acetato de etilo-diclorometano 0-100% durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de una goma amarilla (349 mg).

(Sistema B):  $t_{RET} = 0,99$  min;  $MH^+ 439$

Compuesto intermedio 18: Clorhidrato de 5-metil-3-pentanimidamido-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

50 El cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 308 ml, 1,2 mol) se añadió gota a gota a 3-amino-5-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (38,3 g, 228 mmol) (J. Med. Chem. 2008, 51, 68) en valerónitrilo (383 ml). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante una noche. Se añadió una parte más de ácido (160 ml, 0,64 mol) y la mezcla se calentó a 55 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se suspendió en TBME (1200 ml) durante 30 minutos; a continuación el sólido se filtró y se lavó con TMBE y se secó. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (58,9 g).



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm incluye 11,90 (s a, 1 H) 11,09 (s, 1 H) 9,52 (s a, 1 H) 8,14 (s a, 1 H) 5,82 (s a, 1 H) 4,12 (c, J = 7,1 Hz, 2 H) 3,48 (s a, 1 H) 2,14 (s, 3 H) 1,51 - 1,70 (m, 2 H) 1,05 - 1,40 (m, 6 H) 0,84 (t, J = 7,1 Hz, 3 H)

Compuesto intermedio 19: 2-Butil-6-metil-3H-pirrol[3,2-*d*]pirimidin-4(5H)-ona

- 5 Una solución acuosa de hidróxido sódico (6 M, 138 ml) se añadió gota a gota a una solución de 5-metil-3-pentanimidamido-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (58,9 g, 0,2 mol) en etanol (550 ml) enfriado en un baño de hielo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (700 ml) y el pH se ajustó a pH 6,5 usando una solución acuosa de ácido cítrico (2 M). La mezcla resultante se agitó durante 45 minutos, a continuación se filtró, y el material sólido se lavó con agua. El material se
- 10 secó en un horno de vacío a 50 °C para dar el compuesto del título.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm incluye 11,60 (s, 1 H) 11,53 (s, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 2,33 - 2,50 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 1,45 - 1,60 (m, 2 H) 1,10 - 1,26 (m, 2 H) 0,70 - 0,84 (m, 3 H)

Compuesto intermedio 20: 2-Butil-4-cloro-6-metil-5H-pirrol[3,2-*d*]pirimidina

- 15 Oxicloruro de fósforo (42,8 ml, 70,4 g, 0,459 mol) se añadió gota a gota a una solución de 2-butil-6-metil-3H-pirrol[3,2-*d*]pirimidin-4(5H)-ona (37,5 g, 0,183 mol) en acetonitrilo (750 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, una porción adicional de oxocloruro de fósforo (42,8 ml, 70,4 g, 0,459 mol) se añadió gota a gota y el calentamiento continuó durante 3,5 horas más. La reacción se enfrió a temperatura ambiente de nuevo y se añadió una porción adicional de oxocloruro de fósforo (42,8 ml, 70,4 g, 0,459 mol) gota a gota y el calentamiento continuó durante 3 horas. La mezcla
- 20 de reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche y después se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró. El residuo se enfrió en un baño de hielo y se añadió cuidadosamente agua enfriada con hielo (650 ml). El pH se ajustó a 8 usando una solución acuosa de hidróxido de potasio y a continuación la mezcla se agitó durante 45 minutos. La mezcla se repartió entre diclorometano (1000 ml) y agua (1000 ml). La capa acuosa y el material sólido se extrajeron de nuevo con diclorometano (2 x 500 ml). La
- 25 combinación de capas orgánicas se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró a través de un lecho de alúmina neutra. El filtrado se concentró hasta dar un aceite de color amarillo, se añadieron un cristal semilla y hexano. EL material sólido se filtró, se lavó con hexano y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (15,5 g).  
CLEM (Sistema A): t<sub>RET</sub> = 0,81 min; MH<sup>+</sup> 224 / 226

Compuesto intermedio 21: 2-Butil-4-cloro-7-yodo-6-metil-5H-pirrol[3,2-*d*]pirimidina

- 30 Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 4 a partir de 2-butil-4-cloro-6-metil-5H-pirrol[3,2-*d*]pirimidina.  
CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 1,20 min; MH<sup>+</sup> 350, 352

Compuesto intermedio 22: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-4-cloro-7-yodo-6-metil-5H-pirrol[3,2-*d*]pirimidina

- Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 5 a partir de 2-butil-4-cloro-7-yodo-6-metil-5H-pirrol[3,2-*d*]pirimidina.
- 35 CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 1,54 min; MH<sup>+</sup> 470, 472

Compuesto intermedio 23: 5-((Benzoxi)metil)-2-butil-7-yodo-6-metil-5H-pirrol[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

- Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 6 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-4-cloro-7-yodo-6-metil-5H-pirrol[3,2-*d*]pirimidina.  
CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 1,24 min; MH<sup>+</sup> 451

40 Compuesto intermedio 24: 2-Butil-4-cloro-7-yodo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrol[3,2-*d*]pirimidina

- A una suspensión agitada de hidruro sódico al 60% en peso en aceite mineral (0,248 g, 6,20 mmol) en THF anhidro (20 ml) a 0 °C se añadió una solución de 2-butil-4-cloro-7-yodo-5H-pirrol[3,2-*d*]pirimidina (1,3 g, 3,87 mmol) en THF (20 ml) gota a gota durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos antes de la adición de una solución de (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0,720 ml, 4,07 mmol) en THF (10 ml) gota a gota durante 5 min. La
- 45 reacción se agitó durante dos horas y después se inactivó con agua. La reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,86 g) en forma de un aceite de color rojo.  
CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 1,65 min; MH<sup>+</sup> 466

Compuesto intermedio 25: 2-Butil-7-yodo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrol[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

- 50 Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 17 a partir de 2-butil-4-cloro-7-yodo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrol[3,2-*d*]pirimidina.  
CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 1,38 min; MH<sup>+</sup> 447

Compuesto intermedio 26: 1-(Hex-5-in-1-il)piperidina

Una solución de 6-clorohex-1-ina (5 ml, 41,3 mmol), piperidina (4,08 ml, 41,3 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (4,16 g, 49,5 mmol) en DMF (50 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre éter (150 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se volvió a extraer con éter dietílico (50 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera (150 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar una muestra bruta del compuesto del título (3,74 g). El ácido oxálico (2,161 g, 24 mmol) se añadió al producto en bruto. El sólido resultante se recrystalizó en etanol, se recogió por filtración y se secó a vacío para dar la sal de 1-(hex-5-in-1-il)piperidina del ácido oxálico (4,66 g). El sólido se repartió entre éter dietílico (150 ml) y una disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (150 ml). La capa orgánica se separó y se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,93 g).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,31 - 2,52 (m, 6 H) 2,18 - 2,26 (m, 2 H) 1,92 - 1,96 (m, 1 H) 1,40 - 1,72 (m, 10 H)

Compuesto intermedio 27: 1-(Pent-4-in-1-il)piperidina

Una mezcla de piperidina (11,6 ml, 117 mmol), 5-cloro-1-pentino (13,8 ml, 129 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (11,84 g, 141 mmol) en DMF (100 ml) bajo atmósfera de argón se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml), solución saturada de salmuera (25 ml), se secó con sulfato sódico y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un líquido de color naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con metanol al 10% en DCM. El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color rojo (5,05 g).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,30 - 2,50 (m, 6 H) 2,15 - 2,30 (m, 2 H) 1,90 - 1,99 (m, 1 H), 1,65 - 1,78 (m, 2 H), 1,50 - 1,63 (m, 4 H) 1,33 - 1,48 (m, 2 H)

Compuesto intermedio 28: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(6-(piperidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina

A una solución desgasificada de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina (217 mg, 0,497 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (3,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,1 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (38,4 mg, 0,055 mmol) y finalmente trietilamina (0,124 ml, 0,895 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos y a continuación se añadió una solución de 1-(hex-5-in-1-il)piperidina (132 mg, 0,796 mmol) en N,N-dimetilformamida desgasificada anhidra (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 40 minutos. La reacción se evaporó al vacío para producir un aceite de color oscuro. El aceite se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano. La combinación de extractos orgánicos se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío para producir un aceite de color rojo oscuro. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (5 x 1 ml) purificado por MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (161 mg).  
 CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 1,26 min; MH<sup>+</sup> 474

Compuesto intermedio 29: 2-Butil-7-(6-(piperidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina

A una solución agitada desgasificada de 2-butil-7-yodo-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina (400 mg, 0,896 mmol), yoduro de cobre (I) (34 mg, 0,179 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (63 mg, 0,090 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (6 ml) se añadió una solución de 1-(hex-5-in-1-il)piperidina (193 mg, 1,165 mmol) y trietilamina (0,186 ml, 1,344 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (3 ml) gota a gota durante 5 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (50 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para obtener una goma de color naranja. La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó en un cartucho de gel de sílice (Si) (50 g) usando un gradiente de metanol-diclorometano 0-10% durante 40 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (87 mg).  
 CLEM (Sistema A): t<sub>RET</sub> = 0,71 min; MH<sup>+</sup> 484

Compuesto intermedio 30: 2-Butil-7-(6-(piperidin-1-il)hexil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina

Una solución de 2-butil-7-(6-(piperidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina (87 mg, 0,180 mmol) en etanol (8 ml) y ácido acético (1 ml) se hidrogenó usando el H-cube (configuración: 60 °C, H<sub>2</sub> completo, 1 ml/min caudal) y Pd al 10%/C CatCart 30 como catalizador. La reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (20 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (20 ml). La capa orgánica se separó y se secó usando una frita hidrófoba antes de concentrar al vacío para dar el compuesto del título (50 mg).  
 CLEM (Sistema A): t<sub>RET</sub> = 0,86 min; MH<sup>+</sup> 488

Compuesto intermedio 31: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(piperidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina

A una solución desgasificada de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina (175 mg, 0.401 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió yoduro de cobre (I) (15 mg, 0,079 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (31 mg, 0,044 mmol) y finalmente trietilamina (0,1 ml, 0,722 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos y a continuación se añadió una solución de 1-(pent-4-in-1-il)piperidina (97 mg, 0,642 mmol) en N,N-dimetilformamida desgasificada anhidra (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 40 minutos. La reacción se evaporó al vacío para producir un aceite de color amarillo oscuro. El aceite se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano. La combinación de extractos orgánicos se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío para producir un aceite de color amarillo oscuro. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (4 x 1 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (73 mg).

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,26$  min;  $MH^+$  460

Compuesto intermedio 32: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(4-(piperidin-1-il)but-1-in-1-il)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 26 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina y 1-(but-3-in-1-il)piperidina (Eur J. Med. Chem. 2009, 44(10), 4098).

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,11$  min;  $MH^+$  446

Compuesto intermedio 33: 5-((Benciloxi)metil)-2-(etoximetil)-7-(6-(piperidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 26 a partir de 5-((benciloxi)metil)-4-cloro-7-yodo-2-(2-metoxietil)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidina y 1-(hex-5-in-1-il)piperidina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,16$  min;  $MH^+$  476

Compuesto intermedio 34: 5-((Benciloxi)metil)-2-(2-metoxietil)-7-(6-(piperidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina

A una solución desgasificada de 5-((benciloxi)metil)-7-yodo-2-(2-metoxietil)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina (264 mg, 0.602 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (7 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió yoduro de cobre (I) (22,94 mg, 0,120 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (42,3 mg, 0,060 mmol) y finalmente trietilamina (0,125 ml, 0,904 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos y a continuación se añadió una solución de 1-(hex-5-in-1-il)piperidina (129 mg, 0,783 mmol) en N,N-dimetilformamida desgasificada anhidra (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. 1-(Hex-5-in-1-il)piperidina (129 mg, 0,783 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se evaporó al vacío para producir un aceite de color pardo. El aceite se repartió entre agua (25 ml) y diclorometano (25 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (20 ml). La combinación de extractos orgánicos se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío para producir un aceite de color naranja. La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre sílice (50 g) usando un gradiente de acetato de etilo-ciclohexano 0-100% durante 60 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite (102 mg).

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,08$  min;  $MH^+$  476

Compuesto intermedio 35: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-7-(6-(piperidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina

A una solución desgasificada de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina (215 mg, 0.477 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,100 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (36,9 mg, 0,053 mmol) y finalmente trietilamina (0,119 ml, 0,859 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos y a continuación se añadió una solución de 1-(hex-5-in-1-il)piperidina (126 mg, 0,764 mmol) en N,N-dimetilformamida desgasificada anhidra (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 1,5 horas. Se añadieron yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,100 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (36,9 mg, 0,053 mmol) y 1-(hex-5-in-1-il)piperidina (126 mg, 0,764 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 55 °C durante 1 hora. La reacción se evaporó al vacío para producir un aceite de color oscuro. El aceite se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano. La combinación de extractos orgánicos se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío para producir un aceite de color rojo oscuro. El producto en bruto se purificó por MDAP (Procedimiento B). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (134 mg).

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,33$  min;  $MH^+ 488$

Compuesto intermedio 36: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-7-(4-(piperidin-1-il)but-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

5 Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 28 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina y 1-(but-3-in-1-il)piperidina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,29$  min;  $MH^+ 460$

Compuesto intermedio 37: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

10 A una suspensión desgasificada de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (2,768 g, 6,34 mmol), yoduro de cobre (I) (0,242 g, 1,269 mmol), y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,445 g, 0,634 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (40 ml) se añadió una solución de 5-cloropent-1-ino (0,781 g, 7,61 mmol) y trietilamina (1,231 ml, 8,88 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (20 ml) gota a gota durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se concentró al vacío y el aceite de color pardo resultante se repartió entre agua (500 ml) y acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (250 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera (400 ml), se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre sílice (Si) (2 x 100 g) usando un gradiente de acetato de etilo-ciclohexano 0-100% durante 60 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite de color rojo. La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de acetato de etilo-ciclohexano 0-100% durante 80 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. (1,13 g)  
20 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,29$  min;  $MH^+ 411, 413$

Compuesto intermedio 38: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(pirrolidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

25 A una solución agitada de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (150 mg, 0,365 mmol) y trietilamina (0,061 ml, 0,438 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 ml) a temperatura ambiente se añadió pirrolidina (0,033 ml, 0,402 mmol) en una carga. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas después a 60 °C durante 2,5 horas. El calentamiento a 80 °C se continuó durante 16 h. Se añadió más cantidad de pirrolidina (0,033 ml, 0,402 mmol) y trietilamina (0,061 ml, 0,438 mmol) se añadieron y el calentamiento a 80 °C se continuó durante 10 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se secó (frita hidrófoba) antes de concentrar al vacío. La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre aminopropil ( $NH_2$ ) sílice usando un gradiente de acetato de etilo-diclorometano 0-100% durante 20 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (95 mg).  
30 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,23$  min;  $MH^+ 446$

35 Compuesto intermedio 39: 6-(4-Amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)hex-5-in-1-ol

A 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina sólida (1,2 g, 2,75 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,193 g, 0,275 mmol) y yoduro de cobre(I) (0,105 g, 0,550 mmol). La solución se agitó y se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos; después, la mezcla de reacción se introdujo en una atmósfera de nitrógeno. Una solución de hex-5-in-1-ol (0,405 g, 4,13 mmol) y trietilamina (0,575 ml, 4,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió más cantidad de hex-5-in-1-ol (0,1 g, 1,02 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 1,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) gota a gota durante 5 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas más. La mezcla de reacción se concentró al vacío a 60 °C y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (3 x 50 ml). La combinación de fases orgánicas se lavó con salmuera, se secó (frita hidrófoba) y se concentró al vacío para obtener un aceite viscoso de color marrón (2,00 g). La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre aminopropil sílice (110 g) usando un gradiente de acetato de etilo-ciclohexano 0-100% seguido de un gradiente de metanol-acetato de etilo 0-20% durante 40 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron, al combinado se evaporó al vacío, a continuación se destiló azeotrópicamente con éter dietílico y se secó para dar un sólido pegajoso blanquecino (699 mg). La muestra se cargó en diclorometano y se volvió a purificar por cromatografía sobre sílice (Si) (50 g) usando un gradiente de acetato de etilo-diclorometano 0-100% durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (505 mg).  
40 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,04$  min;  $MH^+ 407$

55 Compuesto intermedio 40: 6-(4-Amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)hex-5-in-1-ol

Una mezcla de 6-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)hex-5-in-1-ol (505 mg, 1,242 mmol), N-óxido de N-metilmorfolina (218 mg, 1,863 mmol), tamices moleculares en polvo de 4 Å y perrutenato de tetrapropilamonio (21,83 mg, 0,062 mmol) se introdujeron bajo atmósfera de nitrógeno y se añadieron diclorometano

anhidro (18 ml) y acetonitrilo anhidro (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío a 60 °C. El residuo se disolvió en diclorometano, se filtró través de una capa de celite y se concentró al vacío para dar una goma de color negro (678 mg). La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre un cartucho de sílice (50 g) usando un gradiente de metanol-diclorometano 0-10% durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar una goma amarilla con decoloraciones de color negro (399 mg). La muestra se disolvió en diclorometano y se volvió a purificar sobre sílice (50 g) usando un gradiente de metanol-diclorometano 0-10% durante 40 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de una goma amarilla (227 mg).

10 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,11$  min;  $MH^+ 405$

Compuesto intermedio 41: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(6-(pirrolidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina

Una suspensión de 6-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)hex-5-inal (117 mg, 0,289 mmol) y tamices moleculares de 4 Å en diclorometano anhidro (7 ml) se pusieron bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió pirrolidina (0,048 ml, 0,578 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto, a continuación se añadió triacetoxiborohidruro sódico (61,3 mg, 0,289 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora más. Se añadió más cantidad de pirrolidina (0,025 ml, 0,301 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (80 mg, 0,377 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta se lavó con DCM. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se volvió a disolver en DCM (20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar una goma amarilla. La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó en aminopropil sílice (10 g) usando un gradiente de acetato de etilo-ciclohexano 0-100% seguido por un gradiente de metanol 0-20% durante 40 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (55 mg).

25 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,17$  min;  $MH^+ 460$

Compuesto intermedio 42: 2-Pentil-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona

Una suspensión de 3-amino-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo, sal de clorhidrato (3 g, 15,74 mmol), hexanonitrilo (30 g, 309 mmol) y ácido clorhídrico 4 M en dioxano (20 ml, 80 mmol) se agitó a 50 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, tras el enfriamiento, se formó un precipitado. Se añadió a la reacción más cantidad de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 horas más. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con TBME (300 ml) y la suspensión resultante se filtró. La torta de sólido se lavó con TBME (150 ml) y éter dietílico (150 ml) y se secó al vacío para dar un sólido de color beige (4,4 g). El sólido se disolvió en etanol (45 ml) y se trató con una solución de hidróxido sódico (2,52 g, 62,9 mmol) en agua (10 ml), después, la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas. El disolvente de reacción se retiró al vacío. El residuo se suspendió en agua (200 ml) y el pH se ajustó a 4 con ácido cítrico sólido, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La combinación de extractos orgánicos se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido pegajoso de color beige. El sólido se trituró con éter dietílico y la suspensión resultante se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,884 g).

40 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,72$  min;  $MH^+ 206$

Compuesto intermedio 43: 4-Cloro-2-pentil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

Una suspensión agitada de 2-pentil-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona (1,88 g, 9,16 mmol) en oxidocloruro de fósforo (V) (20 ml, 215 mmol) se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno. La goma resultante se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con agua (100 ml) y se secó (frita hidrófoba) antes de concentrarse al vacío para dar un sólido de color pardo. La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre un cartucho de sílice (50 g) usando un gradiente de MeOH:TBME 0-25% durante 40 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un sólido de color pardo, que se trituró con éter dietílico (aprox. 100 ml), la suspensión resultante se filtró y el sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (1,04 g).

50 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,99$  min;  $MH^+ 224, 226$

Compuesto intermedio 44: 4-Cloro-7-yodo-2-pentil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 15 a partir de 4-cloro-2-pentil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,21$  min;  $MH^+ 350, 352$

55 Compuesto intermedio 45: 5-((Benciloxi)metil)-4-cloro-7-yodo-2-pentil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

A una suspensión agitada de hidruro sódico al 60% en peso en aceite mineral (0,167 g, 4,17 mmol) en THF anhidro (15 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de 4-cloro-7-yodo-2-pentil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (1,268 g, 3,63 mmol) en THF anhidro (10 ml) gota a gota durante 10 minutos. La reacción se agitó a 0 °C

5 durante 30 minutos más antes de añadir una solución de ((clorometoxi)metil)benceno (0,653 g, 4,17 mmol) en THF anhidro (10 ml) gota a gota durante 10 minutos. Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 60 minutos más. Se añadió a la reacción más cantidad de hidruro sódico al 60% en peso en aceite mineral (30 mg, 0,75 mmol) y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante 16 horas. La reacción se repartió entre agua (120 ml) y acetato de etilo (120 ml). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (50 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para obtener un aceite de color naranja. La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre un cartucho de sílice (100 g) usando un gradiente de acetato de etilo-ciclohexano 0-50% durante 60 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,478 g).  
10 CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 1,51 min; MH<sup>+</sup> 470, 472

Compuesto intermedio 46: 5-((Benciloxi)metil)-7-yodo-2-pentil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 17 a partir de 5-((benciloxi)metil)-4-cloro-7-yodo-2-pentil-5H-pirrolo[3,2-d] pirimidina  
15 CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 1,26 min; MH<sup>+</sup> 451

Compuesto intermedio 47: 5-((Benciloxi)metil)-2-pentil-7-(6-(piperidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 29 a partir de 5-((benciloxi)metil)-7-yodo-2-pentil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina y 1-(hex-5-in-1-il)piperidina  
20 CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 1,30 min; MH<sup>+</sup> 488

Compuesto intermedio 48: 7-(5-(Azepan-1-il)pent-1-in-1-il)-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 38 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina y azepano.  
25 CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 1,27 min; MH<sup>+</sup> 474

Compuesto intermedio 49: 4-(4-Amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)but-3-in-1-ol

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 39 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-(etoximetil)-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d] pirimidin-4-amina y but-3-in-1-ol.  
30 CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 1,07 min; MH<sup>+</sup> 393

Compuesto intermedio 50: 4-(4-Amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)butan-1-ol

Una solución filtrada de 4-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)but-3-in-1-ol (853 mg, 2,173 mmol) en etanol (80 ml) se hidrogenó usando el H-cube (configuración: 20 °C, H<sub>2</sub> completo, 1 ml/min caudal) y Pd al 10%/C CatCart 30 como catalizador. La solución se volvió a hidrogenar usando el H-cube (configuración: 20 °C, H<sub>2</sub> completo, 1 ml/min caudal) y más Pd al 10%/C CatCart 30 como catalizador. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre un cartucho de sílice (100 g) usando un gradiente de diclorometano-metanol 0-25% durante 60 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (543 mg).  
35 CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 0,83 min; MH<sup>+</sup> 397

Compuesto intermedio 51: 4-(4-Amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)butanal

A una suspensión agitada de 4-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)butan-1-ol (230 mg, 0,580 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (82 mg, 0,696 mmol) y tamices moleculares en polvo de 4 Å en una mezcla de diclorometano anhidro (10 ml) y acetonitrilo anhidro (1 ml) a temperatura ambiente se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (22 mg, 0,063 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío (baño de agua 20 °C). El residuo resultante se suspendió con DCM (10 ml) y se filtró a través de una capa de celite. La solución resultante se concentró al vacío y se volvió a disolver en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre un cartucho de sílice (20 g) usando un gradiente de metanol-diclorometano 0-10% durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de una goma amarilla (114 mg).  
45 CLEM (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 1,13 min; MH<sup>+</sup> 395

Compuesto intermedio 52: 7-(4-(Azepan-1-il)butil)-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

Una suspensión de 4-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)butanal (68 mg, 0,172 mmol) y tamices moleculares de 4 Å en diclorometano anhidro (5 ml) se puso bajo atmósfera de nitrógeno y se

añadió azepano (0,039 ml, 0,345 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto, a continuación se añadió triacetoxiborohidruro sódico (73,1 mg, 0,345 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta se lavó con DCM y después metanol. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se volvió a disolver en DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (25 ml) después  $\text{CHCl}_3$ :IPA 3:1 (40 ml). La combinación de extractos orgánicos se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para obtener una goma de color blanquecino (180 mg). La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre un cartucho de aminopropilo (11 g) usando un gradiente de metanol-diclorometano 0-25% durante 30 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (42 mg).  
CLEM (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 1,36$  min;  $\text{MH}^+ 478$

Compuesto intermedio 53: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(6-clorohex-1-in-1-il)-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 28 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina y 6-clorohex-1-ino.  
CLEM (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 1,33$  min;  $\text{MH}^+ 439, 441$

Compuesto intermedio 54: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-7-(6-(pirrolidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina

A una solución agitada de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(6-clorohex-1-in-1-il)-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina (160 mg, 0,364 mmol) y trietilamina (0,152 ml, 1,093 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió pirrolidina (0,090 ml, 1,093 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas. Se añadió más cantidad de pirrolidina (0,045 ml, 0,547 mmol) y trietilamina (0,075 ml, 0,539 mmol) a la mezcla de reacción que se agitó a 80 °C durante 2 horas más. La mezcla de reacción se concentró al vacío a 60 °C y el residuo se repartió entre DCM (25 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 25 ml). La combinación de fases orgánicas se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar un sólido de color naranja parduzco (184 mg). La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre un cartucho de aminopropilo ( $\text{NH}_2$ ) (10 g) usando un gradiente de acetato de etilo-diclorometano 0-50% durante 40 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo pálido (157 mg).  
CLEM (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 1,18$  min;  $\text{MH}^+ 474$

Compuesto intermedio 55: 6-(4-Amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-7-il)hex-5-in-1-ol

A 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina sólida (500 mg, 1,110 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (78 mg, 0,111 mmol) y yoduro de cobre(I) (42,3 mg, 0,222 mmol). La solución se agitó y se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos; después, la mezcla de reacción se introdujo en una atmósfera de nitrógeno. Una solución de hex-5-in-1-ol (163 mg, 1,665 mmol) y trietilamina (0,232 ml, 1,665 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 horas. Se añadió más cantidad de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (40 mg, 0,0569 mmol) y yoduro de cobre(I) (20 mg, 0,105 mmol) a la mezcla de reacción que se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. y se introdujo a continuación en una atmósfera de nitrógeno. Una solución de hex-5-in-1-ol (80 mg, 0,817 mmol) y trietilamina (0,100 ml, 0,711 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2.5 horas más, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas (por comodidad de uso) y se calentó a 50 °C durante un periodo final de 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío a 60 °C y el residuo se separó entre acetato de etilo (2 x 50 ml) y  $\text{CHCl}_3$ :IPA (40 ml) 3:1. La combinación de extractos orgánicos se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar un aceite viscoso de color marrón (1,06 g). La muestra se cargó en diclorometano y se purificó por cromatografía sobre un cartucho de aminopropilo ( $\text{NH}_2$ ) (70 g) usando un gradiente de acetato de etilo-diclorometano 0-100% durante 60 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron, se evaporaron al vacío y se destiló azeotrópicamente con dietil éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (195 mg).  
CLEM (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 1,07$  min;  $\text{MH}^+ 421$ .

Compuesto intermedio 56: 6-(4-Amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-7-il)hex-5-in-1-ol

Preparado de forma similar al Compuesto intermedio 40 a partir de 6-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-7-il)hex-5-in-1-ol  
CLEM (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 1,16$  min;  $\text{MH}^+ 419$

Compuesto intermedio 57: 7-(6-(Azetidín-1-il)hex-1-in-1-il)-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 41 a partir de 6-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5H-

pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)hex-5-inal y azetidina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,17 min;  $MH^+$  460

Compuesto intermedio 58: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

- 5 Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 28 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina y 6-cloropent-1-ino.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,29 min;  $MH^+$  425, 427

Compuesto intermedio 59: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-7-(5-(pirrolidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

- 10 Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 54 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina y pirrolidina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,17 min;  $MH^+$  460

Compuesto intermedio 60: 5-(4-Amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)pent-4-in-1-ol

- 15 Preparado de forma similar al Compuesto intermedio 39 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina y pent-4-in-1-ol.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,05 min;  $MH^+$  393

Compuesto intermedio 61: 5-(4-Amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)pent-4-inal

- 20 Preparado de forma similar al Compuesto intermedio 40 a partir de 5-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)pent-4-in-1-ol.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,08 min;  $MH^+$  391

Compuesto intermedio 62: 7-(5-(Azetidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

- 25 Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 41 a partir de 5-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)pent-4-inal y azetidina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,17 min;  $MH^+$  432

Compuesto intermedio 63: 5-(4-Amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)pent-4-in-1-ol

- 30 Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 55 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina y pent-4-in-1-ol.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,03 min;  $MH^+$  407

Compuesto intermedio 64: 5-(4-Amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)pent-4-inal

- Preparado de forma similar al Compuesto intermedio 40 a partir de 5-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)pent-4-in-1-ol.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,09 min;  $MH^+$  405

- 35 Compuesto intermedio 65: 7-(5-(Azetidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 41 a partir de 5-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)pent-4-inal y azetidina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,14 min;  $MH^+$  446

- 40 Compuesto intermedio 66: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-7-(4-(pirrolidin-1-il)butil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 52 a partir de 4-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)butanal y pirrolidina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,19 min;  $MH^+$  450

- 45 Compuesto intermedio 67: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

- 50 A una suspensión agitada de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (150 mg, 0.365 mmol) y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (86 mg, 0.548 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (0,153 ml, 1.095 mmol) en una carga. La reacción se cerró herméticamente y se calentó en un horno microondas Biotage Initiator (configuración de absorción en normal) a 150 °C durante 30 minutos. La reacción se volvió a cerrar herméticamente y se calentó en un horno microondas Biotage



- Initiator (configuración de absorción en normal) a 170 °C durante 60 minutos. A la reacción se añadió más cantidad de clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (86 mg, 0,548 mmol) y trietilamina (0,153 ml, 1,095 mmol) y la reacción se volvió a cerrar herméticamente y se calentó en un horno microondas Biotage Initiator (configuración de absorción en normal) a 150 °C durante 60 minutos. La reacción se concentró al vacío y se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó y se secó (frita hidrófoba) y se concentró al vacío antes de disolverse en DCM, y se purificó por cromatografía sobre sílice funcionalizada con aminopropilo (11 g) usando un gradiente de acetato de etilo-DCM 0-100% durante 20 minutos.
- El material se eluyó en el frente del disolvente y por eso no se recogió. La corriente de residuos se concentró al vacío para dar el compuesto del título (77 mg).
- 10 CLEM (Sistema A):  $t_{RET}$  = 0,62 min;  $MH^+$  496
- Compuesto intermedio 68: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina
- Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 54 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina y clorhidrato de 4-fluoropiperidina.
- 15 CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,24 min;  $MH^+$  478
- Compuesto intermedio 69: 5-((Benciloxi)metil)-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-2-(2-metoxietil)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina
- Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 37 a partir de 5-((benciloxi)metil)-7-yodo-2-(2-metoxietil)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina y 5-cloropent-1-ino.
- 20 CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,11 min;  $MH^+$  413, 415
- Compuesto intermedio 70: 5-((Benciloxi)metil)-7-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)pent-1-in-1-il)-2-(2-metoxietil)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina
- Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 54 a partir de 5-((benciloxi)metil)-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-2-(2-metoxietil)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina y clorhidrato de 4-fluoropiperidina.
- 25 CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,07 min;  $MH^+$  480
- Compuesto intermedio 71: 1-(5-(4-Amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-7-il)pent-4-in-1-il)piperidin-4-ol
- Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 54 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina y piperidin-4-ol.
- 30 CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,04 min;  $MH^+$  476
- Compuesto intermedio 72: (R)-5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina
- Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 54 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina y clorhidrato de (R)-(-)-3-fluoropirrolidina.
- 35 CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,18 min;  $MH^+$  464
- Compuesto intermedio 73: (S)-5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina
- Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 54 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina y clorhidrato de (S)-(-)-3-fluoropirrolidina.
- 40 CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,18 min;  $MH^+$  464
- Compuesto intermedio 74: (R)-5-((Benciloxi)metil)-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pent-1-in-1-il)-2-(2-metoxietil)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina
- Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 54 a partir de 5-((benciloxi)metil)-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-2-(2-metoxietil)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina y clorhidrato de (R)-(-)-3-fluoropirrolidina.
- 45 CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,02 min;  $MH^+$  466
- Compuesto intermedio 75: (S)-5-((Benciloxi)metil)-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pent-1-in-1-il)-2-(2-metoxietil)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina
- Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 54 a partir de 5-((benciloxi)metil)-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-2-(2-metoxietil)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-4-amina y clorhidrato de (S)-(-)-3-fluoropirrolidina.
- 50 CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,02 min;  $MH^+$  466
- Compuesto intermedio 76: (S)-1-(5-(4-Amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-7-il)pent-4-in-1-

il)pirrolidin-3-ol

Preparado de forma similar al Compuesto intermedio 41 a partir de 5-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)pent-4-inal y (S)-3-pirrolidinol.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,04 min;  $MH^+$  462

5 Compuesto intermedio 77: 1-(5)(4-Amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)pent-4-in-1-il)azetidín-3-ol

Una mezcla de 5-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)pent-4-inal (150 mg, 0,384 mmol), clorhidrato de 3-hidroxiazetidina (84 mg, 0,768 mmol) y trietilamina (0,107 ml, 0,768 mmol) en diclorometano anhidro (DCM) (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se añadieron tamices moleculares a la mezcla de reacción. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (163 mg, 0,768 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se añadió agua. Las fases se separaron, la fase acuosa se neutralizó con una solución acuosa de NaOH 2 M y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento A). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (68 mg).  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 0,99 min;  $MH^+$  448

Compuesto intermedio 78: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(6-clorohex-1-in-il)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 37 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-yodo-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina y 6-clorohex-1-ino. El producto se purificó en dos etapas, primero por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de acetato de etilo-diclorometano 0-50% durante 60 min., seguido de purificación en un cartucho de aminopropilo (NH<sub>2</sub>) (110 g) usando un gradiente de acetato de etilo-ciclohexano 0-100% durante 40 min.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,29 min;  $MH^+$  425, 427

25 Compuesto intermedio 79: 5-((Benciloxi)metil)-7-(6-clorohex-1-in-1-il)-2-(2-metoxietil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 37 a partir de 5-((benciloxi)metil)-7-yodo-2-(2-metoxietil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina y 6-clorohex-1-ino.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,14 min;  $MH^+$  427, 429

30 Compuesto intermedio 80: 7-(6-(Azepan-1-il)hex-1-in-1-il)-5-((benciloxi)metil)-2-(2-metoxietil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 54 a partir de 5-((benciloxi)metil)-7-(6-clorohex-1-in-1-il)-2-(2-metoxietil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina y azepano pero con calentamiento a 80 °C durante 72 horas y purificación con sílice usando un gradiente de metanol-DCM 0-25% durante 40 min.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,10 min;  $MH^+$  490

35 Compuesto intermedio 81: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(6-(4-fluoropiperidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina.

A una suspensión de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(6-clorohex-1-in-1-il)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (435 mg, 1,024 mmol) y clorhidrato de 4-fluoropiperidina (367 mg, 2,63 mmol) en acetonitrilo (7 ml) se añadió trietilamina (0,856 ml, 6,14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 88 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para dar un sólido de color pardo que se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo. Este producto en bruto se purificó por cromatografía secuencial con un cartucho de aminopropilo (NH<sub>2</sub>) usando en primer lugar un gradiente de acetato de etilo-ciclohexano 0-50% y a continuación un gradiente de terc-butil metil éter (TBME)-ciclohexano 0-100% y finalmente un gradiente de metanol-diclorometano 0-10%. La purificación final por MDAP (Procedimiento B) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (50 mg).  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,24 min;  $MH^+$  492

50 Compuesto intermedio 82: (R)-5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 54 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(6-clorohex-1-in-1-il)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina y clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina pero calentamiento a 60 °C durante 88 horas y purificación sobre un cartucho de aminopropilo (NH<sub>2</sub>) usando un gradiente de acetato de etilo-ciclohexano 0-50%.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET}$  = 1,20 min;  $MH^+$  478

Compuesto intermedio 83: (S)-5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 82 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(6-clorohex-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina y clorhidrato de (S)(+)-3-fluoropirrolidina

5 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,20$  min;  $MH^+$  478

Compuesto intermedio 84: (S)-5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(2-metilpirrolidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

10 A una solución agitada de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0,487 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió trietilamina (0,204 ml, 1,460 mmol) y (S)-2-metil-pirrolidina (0,149 ml, 1,460 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 72 h cuando se añadió más cantidad de (S)-2-metilpirrolidina (0,05 ml, 0,49 mmol) y trietilamina (0,068 ml, 0,49 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó y se secó (frita hidrófoba) antes de concentrar al vacío para dar un aceite de color rojo. Este material se disolvió en diclorometano y se purificó en un cartucho de sílice funcionalizado con aminopropilo (11 g) usando un gradiente de acetato de etilo-ciclohexano 0-50% durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que solidificó (142 mg).

15 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,15$  min;  $MH^+$  460

Compuesto intermedio 85: (R)-5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(2-metilpirrolidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

20 Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 84 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina y (R)-2-metilpirrolidina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,12$  min;  $MH^+$  460

Compuesto intermedio 86: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(3-metilazetidín-1-il)pent-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

25 A una suspensión agitada de 5-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)pent-4-inal (90 mg, 0,230 mmol) y tamices moleculares 4 A en DCM anhidro (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de clorhidrato de 3-metilazetidina (28 mg, 0,260 mmol) y trietilamina (0,04 ml, 0,287 mmol) en DCM anhidro (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 min antes de añadir triacetoxiborohidruro sódico (98 mg, 0,461 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml), se secó (frita hidrófoba) y se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo. Este material se disolvió en diclorometano y se purificó en un cartucho de sílice funcionalizado con aminopropilo (11 g) usando un gradiente de acetato de etilo-ciclohexano 0-100% durante 30 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (33 mg).

35 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,19$  min;  $MH^+$  446

Compuesto intermedio 87: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(3-fluoroazetidín-1-il)pent-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

40 Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 86 a partir de 5-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)pent-4-inal y clorhidrato de 3-fluoroazetidina

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,12$  min;  $MH^+$  450

Compuesto intermedio 88: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-7-(6-(pirrolidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

45 A una solución agitada de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(6-clorohex-1-in-1-il)-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (160 mg, 0,364 mmol) y trietilamina (0,152 ml, 1,093 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió pirrolidina (0,090 ml, 1,093 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 18 h cuando se añadió más cantidad de pirrolidina (0,045 ml, 0,547 mmol) y trietilamina (0,075 ml, 0,539 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h más. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío a 60 °C y el residuo se repartió entre DCM (25 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 25 ml). La combinación de fases orgánicas se secó a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar un sólido de color naranja parduzco. Este material se cargó en diclorometano y se purificó en un cartucho de aminopropilo (NH<sub>2</sub>) (10 g) usando un gradiente de acetato de etilo-DCM 0-50% durante 40 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo pálido (157 mg).

50 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,18$  min;  $MH^+$  474

Compuesto intermedio 89: 5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)pent-1-in-1-il)-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

55

5 A una solución agitada de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-6-metil-5H-pirrolol[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (140 mg, 0,329 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió trietilamina (0,276 ml, 1,977 mmol) y clorhidrato de 4-fluoropiperidina (138 mg, 0,988 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 18 h cuando se añadió más cantidad de clorhidrato de 4-fluoropiperidina (50 mg, 0,36 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmol) y el calentamiento a 60 °C continuó durante 20 h. Se añadió más cantidad de trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó y se secó (frita hidrófoba) antes de concentrar al vacío para dar un aceite de color rojo. Este material se disolvió en diclorometano y se purificó en un cartucho de sílice funcionalizado con aminopropilo (11 g) usando un gradiente de acetato de etilo-ciclohexano 0-100% durante 30 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (85 mg).

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,24$  min;  $MH^+ 492$

Compuesto intermedio 90: (S)-5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il))pent-1-in-1-il)-6-metil-5H-pirrolol[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

15 A una solución agitada de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-6-metil-5H-pirrolol[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (334 mg, 0,786 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió trietilamina (0,657 ml, 4,72 mmol) y clorhidrato de (S)-3-fluoropirrolidina (296 mg, 2,358 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 52 h y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM (40 ml) y agua (40 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (50 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, la combinación se secó (frita hidrófoba) y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo (534 mg). Este producto en bruto se disolvió en diclorometano y se cargó sobre un cartucho de aminopropilo (NH<sub>2</sub>) (50 g) y se eluyó un gradiente de acetato de etilo-ciclohexano 0-100% durante 60 min. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (265,7 mg).

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,19$  min;  $MH^+ 478$

25 Compuesto intermedio 91: (R)-5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il))pent-1-in-1-il)-6-metil-5H-pirrolol[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 89 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-6-metil-5H-pirrolol[3,2-*d*]pirimidin-4-amina y clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,20$  min;  $MH^+ 478$

30 Compuesto intermedio 92: 5-((Benciloxil)metil)-2-butil-7-(5-(3-fluoroazetidín-1-il))pent-1-in-1-il)-6-metil-5H-pirrolol[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 86 a partir de 5-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5H-pirrolol[3,2-*d*]pirimidin-7-il)pent-4-inal y clorhidrato de 3-fluoroazetidina

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,16$  min;  $MH^+ 464$

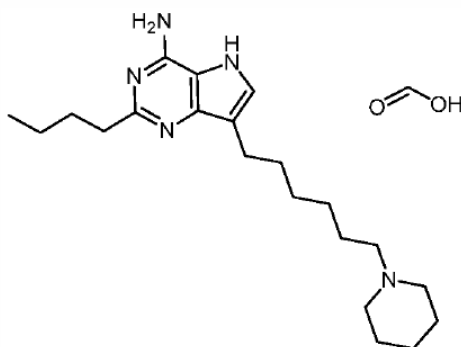
35 Compuesto intermedio 93: 5-((Benciloxi)metil)-2-(2-metoxietil)-7-(5-(pirrolidin-1-il))pentil)-5H-pirrolol[3,2-*d*]pirimidin-4-amina

Preparada de forma similar al Compuesto intermedio 89 a partir de 5-((benciloxi)metil)-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-2-(2-metoxietil)-5H-pirrolol[3,2-*d*]pirimidin-4-amina y pirrolidina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,01$  min;  $MH^+ 448$

40 Preparación de ejemplos

**Ejemplo 1:** Formiato de 2-butil-7-(6-(piperidin-1-il)hexil)-5H-pirrolol[3,2-*d*]pirimidin-4-amina



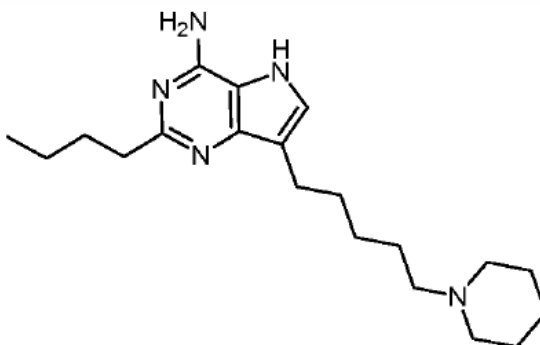
Procedimiento A

Una solución de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(6-(piperidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (157 mg, 0,331 mmol) en etanol (15 ml) se pasó a través del H-cube (configuración: 20 °C, hidrógeno completo, caudal 1 ml/min y paladio al 10% sobre carbono CatCart30 como catalizador). Se introdujo un nuevo cartucho de paladio al 10% sobre carbono CatCart30 en el H-cube y la solución se hizo pasar de nuevo a través del H-cube (configuración: 40 °C, hidrógeno completo, caudal 1 ml/min). El procedimiento se repitió dos veces más usando un cartucho nuevo e idéntica configuración en cada ocasión. La solución se evaporó al vacío para producir un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en DMSO (7 x 1 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento A). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (66 mg). CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,50$  min;  $MH^+ 358$

#### 10 Procedimiento B

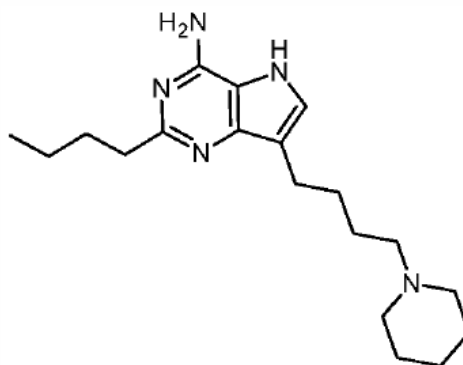
Una mezcla de 2-butil-7-(6-(piperidin-1-il)hexil)-5-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,103 mmol), etilendiamina (11  $\mu$ l, 0.163 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano (310  $\mu$ l, 0,310 mmol) se calentó a 70 °C durante 3,5 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento A). El disolvente se secó en una corriente de nitrógeno en el aparato de purga Radleys para dar el compuesto del título (23 mg). CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,03$  min;  $MH^+ 358$

#### **Ejemplo 2:** 2-Butil-7-(5-(piperidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina



5-((Benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(piperidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (70 mg, 0,152 mmol) en etanol (20 ml) se filtró y se hizo pasar a través del H-cube (configuración: 20 °C, hidrógeno completo, caudal 1 ml/min y paladio al 10% sobre carbono CatCart30 como catalizador). Se introdujo un nuevo cartucho de paladio al 10% sobre carbono CatCart30 en el H-cube y la solución se hizo pasar de nuevo a través del H-cube (configuración: 45 °C, hidrógeno completo, caudal 1 ml/min). El procedimiento se repitió usando un nuevo CatCart cada vez; a continuación, la solución se evaporó al vacío para producir un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento A). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,8 mg). CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,94$  min;  $MH^+ 344$

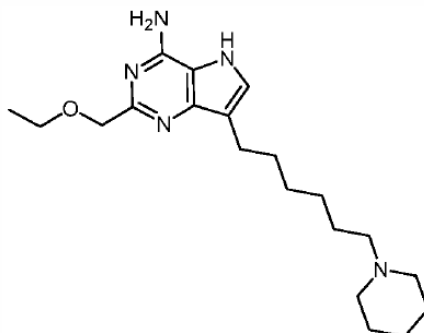
#### **Ejemplo 3:** 2-Butil-7-(4-(piperidin-1-il)butil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina



Una solución de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(4-(piperidin-1-il)but-1-in-1-il)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (95 mg, 0,213 mmol) en etanol (20 ml) se pasó a través del H-cube (configuración: 20 °C, hidrógeno completo, caudal 1 ml/min y paladio al 10% sobre carbono CatCart30 como catalizador). Se introdujo un nuevo cartucho de paladio al 10% sobre carbono CatCart30 en el H-cube y la solución se hizo pasar de nuevo a través del H-cube (configuración: 45 °C, hidrógeno completo, caudal 1 ml/min). El procedimiento se repitió dos veces más usando un cartucho CatCart

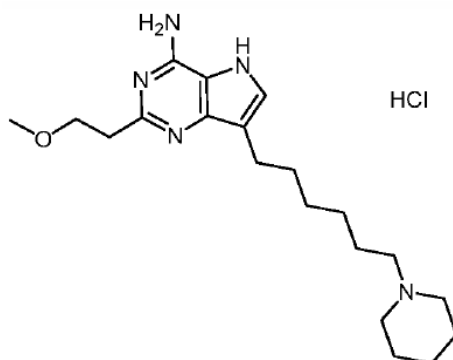
nuevo cada vez. La solución se evaporó al vacío para producir un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento B). La fracción adecuada se evaporó al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,43 mg).  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,90$  min;  $MH^+ 330$

5 **Ejemplo 4:** 2-(Etoximetil)-7-(6-(piperidin-1-il)hexil)-5H-pirrololo[3,2-d]pirimidin-4-amina



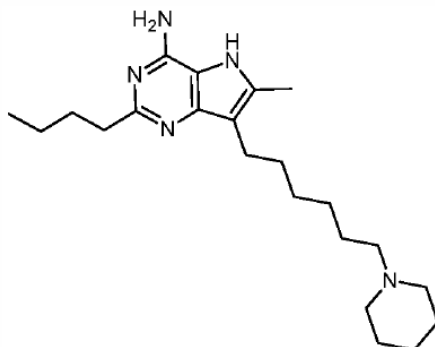
10 Una solución de 5-((benciloxi)metil)-2-(etoximetil)-7-(6-(piperidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5H-pirrololo[3,2-d]pirimidin-4-amina (0,296 ml, 0,296 mmol) en metanol (15 ml) se pasó a través del H-cube (configuración: 45 °C, hidrógeno completo, caudal 1 ml/min y paladio al 10% sobre carbono CatCart30 como catalizador). La solución se hizo pasar de nuevo a través del H-cube (misma configuración) y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMSO/MeOH 50:50 (2 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento B). Las fracciones que contenían producto se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (41 mg).  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,87$  min;  $MH^+ 360$

**Ejemplo 5:** Clorhidrato de 2-(2-metoxietil)-7-(6-(piperidin-1-il)hexil)-5H-pirrololo[3,2-d]pirimidin-4-amina



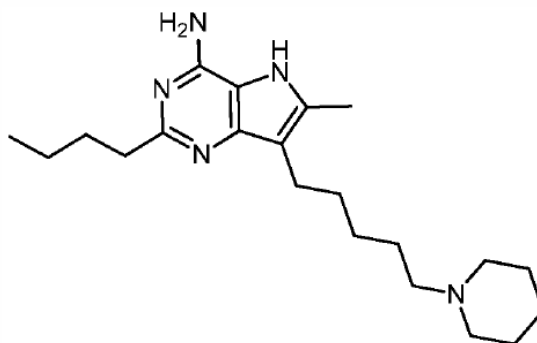
15 Una solución de 5-((benciloxi)metil)-2-(2-metoxietil)-7-(6-(piperidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5H-pirrololo[3,2-d]pirimidin-4-amina (95.5 mg, 0,201 mmol) en metanol (15 ml) se hidrogenó usando el H-Cube (configuración: 60 °C, H<sub>2</sub> completo, 1 ml/min caudal) y Pd al 10%/C CatCart 30 como catalizador. El metanol se retiró al vacío para dar un sólido de color blanco. La muestra se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento A). El disolvente se secó en una corriente de nitrógeno en el aparato de purga Radleys para dar la sal de formiato (31 mg). Se añadió HCl 4 M en dioxano y el producto se secó en una corriente de nitrógeno en el aparato de purga Radleys para dar el compuesto del título (34 mg).  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,84$  min;  $MH^+ 360$

**Ejemplo 6:** 2-Butil-6-metil-7-(6-(piperidin-1-il)hexil)-5H-pirrololo[3,2-d]pirimidin-4-amina



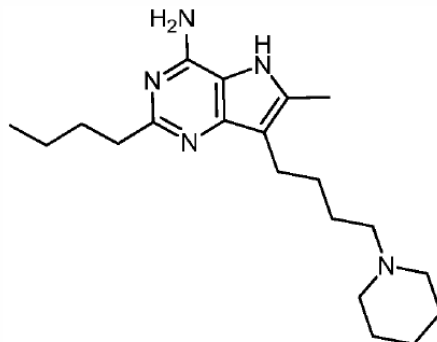
- 5 Una solución de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-7-(6-(piperidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina (0,275 ml, 0,275 mmol) en metanol (15 ml) se pasó a través del H-cube (configuración: 40 °C, hidrógeno completo, caudal 1 ml/min y paladio al 10% sobre carbono CatCart30 como catalizador). La solución se hizo pasar de nuevo a través del H-cube (misma configuración) y después se evaporó al vacío para producir a un aceite de color marrón pálido (35 mg). El compuesto se disolvió en 1 ml de DMSO/MeOH 50:50 y el producto en bruto se purificó por MDAP (Procedimiento B). Las fracciones que contenían producto se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 mg).  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,08$  min;  $MH^+ 372$

10 **Ejemplo 7:** 2-Butil-6-metil-7-(5-(piperidin-1-il)pentil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina



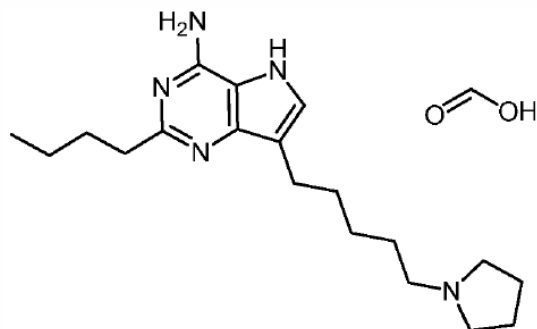
Preparado de manera similar al Ejemplo 3 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-7-(5-(piperidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,02$  min;  $MH^+ 358$

15 **Ejemplo 8:** 2-Butil-6-metil-7-(4-(piperidin-1-il)butil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina



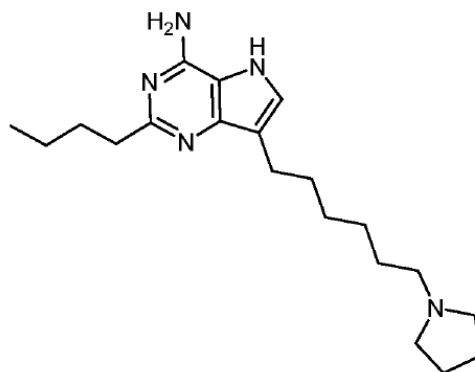
Preparado de manera similar al Ejemplo 4 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-7-(4-(piperidin-1-il)but-1-in-1-il)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,98$  min;  $MH^+ 344$

20 **Ejemplo 9:** Formiato de 2-butil-7-(5-(pirrolidin-1-il)pentil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina



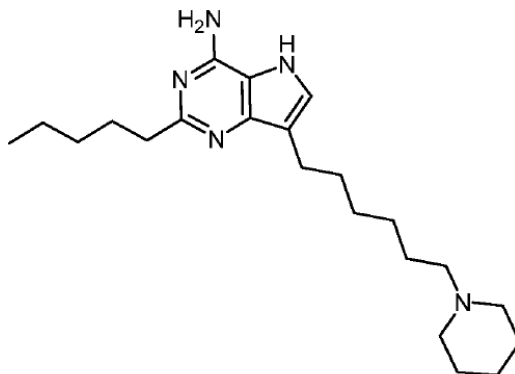
5 Una solución de 5-((benziloxi)metil)-2-butil-7-(5-(pirrolidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina (90 mg, 0.202 mmol) en etanol (10 ml) se hidrogenó usando el H-cube (configuración: 60 °C, H<sub>2</sub> completo, 1 ml/min caudal) y Pd al 10%/C CatCart 30 como catalizador. La mezcla de reacción se pasó a través del H-cube de nuevo usando condiciones idénticas. La reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 1 ml y se purificó por MDAP (Procedimiento A). El disolvente se secó en una corriente de nitrógeno en el aparato de purga Radleys para dar el compuesto del título en forma de una goma de color blanco (16 mg). CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,44$  min;  $MH^+ 330$

**Ejemplo 10:** 2-Butil-7-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina



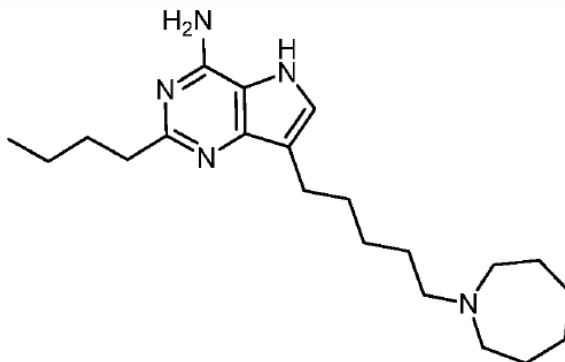
10 Una solución de 5-((benziloxi)metil)-2-butil-7-(6-(pirrolidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina (55 mg, 0,120 mmol) en etanol (4,5 ml) y ácido acético (0,5 ml) se hidrogenó usando el H-cube (configuración: 60 °C, H<sub>2</sub> completo, 1 ml/min caudal) y Pd al 10%/C CatCart 30 como catalizador. La mezcla de reacción se concentró al vacío a 60 °C para dar un aceite incoloro (45 mg). La muestra se disolvió en DMF:DMSO 1:1 (1 ml) y se purificó por MDAP (Procedimiento B). La mayoría del disolvente se evaporó al vacío a 60 °C y el resto se retiró en un aparato de purga Radleys a 50 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg). CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,93$  min;  $MH^+ 342$

**Ejemplo 11:** 2-Pentil-7-(6-(piperidin-1-il)hexil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina



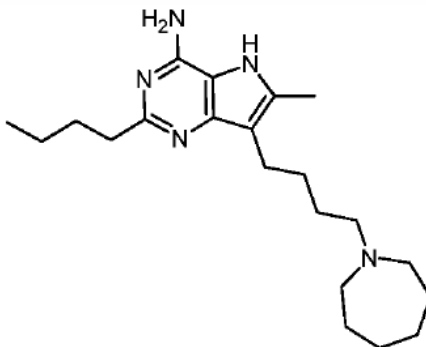
20 Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de 5-((benziloxi)metil)-2-pentil-7-(6-(piperidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina. CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,17$  min;  $MH^+ 372$



**Ejemplo 12:** 7-(5-(Azepan-1-il)pentil)-2-butil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

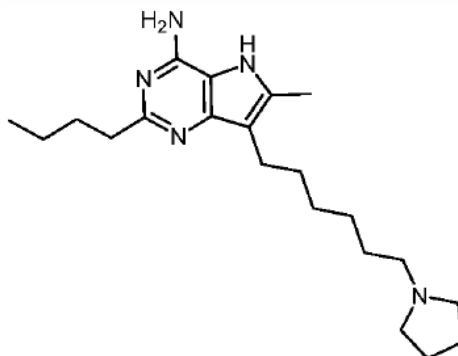
Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de 7-(5-(azepan-1-il)pent-1-in-1-il)-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina.

5 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,89$  min;  $MH^+$  358

**Ejemplo 13:** 7-(4-(Azepan-1-il)butil)-2-butil-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de 7-(4-(azepan-1-il)butil)-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina.

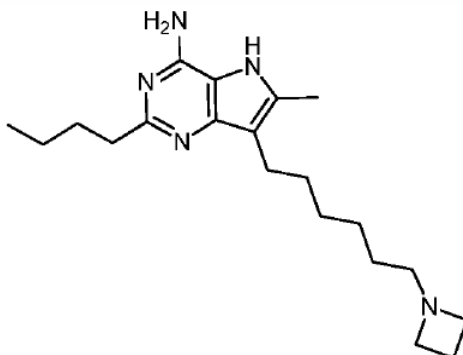
10 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,93$  min;  $MH^+$  358

**Ejemplo 14:** 2-Butil-6-metil-7-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-7-(6-(pirrolidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina.

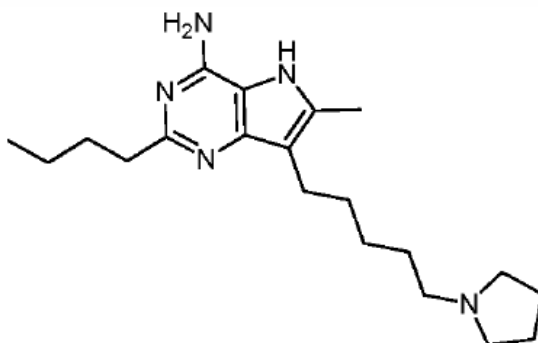
15 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,94$  min;  $MH^+$  358

**Ejemplo 15:** 7-(6-(Azetidín-1-il)hexil)-2-butil-6-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina



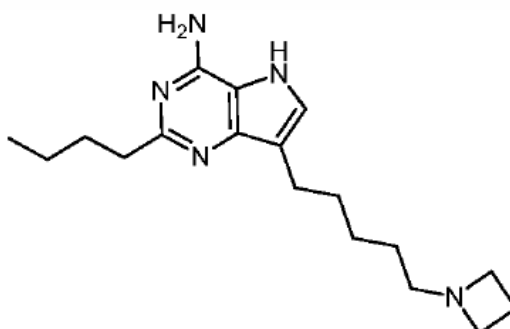
Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de 7-(6-(azetidin-1-yl)hex-1-in-1-il)-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,96$  min;  $MH^+$  342

5 **Ejemplo 16:** 2-Butil-6-metil-7-(5-(pirrolidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina



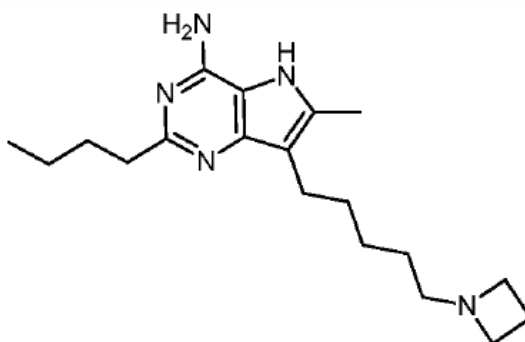
Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-7-(5-(pirrolidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,89$  min;  $MH^+$  344

10 **Ejemplo 17:** 7-(5-(Azetidin-1-il)pentil)-2-butil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina



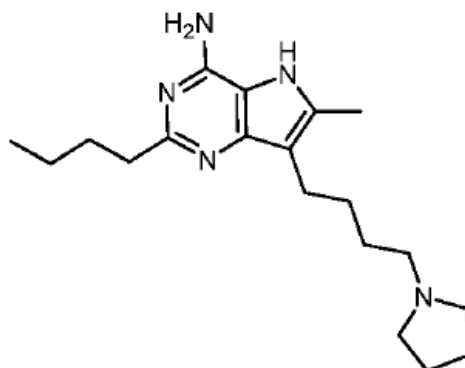
Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de 7-(5-(azetidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,89$  min;  $MH^+$  316

15 **Ejemplo 18:** 7-(5-(Azetidin-1-il)pentil)-2-butil-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina



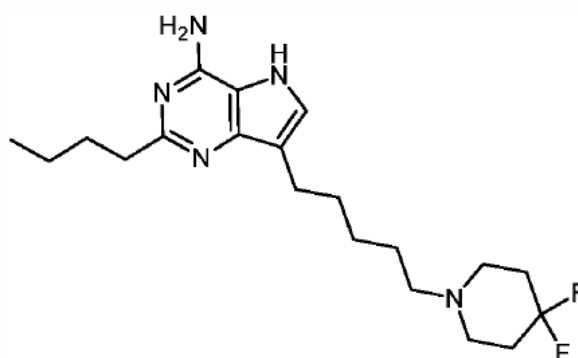
Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de 7-(5-(azetidín-1-il)pent-1-in-1-il)-5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,82$  min;  $MH^+ 330$

5 **Ejemplo 19:** 2-Butil-6-metil-7-(4-(pirrolidin-1-il)butil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina



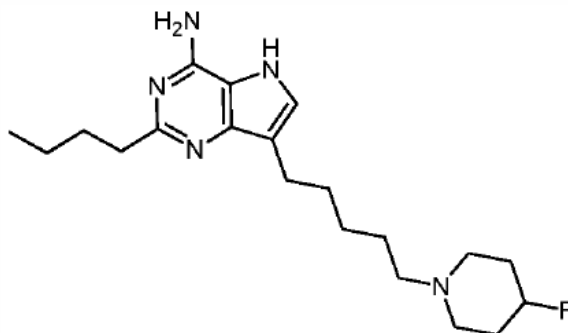
Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-7-(4-(pirrolidin-1-il)butil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,00$  min;  $MH^+ 330$

10 **Ejemplo 20:** 2-Butil-7-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina



Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,06$  min;  $MH^+ 380$

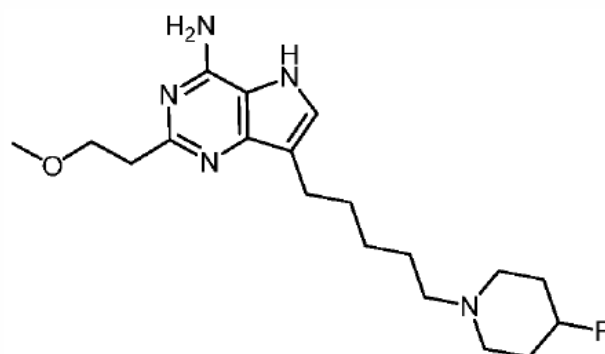
15 **Ejemplo 21:** 2-Butil-7-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina



Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,00$  min;  $MH^+$  362

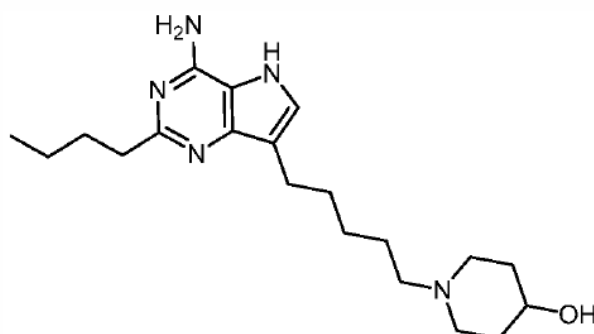
5 **Ejemplo 22:** 7-(5-(4-Fluoropiperidin-1-il)pentil)-2-(2-metoxietil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina



Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de 5-((benciloxi)metil)-7-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)pent-1-in-1-il)-2-(2-metoxietil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,81$  min;  $MH^+$  364

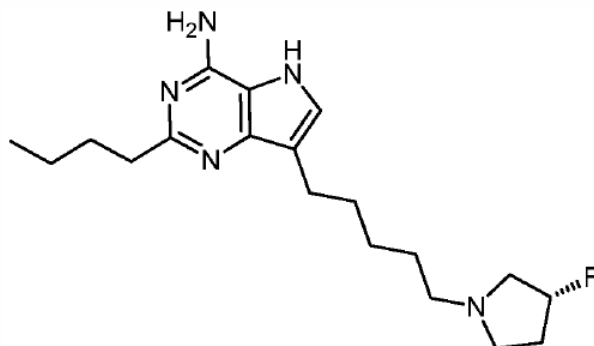
10 **Ejemplo 23:** 1-(5-(4-Amino-2-butil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)pentil)piperidin-4-ol



Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de 1-(5-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)pent-4-in-1-il)piperidin-4-ol.

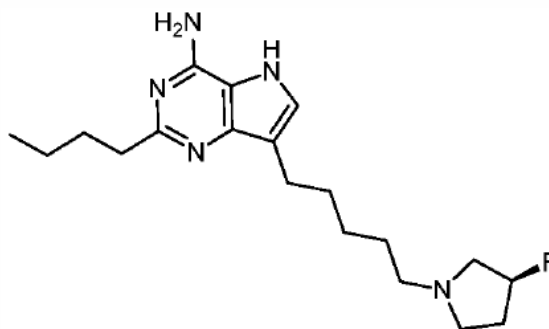
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,75$  min;  $MH^+$  360

15 **Ejemplo 24:** (R)-2-Butil-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina



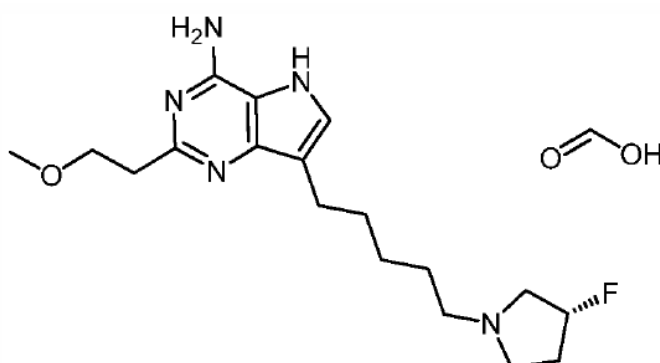
Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de (*R*)-5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,93$  min;  $MH^+ 348$

5 **Ejemplo 25:** (*S*)-2-Butil-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina



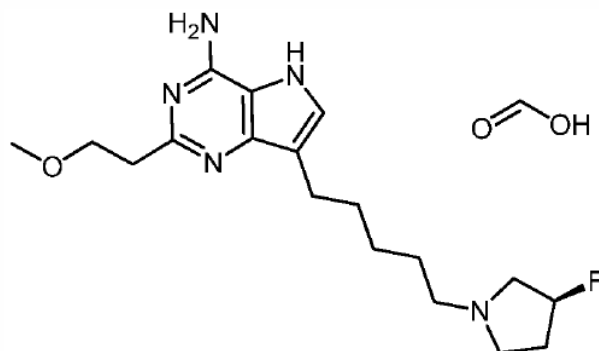
Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de (*S*)-5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,93$  min;  $MH^+ 348$

10 **Ejemplo 26:** (*R*)-7-(5-(3-Fluoropirrolidin-1-il)pentil)-2-(2-metoxietil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina formiato



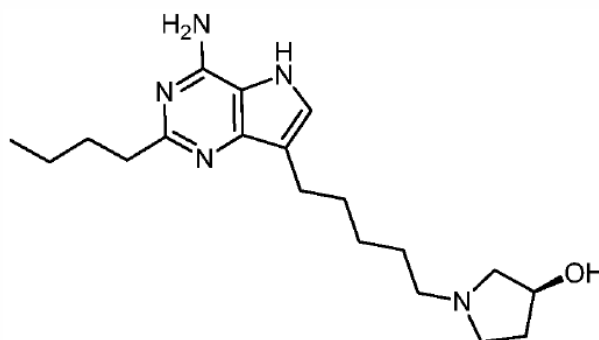
Una solución de (*R*)-5-((benciloxi)metil)-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pent-1-in-1-il)-2-(2-metoxietil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina en bruto (278 mg, 0,597 mmol) en etanol (25 ml) y ácido acético (2,5 ml) se hidrogenó usando el H-cube (configuración: 60 °C, H<sub>2</sub> completo, 1 ml/min caudal) y Pd al 10%/C CatCart 30 como catalizador. El material se volvió a tratar 3 veces a través del H-cube. El material en bruto se disolvió en DMSO / MeOH (3 ml) y una muestra (1 ml) se purificó por MDAP (Procedimiento A). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (31,3 mg).  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,75$  min;  $MH^+ 350$

20 **Ejemplo 27:** (*S*)-7-(5-(3-Fluoropirrolidin-1-il)pentil)-2-(2-metoxietil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina formiato



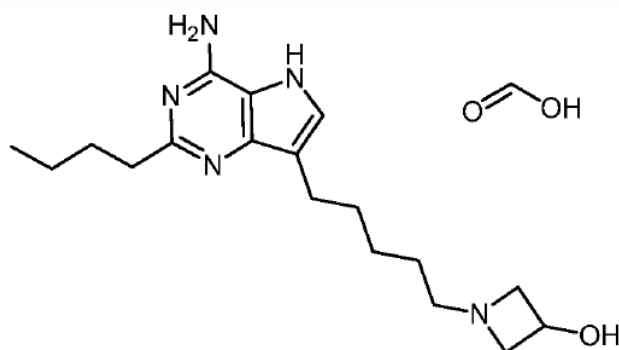
Preparado de manera similar al Ejemplo 26 a partir de (S)-5-((benciloxi)metil)-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pent-1-in-1-il)-2-(2-metoxietil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,73$  min;  $MH^+$  350

5 **Ejemplo 28:** (S)-1-(5-(4-Amino-2-butil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)pentil)pirrolidin-3-ol



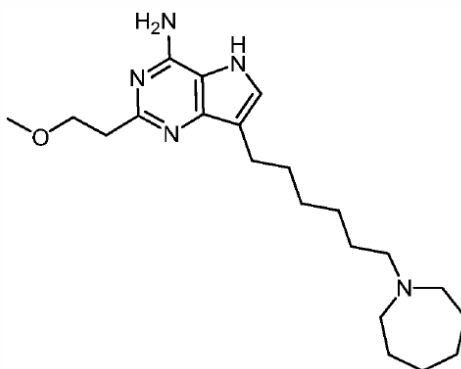
Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de (S)-1-(5-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)pent-4-in-1-il)pirrolidin-3-ol.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,77$  min;  $MH^+$  348

10 **Ejemplo 29:** 1-(5-(4-Amino-2-butil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)pentil)azetidín-3-ol formiato



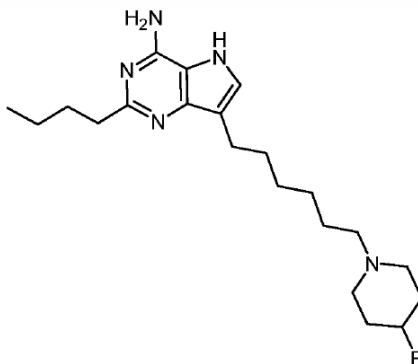
Preparado de manera similar al Ejemplo 27 a partir de 1-(5-(4-amino-5-((benciloxi)metil)-2-butil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)pent-4-in-1-il)azetidín-3-ol.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,73$  min;  $MH^+$  332

15 **Ejemplo 30:** 7-(6-(Azepan-1-il)hexil)-2-(2-metoxietil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina



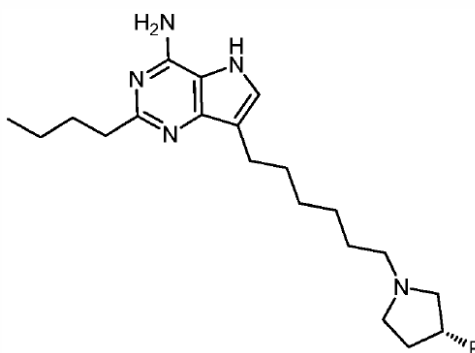
Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de 7-(6-(azepan-1-yl)hex-1-yn-1-yl)-5-((benziloxi)metil)-2-(2-metoxietil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,82$  min;  $MH^+$  374

5 **Ejemplo 31:** 2-Butil-7-(6-(4-fluoropiperidin-1-yl)hexil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina



Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de 5-((benziloxi)metil)-2-butil-7-(6-(4-fluoropiperidin-1-yl)hex-1-yn-1-yl)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,00$  min;  $MH^+$  376

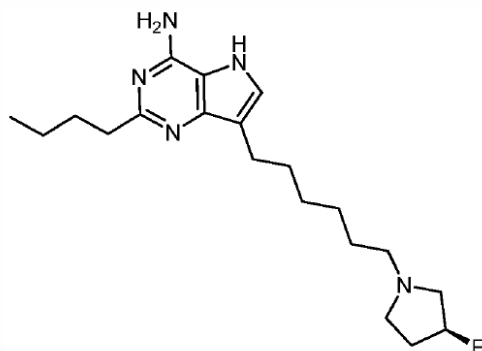
10 **Ejemplo 32:** (R)-2-Butil-7-(6-(3-fluoropirrolidin-1-yl)hexil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina



Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de (R)-5-((benziloxi)metil)-2-butil-7-(6-(3-fluoropirrolidin-1-yl)hex-1-yn-1-yl)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina pero usando cartuchos de Pd al 5%/C CatCart 30 y repitiendo el procedimiento dos veces más mediante el H-cube.

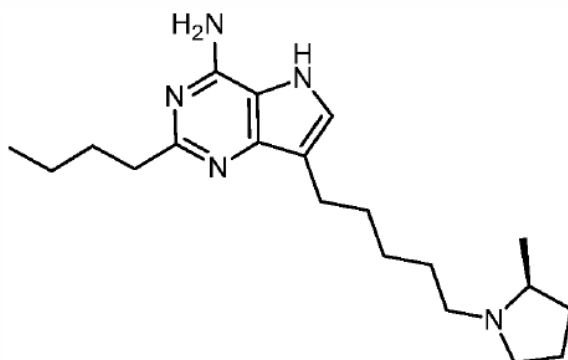
15 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,96$  min;  $MH^+$  362

**Ejemplo 33:** (S)-2-Butil-7-(6-(3-fluoropirrolidin-1-yl)hexil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina



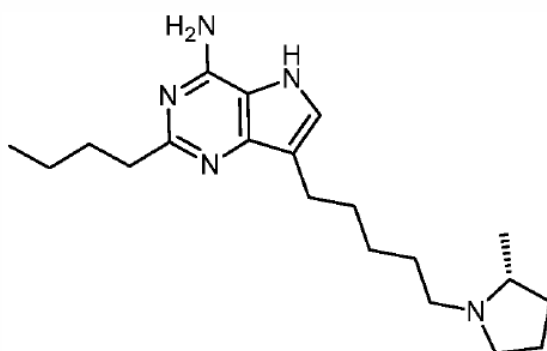
Preparado de manera similar al Ejemplo 32 a partir de (S)-5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,95$  min;  $MH^+$  362

5 **Ejemplo 34:** (S)-2-Butil-7-(5-(2-metilpirrolidin-1-il)pentil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina



Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de (S)-5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(2-metilpirrolidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina.  
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,86$  min;  $MH^+$  344

10 **Ejemplo 35:** (R)-2-Butil-7-(5-(2-metilpirrolidin-1-il)pentil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina

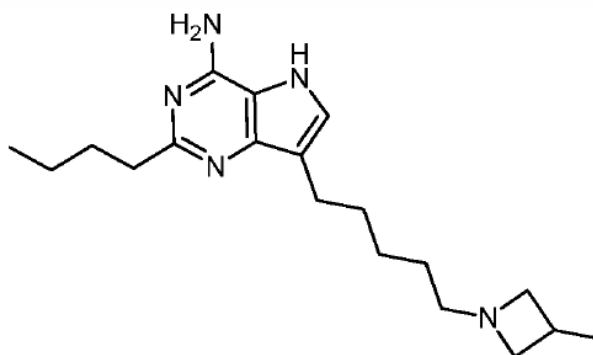


Preparado de manera similar al Ejemplo 34 a partir de (R)-5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(2-metilpirrolidin-1-il)pent-1-in-1-il)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina pero pasando dos veces a través del H-cube usando el mismo cartucho de Pd al 10%/C CatCart 30.

15 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,85$  min;  $MH^+$  344

**Ejemplo 36:** 2-Butil-7-(5-(3-metilazetidín-1-il)pentil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina

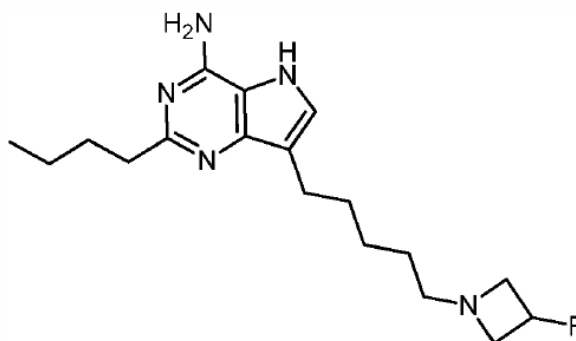




Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(3-metilazetidín-1-il)pent-1-in-1-il)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4-amina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,90$  min;  $MH^+ 330$

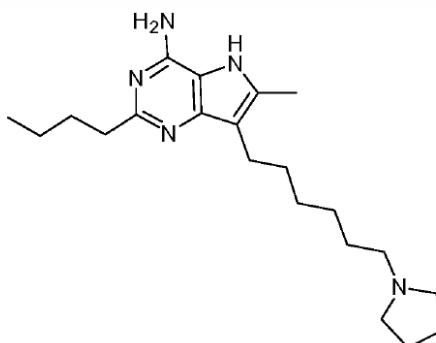
5 **Ejemplo 37:** 2-Butil-7-(5-(3-fluoroazetidín-1-il)pentil)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4-amina



Preparado de manera similar al Ejemplo 35 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(3-fluoroazetidín-1-il)pent-1-in-1-il)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4-amina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,89$  min;  $MH^+ 334$

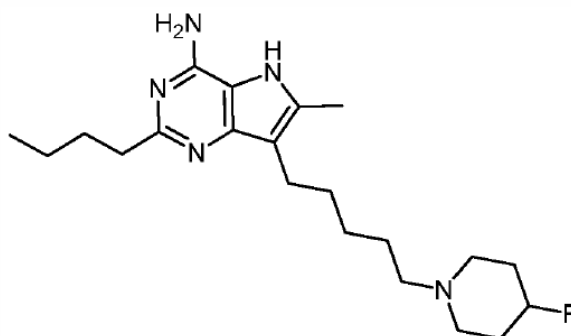
10 **Ejemplo 38:** 2-Butil-6-metil-7-(6-(pirrolidín-1-il)hexil)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4-amina



Preparado de manera similar al Ejemplo 35 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-6-metil-7-(6-(pirrolidín-1-il)hex-1-in-1-il)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4-amina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,94$  min;  $MH^+ 358$

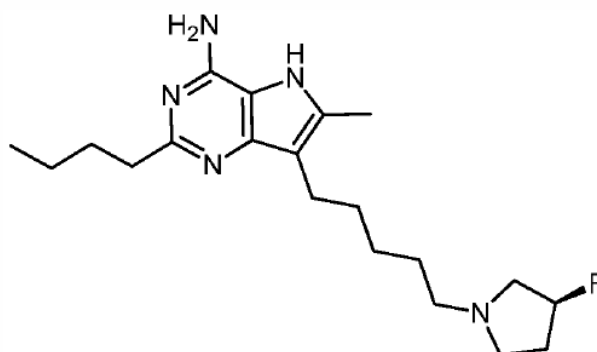
15 **Ejemplo 39:** 2-Butil-7-(5-(4-fluoropiperidín-1-il)pentil)-6-metil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4-amina



Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)pent-1-in-1-il)-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina pero, en este caso, el producto obtenido del MDAP se disolvió en DCM (10 ml) y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (10 ml). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo:cloroformo 1:1 (3 x 10 ml). La combinación de extractos orgánicos se secó (frita hidrófoba) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (19 mg).

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 1,01$  min;  $MH^+ 376$

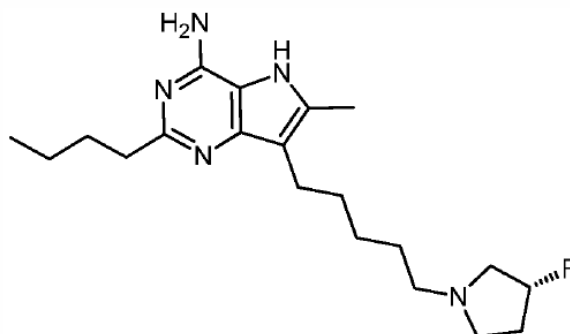
**Ejemplo 40:** (*S*)-2-Butil-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina



(*S*)-5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pent-1-in-1-il)-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (265,7 mg, 0,556 mmol) se disolvió en metanol (30 ml) y ácido acético (3 ml) y se hidrogenó usando el H-cube (configuración: 60 °C, hidrógeno completo, 1 ml/min caudal) y Pd al 10%/C CatCart 30 como catalizador. La mezcla se hizo pasar por el H-cube por segunda vez y, a continuación, el metanol se evaporó y el material en bruto se purificó por MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite transparente (116 mg).

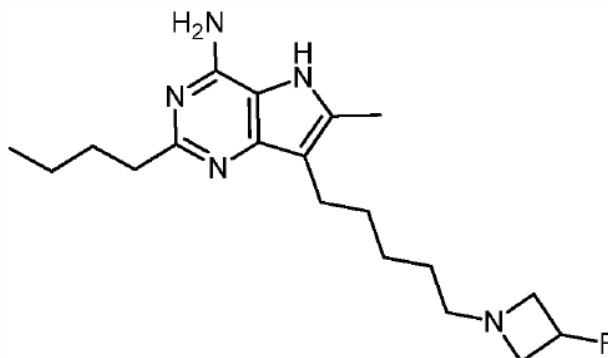
CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,92$  min;  $MH^+ 362$

**Ejemplo 41:** (*R*)-2-Butil-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina



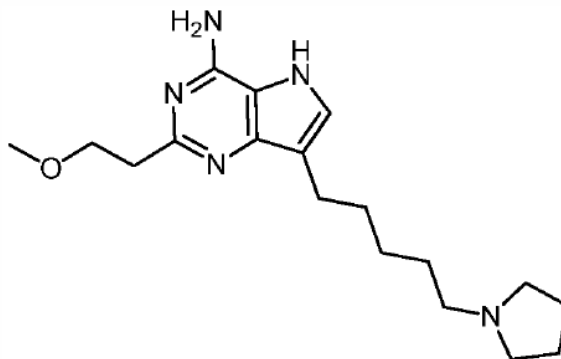
Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de (*R*)-5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pent-1-in-1-il)-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina.

CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,96$  min;  $MH^+ 362$

**Ejemplo 42:** 2-Butil-7-(5-(3-fluoroazetidín-1-il)pentil)-6-metil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4-amina

Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-butil-7-(5-(3-fluoroazetidín-1-il)pent-1-in-1-il)-6-metil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4-amina.

5 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,91$  min;  $MH^+ 348$

**Ejemplo 43:** 2-(2-Metoxietil)-7-(5-(pirrolidín-1-il)pentil)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4-amina

Preparado de manera similar al Ejemplo 10 a partir de 5-((benciloxi)metil)-2-(2-metoxietil)-7-(5-(pirrolidín-1-il)pentil)-5H-pirroló[3,2-d]pirimidín-4-amina.

10 CLEM (Sistema B):  $t_{RET} = 0,70$  min;  $MH^+ 332$

Evaluación biológica

Los compuestos de la invención se sometieron a ensayo para determinar su actividad biológica *in vitro* de acuerdo con el siguiente ensayo.

Ensayo para inducir Interferón- $\alpha$  y TNF- $\alpha$  usando sangre completa humana reciente (SC)15 Preparación de compuestos

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

Incubación y ensayos de Interferón- $\alpha$  y TNF- $\alpha$ 

Se recogieron muestras de sangre de tres donantes humanos en heparina sódica (10 U/ ml). 150  $\mu$ l de sangre completa se dispensaron a las Col 1 a 11 de placas de ensayo que contenían 1,5  $\mu$ l de compuesto de ensayo o patrón en DMSO. Las placas se introdujeron en una incubadora durante la noche (37 °C, 95% de aire, CO<sub>2</sub> al 5%). Tras la incubación nocturna, las placas se retiraron de la incubadora y se mezclaron en un agitador orbital durante aproximadamente 1 minuto. 100  $\mu$ l de solución salina al 0,9% se añadieron a cada pocillo, y las placas se volvieron a mezclar en 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 Biomek FX y se analizó para determinar IFN- $\alpha$  y TNF- $\alpha$  usando la plataforma de ensayo mediante electroluminiscencia MSD (Mesoscale Discovery). El ensayo para IFN- $\alpha$  se realizó de manera similar a lo anteriormente descrito. El ensayo para TNF- $\alpha$  se realizó según las instrucciones del kit (n.º de

Cat. K111BHB).

5 La liberación de citoquinas se expresó como un porcentaje del resiquimod control 2  $\mu\text{M}$  (columna 11). Este porcentaje se representó gráficamente frente a la concentración de compuesto y se determinó el valor de  $\text{pCE}_{50}$  para la respuesta determinado mediante ajuste de la curva por mínimos cuadrados no lineal. Para las respuestas de IFN- $\alpha$ , se seleccionó de forma general un modelo logístico de 4 parámetros. Para las respuestas de TNF- $\alpha$ , donde se obtuvo una respuesta máxima evidente (es decir, se observó una meseta bien definida en la respuesta); se usó de forma general en consecuencia un modelo de 4 parámetros. Si la asíntota superior de la curva no está bien definida, entonces el ajuste de la curva se restringió de forma general a una respuesta máxima del 100% (es decir, a la respuesta del resiquimod 2  $\mu\text{M}$ ) o a la respuesta de la mayor concentración sometida a ensayo, si esta fuera mayor que la respuesta del resiquimod. Algunas curvas mostraron forma de campana para una o ambas citoquinas, y los datos de la citoquina de la pendiente descendente de la respuesta en forma de campana (es decir, concentraciones por encima de las que producen la respuesta máxima) quedaron excluidas, por lo general, del ajuste, normalmente con la excepción de la concentración inmediatamente por encima de la respuesta punta. El ajuste de la curva se concentró, por tanto, en la pendiente ascendente de la curva de respuestas a las dosis.

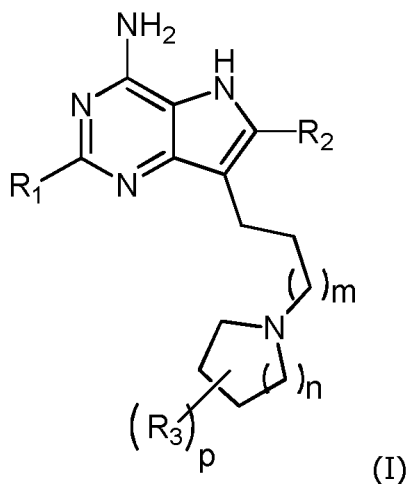
#### 15 Resultados

Los Ejemplos 1 a 43 tuvieron un valor promedio de  $\text{pCE}_{50}$  para IFN- $\alpha \geq 5,3$ .

Los Ejemplos 1 a 43 tuvieron un valor promedio de  $\text{pCE}_{50}$  para TNF- $\alpha \leq 5,3$ .

REIVINDICACIONES

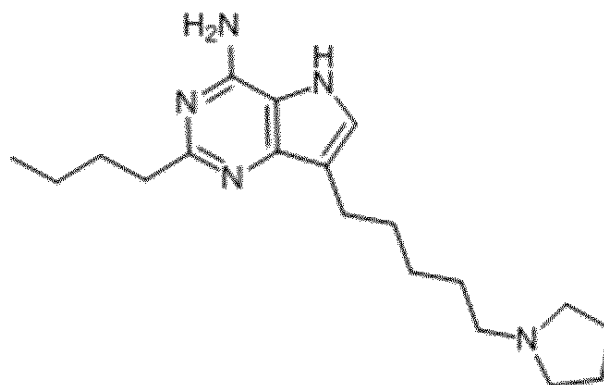
1. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales:



en la que:

- 5         $R_1$  es *n*-alquilo  $C_{4-6}$  o alcoxi  $C_{1-2}$  alquilo  $C_{1-2}$ ;  
 $R_2$  es hidrógeno o metilo;  
 cada  $R_3$  es hidroxilo, halo o *n*-alquilo  $C_{1-3}$ ;  
 m es un número entero que tiene un valor de 2 a 4;  
 n es un número entero que tiene un valor de 0 a 3;  
 10        p es un número entero que tiene un valor de 0 a 2.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que  $R_1$  es *n*-butilo.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que  $R_1$  es etoximetilo.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que  $R_1$  es 2-metoxietilo.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal del mismo, en el que  $R_2$  es  
 15        hidrógeno.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal del mismo, en el que  $R_2$  es metilo.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal del mismo, en el que n es un  
 número entero que tiene un valor de 1 o 2.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal del mismo, en el que p es 0.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal del mismo, en el que  $R_3$  es hidroxilo  
 20        o halo.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal del mismo, en el que p es 1 y  $R_3$   
 es hidroxilo o flúor.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal del mismo, en el que p es 2 y  $R_3$   
 25        es flúor.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, seleccionado entre el grupo que consiste  
 en:
- 2-Butil-7-(6-(piperidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-7-(5-(piperidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 30        2-Butil-7-(4-(piperidin-1-il)butil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-(Etoximetil)-7-(6-(piperidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-(2-Metoxietil)-7-(6-(piperidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-6-metil-7-(6-(piperidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-6-metil-7-(5-(piperidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 35        2-Butil-6-metil-7-(4-(piperidin-1-il)butil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-7-(5-(piperidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;

- 2-Butil-7-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Pentil-7-(6-(piperidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 7-(5-(Azepan-1-il)pentil)-2-butil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 7-(4-(Azepan-1-il)butil)-2-butil-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 5 2-Butil-6-metil-7-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 7-(6-(Azetidín-1-il)hexil)-2-butil-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-6-metil-7-(5-(pirrolidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 7-(5-(Azetidín-1-il)pentil)-2-butil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 7-(5-(Azetidín-1-il)pentil)-2-butil-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 10 2-Butil-6-metil-7-(4-(pirrolidin-1-il)butil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-7-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-7-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 7-(5-(4-Fluoropiperidin-1-il)pentil)-2-(2-metoxietil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 15 1-(5-(4-Amino-2-butil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)pentil)piperidin-4-ol;  
 (*R*)-2-Butil-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 (*S*)-2-Butil-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 (*R*)-7-(5-(3-Fluoropirrolidin-1-il)pentil)-2-(2-metoxietil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 (*S*)-7-(5-(3-Fluoropirrolidin-1-il)pentil)-2-(2-metoxietil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 (*S*)-1-(5-(4-Amino-2-butil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)pentil)pirrolidin-3-ol;  
 20 1-(5-(4-Amino-2-butil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-7-il)pentil)azetidín-3-ol;  
 7-(6-(Azepan-1-il)hexil)-2-(2-metoxietil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-7-(6-(4-fluoropiperidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 (*R*)-2-Butil-7-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 (*S*)-2-Butil-7-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 25 (*S*)-2-Butil-7-(5-(2-metilpirrolidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 (*R*)-2-Butil-7-(5-(2-metilpirrolidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-7-(5-(3-metilazetidín-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-7-(5-(3-fluoroazetidín-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-6-metil-7-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 30 2-Butil-7-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)pentil)-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 (*S*)-2-Butil-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 (*R*)-2-Butil-7-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina;  
 2-Butil-7-(5-(3-fluoroazetidín-1-il)pentil)-6-metil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina; y  
 2-(2-Metoxietil)-7-(5-(pirrolidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina.
- 35 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-butil-7-(5-(pirrolidin-1-il)pentil)-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-amina



o una de sus sales.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.  
 40 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que está en la forma de una base libre.  
 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.  
 45 17. Una composición de vacuna que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antígeno o composición de antígeno.

18. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
19. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, enfermedades infecciosas y cáncer.
20. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la rinitis alérgica.
21. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del asma.
22. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, enfermedades infecciosas y cáncer.