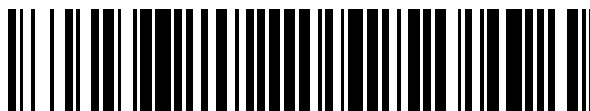


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 254**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2013 PCT/US2013/056107**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2014 WO14031815**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2013 E 13756249 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2888264**

54 Título: **Compuestos de pirazolopirimidina**

30 Prioridad:

**24.08.2012 US 201261692853 P**  
**07.03.2013 US 201361774094 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.02.2018**

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 2 653 254 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 de pirazolopirimidina

**Campo de la invención**

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

**Antecedentes de la invención**

10 Los vertebrados están amenazados constantemente por la invasión de microorganismos y han desarrollado mecanismos de defensa inmunitaria para eliminar patógenos infecciosos. En mamíferos, este sistema inmunitario comprende dos ramas, la inmunidad innata y la inmunidad adquirida. La primera línea de defensa del huésped es el sistema inmunitario innato, que está mediado por macrófagos y células dendríticas. La inmunidad adquirida implica la eliminación de patógenos en los estadios tardíos de infección y también permite la generación de memoria inmunológica. La inmunidad adquirida es muy específica, debido al vasto repertorio de linfocitos con receptores específicos de antígeno que han experimentado reordenamiento génico.

15 Son fundamentales para la generación de una respuesta inmunitaria innata eficaz en mamíferos mecanismos que provocan la inducción de interferones y otras citocinas que actúan sobre células para inducir una serie de 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 en primer lugar como una sustancia que podría proteger 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 el primer producto terapéutico biológico aprobado y se ha convertido en un tratamiento importante en infecciones víricas y en cáncer. Además de por su actividad antivírica directa sobre células, los interferones son conocidos por ser moduladores potentes de la respuesta inmunitaria que actúan sobre células del sistema inmunitario (Gonzalez-Navajas J.M. y col. *Nature Reviews Immunology*, 2012; 2, 125-35).

25 Los receptores tipo Toll (TLR) son una familia de diez receptores de reconocimiento de patrones descritos en el hombre (Gay, N.J. y col, *Annu. Rev. Biochem.*, 2007: 46, 141-165). Los TLR son expresados predominantemente por células inmunitarias innatas, siendo su papel realizar un seguimiento del entorno buscando signos de infección y, en activación, movilizan mecanismos de defensa dirigidos a la eliminación de patógenos invasores. Las respuestas inmunitarias innatas tempranas desencadenadas por los TLR limitan la expansión de la infección, mientras que las citocinas y quimiocinas proinflamatorias que estos inducen conducen a la incorporación y a la activación de células presentadoras de antígenos, linfocitos B y linfocitos T. Los TLR pueden modular la naturaleza de las respuestas inmunitarias adaptables para proporcionar una protección apropiada mediante la activación de células dendríticas y la liberación de citocinas (Akira S. y col, *Nat. Immunol.*, 2001: 2, 675-680). El perfil de la respuesta vista desde diferentes agonistas de TLR depende del tipo de célula activada.

35 El TLR7 es un miembro del subgrupo de los TLR (TLR 3, 7, 8 y 9) localizado en el compartimiento endosómico de células que se han especializado en detectar ácidos nucleicos que no sean propios. El TLR7 tiene un papel clave en la defensa antivírica mediante el reconocimiento de ARNm (Diebold S.S. y col, *Science*, 2004: 303, 1529-1531; y Lund J. M. y col, *PNAS*, 2004: 101, 5598-5603). El TLR7 tiene un perfil de expresión restringido en el hombre y es expresado predominantemente por linfocitos B y células dendríticas plasmacitoides (CDp), y en una medida inferior por monocitos. Los CD plasmacitoides son una población única de células dendríticas derivadas de linfocitos (0,2-0,8 % de células mononucleares de sangre periférica (PBMC)) que son células productoras de interferón de tipo I primarias que segregan altos niveles de interferón alfa (IFN $\alpha$ ) e interferón beta (IFN $\beta$ ) en respuesta a infecciones víricas (Liu Y-J, *Annu. Rev. Immunol.*, 2005: 23, 275-306).

45 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 citocinas mediante 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 molécula pequeña de TLR7 pueden inducir interferón alfa en animales y en el hombre (Takeda K. y col, *Annu. Rev. Immunol.*, 2003: 21, 335-76). Los agonistas de TLR7 incluyen compuestos de imidazoquinolina tales como imiquimod y resiquimod, análogos de oxoadenina y también análogos de nucleósido tales como loxoribina y 7-tia-8-oxoguanosina, que se sabe desde 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 (Harcroft 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 la enfermedad del intestino irritable (Rakoff-Nahoum S., *Cell.*, 2004, 23, 118(2): 229-41) y como coadyuvantes de vacuna (Persing y col. *Trends Microbiol.* 2002: 10(10 Supl), S32-7).

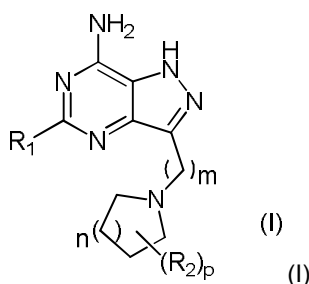
60 Más específicamente, las enfermedades alérgicas están asociadas con una respuesta inmunitaria influenciada por Th2 a alérgenos. Las respuestas Th2 están asociadas con niveles elevados de IgE, que, mediante sus efectos sobre mastocitos, promueve una hipersensibilidad a alérgenos, teniendo como consecuencia los síntomas observados, por ejemplo, en asma y rinitis alérgica. En individuos sanos, la respuesta inmunitaria a alérgenos está más equilibrada con una respuesta Th2/Th1 mixta y de linfocito T reguladora. Se ha mostrado que los ligandos de TLR7 reducen la citocina Th2 y potencian la liberación de citocina Th1 *in vitro* y 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). Por lo tanto, los ligandos de TLR7 tienen el potencial de reequilibrar la respuesta

inmunitaria observada en individuos alérgicos y provocar la modificación de la enfermedad. Estudios clínicos recientes con el agonista de TLR7 han mostrado la estimulación intranasal repetida de TLR7 para producir una reducción mantenida en la respuesta a alérgeno en pacientes con rinitis alérgica y asma alérgica (*Greiff L. Respiratory Research, 2012: 13, 53; Leaker B.R. y col, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2012: 185, A4184*).

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

**Sumario de la invención**

- 10 En un primer aspecto, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) y sus sales.



en la que:

- 15  $R_1$  es *n*-alquilo  $C_{1-6}$  o alcoxi  $C_{1-2}$ -alquilo  $C_{1-2}$ ;  
 Cada  $R_2$  representa independientemente halo, OH o alquilo  $C_{1-3}$ ;  
 $m$  es un número entero que tiene un valor de 4, 5, 6 o 7;  
 $n$  es un número entero que tiene un valor de 0, 1, 2 o 3;  
 $p$  es un número entero que tiene un valor de 0, 1 o 2.

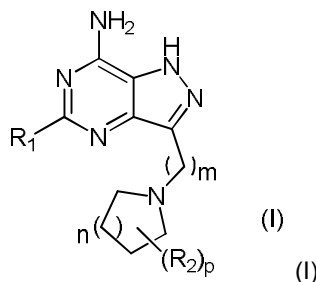
- 20 Se ha mostrado que determinados compuestos de la invención son inductores de interferón humano y pueden poseer un perfil de desarrollabilidad deseable en comparación con inductores conocidos de interferón humano. Además, determinados compuestos de la invención también pueden mostrar selectividad por IFN $\alpha$  con respecto a TNF $\alpha$ . Los compuestos que inducen interferón humano pueden ser útiles en el tratamiento de diversos trastornos, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo rinitis alérgica y asma, el tratamiento de enfermedades infecciosas y cáncer. En consecuencia, la invención está también dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. La presente invención también está dirigida a procedimientos de tratamiento de trastornos asociados con los mismos usando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de trastornos asociados con los mismos, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 Los compuestos de la invención también pueden usarse como coadyuvantes de vacuna. En consecuencia, la presente invención también está dirigida a una composición de vacuna que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y a un antígeno o composición antigénica.

Determinados compuestos de la invención son inmunomoduladores potentes y, en consecuencia, debería tenerse cuidado en su manejo.

35 **Descripción detallada de la invención**

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

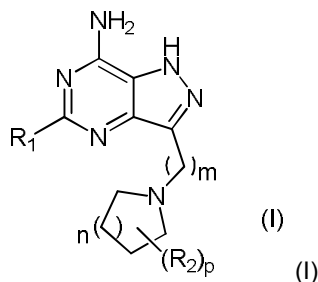


en la que:

- 40  $R_1$  es *n*-alquilo  $C_{1-6}$  o alcoxi  $C_{1-2}$ -alquilo  $C_{1-2}$ ;

cada  $R_2$  representa independientemente halo, OH o alquilo  $C_{1-3}$ ;  
 $m$  es un número entero que tiene un valor de 4, 5, 6 o 7;  
 $n$  es un número entero que tiene un valor de 0, 1, 2 o 3;  
 $p$  es un número entero que tiene un valor de 0, o 2.

5 En otro aspecto, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) y sus sales.

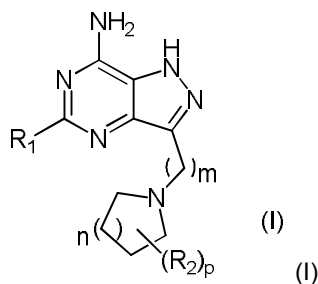


en la que:

10  $R_1$  es *n*-alquilo  $C_{4-6}$ ;  
 $R_2$  es halo u OH;  
 $m$  es un número entero que tiene un valor de 5, 6 o 7;  
 $n$  es un número entero que tiene un valor de 1, 2 o 3;  
 $p$  es un número entero que tiene un valor de 0 o 1;

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) y sus sales.

15

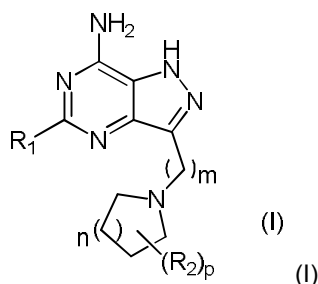


en la que:

20  $R_1$  es *n*-butilo o 2-metoxietilo;  
 $R_2$  es halo u OH;  
 $m$  es un número entero que tiene un valor de 5, 6 o 7;  
 $n$  es un número entero que tiene un valor de 1, 2 o 3;  
 $p$  es un número entero que tiene un valor de 0 o 1;

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) y sus sales.

20



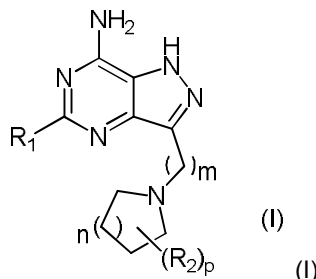
25

en la que:

30  $R_1$  es *n*-butilo o 2-metoxietilo;  
 $R_2$  es F u OH;  
 $m$  es un número entero que tiene un valor de 5, 6 o 7;  
 $n$  es un número entero que tiene un valor de 1, 2 o 3;

p es un número entero que tiene un valor de 0 o 1;

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) y sus sales.



5 en la que:

R<sub>1</sub> es *n*-butilo o 2-metoxietilo;  
 m es un número entero que tiene un valor de 5, 6 o 7;  
 n es un número entero que tiene un valor de 1, 2 o 3;  
 p es 0.

10 En otro aspecto, R<sub>1</sub> es *n*-alquilo C<sub>4-6</sub>, por ejemplo *n*-butilo.  
 En otro aspecto, R<sub>1</sub> es 2-metoxietilo.  
 En otro aspecto, m es un número entero que tiene un valor de 5 o 6.  
 En otro aspecto, n es 1 o 2.  
 En otro aspecto, p es 0 o 1.

15 En otro aspecto, R<sub>2</sub> es halo u OH.  
 En otro aspecto, R<sub>2</sub> es F u OH.

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

20 5-Butil-3-(6-(piperidin-1-il)hexil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina;  
 5-(2-Metoxietil)-3-(6-(piperidin-1-il)hexil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina;  
 5-Butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina;  
 5-(2-Metoxietil)-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina;  
 5-Butil-3-(5-(piperidin-1-il)pentil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina;  
 5-Butil-3-(5-(pirrolidin-1-il)pentil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina;  
 5-Butil-3-(7-(piperidin-1-il)heptil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina;  
 25 5-Butil-3-(7-(pirrolidin-1-il)heptil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina;  
 3-(6-(Azepan-1-il)hexil)-5-butil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina;  
 3-(5-(Azepan-1-il)pentil)-5-butil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina;  
 (S)-5-Butil-3-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)hexil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina;  
 (S)-5-Butil-3-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina;  
 30 (R)-5-Butil-3-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)hexil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina;  
 (R)-5-Butil-3-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina;  
 1-(6-(7-Amino-5-butil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-il)hexil)piperidin-4-ol;  
 1-(5-(7-Amino-5-butil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-il)pentil)piperidin-4-ol;  
 5-Butil-3-(6-(4-fluoropiperidin-1-il)hexil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina;  
 35 5-Butil-3-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)pentil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina, y sales de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención se dirige a 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina, o a una sal de la misma.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada que tiene el número especificado de átomos miembros A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" incluye grupos alquilo lineales y ramificados. Por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada, lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como etilo e isopropilo, y *n*-alquilo C<sub>1-6</sub> se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada lineal que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como *n*-propilo y *n*-butilo.

45 Debe entenderse que las referencias en el presente documento a compuestos de la invención significan un compuesto de fórmula (I) como 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.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales farmacéuticamente aceptables y sales que pueden no ser farmacéuticamente aceptables pero que pueden ser útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 En un aspecto de la invención, un compuesto de fórmula (I) está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Las sales pueden estar derivadas de determinados ácidos inorgánicos u orgánicos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto objeto y que muestran mínimos efectos toxicológicos no deseados. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales del compuesto, o mediante la reacción por separado del compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre con una base o un ácido adecuado, respectivamente. Además, las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) pueden prepararse durante un procesamiento posterior de la forma de ácido o base libre, por ejemplo *in situ* durante la fabricación de una formulación farmacéutica.

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

Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I) incluyen ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido ortofosfórico, ácido nítrico, ácido fosfórico y 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, ácidos succínico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido glicerofosfórico, tartárico, benzoico, glutámico, aspártico, bencenosulfónico, naftalenosulfónico tal como 2-naftalenosulfónico, ácido hexanoico y ácido acetilsalicílico.

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

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

Normalmente, una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable puede formarse mediante 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, habitualmente, se aísla, por ejemplo por cristalización y filtración.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina son las sales maleato, dimaleato y hemi-succinato.

Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o a partir de los que se precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como "hidrato". Los disolventes con puntos de ebullición altos y/o disolventes muy propensos a formar enlaces de hidrógeno tales como agua, etanol, alcohol *iso*-propílico y *N*-metilpirrolidinona pueden usarse para formar solvatos.

Los procedimientos para la identificación de solvatos incluyen, pero sin limitación, RMN y microanálisis. Los solvatos de los compuestos de fórmula (I) están dentro del alcance de la divulgación. Tal como se usa en el presente documento, el término solvato abarca solvatos tanto de un compuesto de base libre como de cualquier sal del mismo.

Algunos de los compuestos de la invención pueden estar presentes en formas tautómeras. Se entenderá que la presente invención abarca todos los tautómeros de los compuestos de la invención, bien como tautómeros individuales o bien 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 estar presentes como polimorfos, todos los cuales están incluidos dentro del alcance de la presente invención. La forma o las formas polimórficas termodinámicamente más estables de los compuestos de la invención son de interés particular.

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a una forma en estado sólido cristalina de dimaleato de 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción en valores  $2\theta$  de 5,3, 5,8, 6,4, 9,0, 10,1, 10,9, 11,6, 12,7, 16,0 y 19,1.

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a una forma en estado sólido cristalina de hemisuccinato de 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción en valores  $2\theta$  de 8,1, 9,8, 11,6, 16,0, 17,5, 19,5, 20,2, 23,0, y 23,7.

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

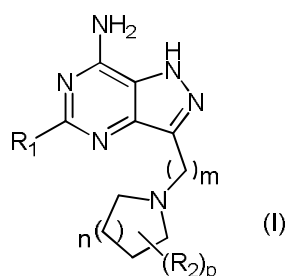
La presente invención incluye también todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una variación isotópica de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se define como una en la que al menos un átomo está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Determinadas variaciones isotópicas de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora un isótopo radioactivo tal como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$  son útiles en estudios de distribución en el tejido de fármaco y/o sustrato. Los isótopos tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono 14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferentes por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución

5 con isótopos tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas consecuencia de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida aumentada *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, pueden ser preferentes en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden prepararse generalmente mediante procedimientos convencionales tal como mediante procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas más adelante en los Ejemplos usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

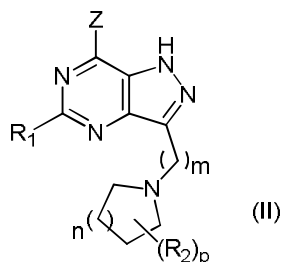
Se apreciará con lo anterior que están incluidos dentro del alcance de la invención variaciones isotópicas y formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) y sales y solvatos de los mismos.

## 10 PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

Los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos pueden prepararse mediante la metodología descrita a continuación.



15 En consecuencia, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), comprendiendo dicho procedimiento la interconversión o desprotección del grupo funcional de un compuesto de fórmula (II):



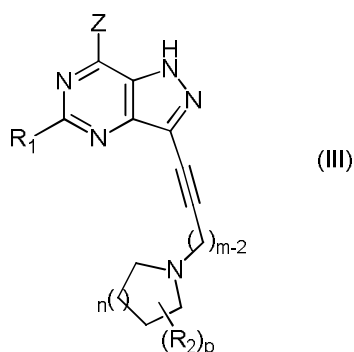
20 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $m$ ,  $n$  y  $p$  son tal como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I) y  $Z$  es OH o amino sustituido con un grupo protector adecuado tal como 3,4-dimetoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo y, a continuación, si se requiere, se prepara una sal del compuesto formado de este modo.

25 Por ejemplo, cuando  $Z$  es OH, se disuelve un compuesto de fórmula (II) en oxiclورو de fósforo y se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo  $120\text{ }^\circ\text{C}$ , durante un periodo adecuado, por ejemplo de 45 - 120 minutos. La mezcla de reacción se evapora y se mezcla azeotrópicamente con un disolvente adecuado, por ejemplo tolueno. Después se añade amoníaco acuoso (0,88) a una solución del material en un disolvente adecuado, por ejemplo alcohol isopropílico. Después, la mezcla resultante se calienta en un calentador por microondas a una temperatura adecuada, por ejemplo  $120 - 150\text{ }^\circ\text{C}$ , durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 - 2 horas. El producto (I) se aísla mediante eliminación del disolvente y, si es necesario, purificación.

30 Por ejemplo, cuando  $Z$  es un grupo (3,4-dimetoxifenil)metanamina, se trata un compuesto de fórmula (II) con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético y se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo  $120\text{ }^\circ\text{C}$ , en un calentador de microondas durante un periodo adecuado, por ejemplo 4 horas. El producto (I) se aísla mediante eliminación del disolvente, procesamiento acuoso y, si es necesario, purificación.

35 Por ejemplo, cuando  $Z$  es un grupo (2,4-dimetoxifenil)metanamina, se trata un compuesto de fórmula (II) con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético y se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , durante un periodo adecuado, por ejemplo 2,5 - 4 horas. El producto (I) se aísla mediante eliminación del disolvente, procesamiento acuoso y, si es necesario, purificación.

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

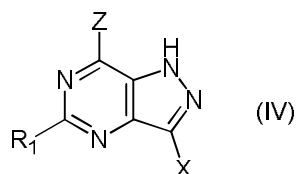


en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $m$ ,  $n$  y  $p$  son tal como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I) y  $Z$  es tal como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (II), con hidrógeno en presencia de un catalizador.

5 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (III) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo alcohol etílico, y se hace pasar sobre un catalizador adecuado, por ejemplo paladio sobre carbono al 10 %, en presencia de hidrógeno a una temperatura adecuada, por ejemplo 20 - 60 °C, en un aparato de hidrogenación por flujo adecuado tal como el Thales H-Cube™. Alternativamente, un compuesto de fórmula (III) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo alcohol etílico, en atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo paladio sobre carbono al 10 %, a una temperatura adecuada, por ejemplo 20 °C, durante un periodo de 2 - 18 horas. El producto (II) se aísla mediante eliminación del disolvente, procesamiento acuoso y, si es necesario, purificación.

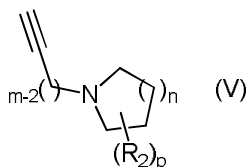
10

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



en la que  $R_1$  es tal como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I),  $Z$  es tal como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (II) y  $X$  es un halógeno, tal como yodo o bromo, con un compuesto de fórmula (V):

15



en la que  $R_2$ ,  $m$ ,  $n$  y  $p$  son tal como se han definido para un compuesto de fórmula (I).

20 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IV) se disuelve en un disolvente inerte, 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. Se añade una solución de un compuesto de fórmula (V) en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, y la mezcla se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20 - 55 °C durante un periodo adecuado, por ejemplo 0,5 - 17 horas. El producto (III) se aísla después de un procesamiento acuoso y purificación.

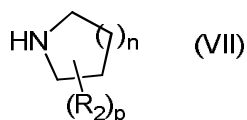
20

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

25



en la que  $m$  es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) e  $Y$  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):

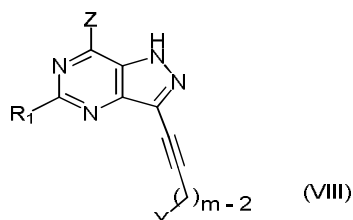




en la que  $R_2$ ,  $n$  y  $p$  son tal como se han definido para un compuesto de fórmula (I).

5 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VI), un compuesto de fórmula (VII) y una base adecuada, por ejemplo hidrogenocarbonato de sodio, se disuelven en un disolvente adecuado, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, y se calientan a una temperatura adecuada, por ejemplo 80 – 100 °C, durante un periodo adecuado, por ejemplo de 16 - 18 horas. El producto (V) se aísla después de procesamiento acuoso y purificación, por ejemplo mediante aislamiento de una sal cristalina adecuada, por ejemplo la sal oxalato.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (III) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula (VIII):

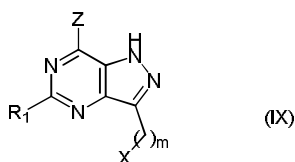


10 en la que  $R_1$  y  $m$  son tal como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I),  $Z$  es tal como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (II) e  $Y$  es un grupo saliente tal como se ha definido para compuestos de fórmula (VI), con un compuesto de fórmula (VII) en la que  $R_2$ ,  $n$  y  $p$  son tal como se han definido para un compuesto de fórmula (I).

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

20 Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula (IV) con compuestos de fórmula (VI). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IV) se disuelve en un disolvente inerte, 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. Se añade una solución de un compuesto de fórmula (VI) en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, y la mezcla se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20 – 60 °C, durante un periodo adecuado, por ejemplo 2 – 18 horas. El producto (III) se aísla después de un procesamiento acuoso y purificación.

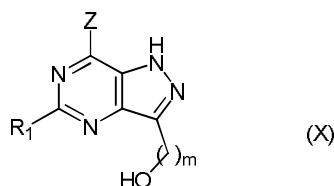
25 Alternativamente, un compuesto de fórmula (II) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula (IX):



30 en la que  $R_1$  y  $m$  son tal como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I),  $Z$  es tal como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (II) y  $X$  es un grupo saliente tal como halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, con un compuesto de fórmula (VII) en la que  $R_2$ ,  $n$  y  $p$  son tal como se han definido para un compuesto de fórmula (I).

35 Por ejemplo, una mezcla de compuesto de fórmula (IX), un compuesto de fórmula (VII) y una base adecuada, por ejemplo trietilamina, en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo, se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20 °C, durante un periodo adecuado, por ejemplo 17 - 19 horas. El producto (IX) se aísla después de un procesamiento acuoso y purificación.

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

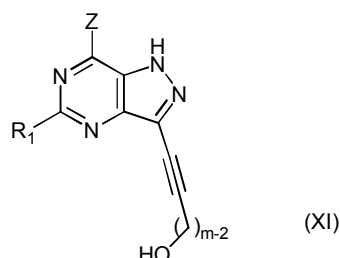


en la que  $R_1$  y  $m$  son tal como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I),  $Z$  es tal como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (II), con un reactivo de halogenación adecuado.

40 Por ejemplo, una solución de trifenilfosfina en un disolvente, por ejemplo diclorometano, se añade a una mezcla de compuesto de fórmula (X) y tetrabromuro de carbono en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano. La reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20 °C, durante un periodo adecuado, 18 – 20 horas. El

producto (X) se aísla después de un procesamiento acuoso y purificación.

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



5 en la que  $R_1$  y  $m$  son tal como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I),  $Z$  es tal como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (II), con hidrógeno en presencia de un catalizador.

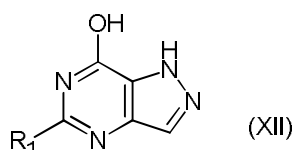
Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XI) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol, y se agita en atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo paladio sobre carbono al 10 %, durante un periodo adecuado, por ejemplo 22 horas. El producto (XIV) se aísla por eliminación del disolvente y, si es necesario, purificación.

10 Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula (IV) con alquín-1-oles apropiados. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IV) se disuelve en un disolvente inerte, 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. Se añade una solución del alquín-1-ol en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, y la mezcla se agita a una temperatura adecuada, por  
15 ejemplo 60 °C, durante un periodo adecuado, por ejemplo 2 – 4 horas. El producto (XI) se aísla después de un procesamiento acuoso y purificación.

Los compuestos de fórmula (IV) en la que  $Z$  es un amino sustituido con un grupo protector adecuado pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IV) en la que  $Z$  es un grupo OH. Por ejemplo, un compuesto de  
20 fórmula (IV)  $Z = OH$  se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, por ejemplo hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio, y una base, por ejemplo 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, se trata con una amina adecuada, por ejemplo (3,4-dimetoxifenil)metanamina. La reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 40 °C, durante un periodo  
25 adecuado, por ejemplo 3 horas. El producto (IV) en el que  $Z$  es (3,4-dimetoxifenil)metanamina se aísla después de un procesamiento acuoso y purificación.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (IV)  $Z = OH$  se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo  
30 acetonitrilo, en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, por ejemplo hexafluorofosfato (V) de ((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfonio, y una base, por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, se trata con una amina adecuada, por ejemplo (2,4-dimetoxifenil)metanamina. La reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20 °C, durante un periodo adecuado, por ejemplo 6 horas. El producto (IV) en el  
que  $Z$  es (3,4-dimetoxifenil)metanamina se aísla después de la separación a partir de los subproductos por filtración y purificación.

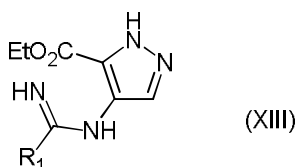
Los compuestos de fórmula (IV) en la que  $Z$  es un grupo OH pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula (XII):



35 en la que  $R_1$  es tal como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I), con un agente de halogenación, por ejemplo *N*-yodosuccinimida.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XII) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo *N,N*-  
40 dimetilformamida, y se hace reaccionar con *N*-yodosuccinimida a una temperatura adecuada, por ejemplo 60 °C, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 – 2 horas. El producto (XII) se aísla mediante de un procesamiento acuoso y purificación.

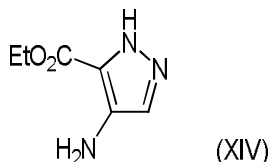
Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula (XIII):



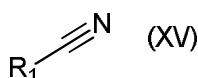
en la que R<sub>1</sub> es tal como se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I), con una base adecuada, por ejemplo hidróxido de sodio.

Una solución de compuestos de fórmula (XIII) en un disolvente adecuado, por ejemplo alcohol etílico, se trata con una solución acuosa de hidróxido de sodio y la mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 80– 100 °C, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 – 4 horas. El producto (XII) se aísla después de un procesamiento acuoso y purificación.

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



con compuestos de fórmula (XV):



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

Por ejemplo, una mezcla de un compuesto de fórmula (XIV) y un compuesto de fórmula (XV) se trata con una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado, por ejemplo una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y se calienta a una temperatura adecuada, 60 – 80 °C, durante un periodo adecuado, por ejemplo 16 – 24 horas. El producto (XIII) se aísla mediante evaporación del disolvente.

Los compuestos de fórmulas (VI), (VII), (XIV) y (XV) o bien son conocidos en la literatura o bien están disponibles comercialmente, por ejemplo de *Sigma-Aldrich, Reino Unido*, o pueden prepararse por analogía con procedimientos conocidos, por ejemplo los divulgados en textos de referencia estándar de metodología de síntesis 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)*. Ejemplos de otros grupos protectores que pueden usarse en las rutas de síntesis descritas en el presente documento y los medios para su eliminación pueden encontrarse *T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis', 4ª edición, J. Wiley and Sons, 2006*. Para cualquiera de las reacciones o procedimientos descritos en el presente documento pueden usarse procedimientos convencionales de calentamiento y enfriamiento, por ejemplo baños de aceite de temperatura regulada o bloques calientes de temperatura regulada y baños de hielo/sal o baños de hielo seco/acetona, respectivamente. Pueden usarse procedimientos convencionales de aislamiento, por ejemplo extracción a partir de, o en, disolventes acuosos o no acuosos. Pueden usarse procedimientos convencionales de secado de disolventes orgánicos, soluciones o extractos, tales como agitación con sulfato de magnesio anhidro, o sulfato de sodio anhidro, o el paso a través de una frita hidrófoba. Pueden usarse, si se necesitan, procedimientos convencionales de purificación, por ejemplo cristalización y cromatografía, por ejemplo cromatografía en sílice o cromatografía de fase inversa. La cristalización puede realizarse usando disolventes convencionales tales como acetato de etilo o metanol, etanol o butanol, y mezclas acuosas de los mismos. Se apreciará que las temperaturas de los tiempos de reacción específicos pueden determinarse normalmente por técnicas de seguimiento de la reacción, por ejemplo cromatografía en capa fina y CL-EM.

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

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

#### PROCEDIMIENTOS DE USO

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

Como moduladores de la respuesta inmunitaria, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser útiles en el tratamiento y/o la prevención de trastornos mediados inmunitariamente, incluidos, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias o alérgicas tales como asma, rinitis alérgica y rinoconjuntivitis, alergia a alimentos, enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, neumonitis eosinofílica, trastornos de hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, pancreatitis, gastritis, colitis, osteoartritis, psoriasis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, síndrome de insuficiencia respiratoria, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, fibrosis quística, queratosis actínica, displasia de la piel, urticaria crónica, eczema y todos los tipos de dermatitis.

5 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser útiles en el tratamiento y/o la prevención de reacciones frente a infecciones respiratorias, incluidas, pero sin limitación, exacerbaciones víricas de las vías respiratorias y tonsilitis. Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades autoinmunitarias, incluidas, pero sin limitación, artritis reumatoide, artritis psoriática, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Sjögrens, espondilitis anquilosante, escleroderma, dermatomiositis, diabetes, rechazo de injerto, incluida la enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedades inflamatorias del intestino, incluidas, pero sin limitación, la enfermedad de Crohn y colitis ulcerante.

10 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades infecciosas, incluidas, pero sin limitación, las provocadas por el virus de la hepatitis (por ejemplo el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C), el virus de la inmunodeficiencia humana, virus del papiloma, herpesvirus, virus respiratorios (por ejemplo virus de la gripe, virus sincicial respiratorio, rinovirus, metaneumovirus, virus paragripal, SARS) y el virus del Nilo occidental. Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones microbianas provocadas, por ejemplo, por bacterias, hongos o protozoos. Estas incluyen, pero sin limitación, tuberculosis, neumonía bacteriana, aspergilosis, histoplasmosis, candidosis, neumocistosis, lepra, clamidia, enfermedad criptocócica, cripto esporidiosis, toxoplasmosis, leishmanía, malaria y tripanosomiasis.

15 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden ser útiles en el tratamiento de diversos cánceres, en particular el tratamiento de cánceres que se sabe que son responsables de inmunoterapia e incluyen, pero sin limitación, carcinoma de célula renal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, melanoma, leucemia, linfomas y cáncer de ovario.

20 Los expertos en la técnica apreciarán que las referencias del presente documento a tratamiento o terapia pueden, dependiendo de la afección, extenderse a la profilaxis así como al tratamiento de afecciones establecidas. Por lo tanto, se proporciona como otro aspecto de la invención un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

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

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

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

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

35 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también tienen un uso potencial como coadyuvantes de vacuna.

Por lo tanto, se proporciona como otro aspecto 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 antigénica para su uso en terapia.

## COMPOSICIONES

40 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables normalmente, aunque no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de su administración a un paciente. En consecuencia, 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.

45 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse para su administración de cualquier forma conveniente. Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse, por ejemplo, para administración por vía oral, tópica, por inhalación, por vía intranasal, bucal, parenteral (por ejemplo intravenosa, subcutánea, intradérmica o intramuscular) o rectal. En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formulan para su administración por vía oral. En otro aspecto, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se formulan para su administración por vía tópica, por ejemplo administración por vía intranasal o por inhalación.

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

60 Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo jarabe de sorbitol, metilcelulosa, azúcar/jarabe de glucosa, gelatina, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles

5 hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábica; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, aceite fraccionado de coco, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; o conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Las preparaciones también pueden contener sales tamponadoras, aromatizantes, colorantes y/o agentes edulcorantes (por ejemplo manitol), si es apropiado.

10 Las composiciones para administración por vía intranasal incluyen composiciones acuosas administradas en la nariz mediante gotas o mediante una bomba presurizada. Las formulaciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este fin. Las composiciones para administración en los pulmones o la nariz pueden contener uno o más excipientes, por ejemplo uno o más agentes de suspensión, uno o más conservantes, uno o más tensioactivos, uno o más agentes de ajuste de la tonicidad, uno o más codisolventes, y pueden incluir componentes para el control del pH de la composición, por ejemplo un sistema tamponador. Además, las composiciones pueden contener otros excipientes tales como antioxidantes, por ejemplo metabisulfito de sodio y agentes enmascarantes del sabor. Las composiciones también pueden administrarse en la nariz u otras regiones del aparato respiratorio por nebulización.

15 Las composiciones de uso intranasal pueden permitir administrar el/los compuesto(s) de fórmula (I) o (una) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de los mismos a todas las zonas de las cavidades nasales (el tejido diana) y además, pueden permitir que el/los compuesto(s) de fórmula (I) o (una) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de los mismos permanezcan en contacto con el tejido diana durante periodos largos. Un régimen de dosificación adecuado para composiciones de uso intranasal sería que el paciente inhalara lentamente a través de la nariz después de limpiarse la cavidad nasal. Durante la inhalación, la composición se administraría a una fosa nasal mientras se comprime manualmente la otra. Este procedimiento se repetiría después para la otra fosa nasal. Normalmente, se administrarían una o dos pulverizaciones por fosa nasal mediante el procedimiento anterior una, dos o tres veces al día, de forma ideal una vez al día. Son de particular interés las composiciones de uso intranasal adecuadas para su administración una vez al día.

25 El/los agente(s) suspensor(es), si están incluidos, estarán presentes normalmente en una cantidad del 0,1 al 5 % (p/p), tal como del 1,5 % la 2,4 % (p/p), basada en el peso total de la composición. Los ejemplo de agentes suspensores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, Avicel® (celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sodio); carboximetilcelulosa sódica, Veegum, goma tragacanto, bentonita, metilcelulosa, goma xantana, carbopol y polietilenglicoles.

30 Las composiciones para administración al pulmón o la nariz pueden contener uno o más excipientes y pueden protegerse de la contaminación microbiana o fúngica y el crecimiento por inclusión con uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes antimicrobianos o conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de lauralconio y cloruro de miristilpicolinio), agentes de mercurio (por ejemplo nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico y timerosal), agentes alcohólicos (por ejemplo clorobutanol, alcohol feniletílico y alcohol bencilico), ésteres antibacterianos (por ejemplo ésteres de ácido para-hidroxibenzoico), agentes quelantes tales como edetato de disodio (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 o conservantes antifúngicos incluyen, pero sin limitación, benzoato de sodio, ácido sórbico, propionato de sodio, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno. El/los conservante(s), si están incluidos, pueden estar presentes en una cantidad del 0,001 al 1 % (p/p), tal como del 0,015 % al 0,5 % (p/p), basada en el peso total de la composición.

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

50 Pueden incluirse uno o más agentes de ajuste de la tonicidad para lograr una tonicidad con fluidos corporales, por ejemplo fluidos de la cavidad nasal, dando como resultado niveles reducidos de irritación. Los ejemplos de agentes de ajuste de la tonicidad farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, cloruro de sodio, dextrosa, xilitol, cloruro de calcio, glucosa, glicerina y sorbitol. Un agente de ajuste de la tonicidad, si está presente, puede estar incluido en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1 al 10 % (p/p), tal como del 4,5 al 5,5 % (p/p), por ejemplo aproximadamente el 5,0% (p/p), basada en el peso total de la composición.

55 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 de disodio (por ejemplo las formas dodecahidrato, heptahidrato, dihidrato y anhidras) o fosfato de sodio y mezclas de los mismos.

Un agente tamponador, si está presente, puede estar incluido en una cantidad del 0,1 al 5 % (p/p), por ejemplo del 1 al 3 % (p/p), basada en el peso total de la composición.

60 Los ejemplos de agentes enmascarantes del sabor incluyen sucralosa, sacarosa, sacarina o una sal de las mismas, fructosa, dextrosa, glicerina, jarabe de maíz, aspartamo, acesulfamo-K, xilitol, sorbitol, eritritol, glicirricinato de amonio, taumatina, neotamo, manitol, mentol, aceite de eucalipto, canfor, un agente aromatizante natural, un agente aromatizante artificial y combinaciones de los mismos.

65 Pueden estar incluidos uno o más codisolventes para fomentar la solubilidad del compuesto o los compuestos del medicamento y/u otros excipientes. Los ejemplos de codisolventes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, propilenglicol, dipropilenglicol, etilenglicol, glicerina, etanol, polietilenglicoles (por ejemplo PEG300 o

PEG400) y metanol. En una realización, el codisolvente es propilenglicol.

El/los codisolvente(s), si están presentes, pueden estar incluidos en una cantidad del 0,05 al 30 % (p/p), tal como del 1 al 25 % (p/p), por ejemplo del 1 al 10 % (p/p), basada en el peso total de la composición.

5 Las composiciones para administración por inhalación incluyen mezclas acuosas, orgánicas o acuosas/orgánicas, polvos secos o composiciones cristalinas que se administran al aparato respiratorio mediante bomba presurizada o inhalador, por ejemplo, inhaladores con polvo seco en un recipiente, inhaladores con polvo seco de monodosis, inhaladores con polvo seco de dosis múltiples medidas previamente, inhaladores nasales o inhaladores de aerosol presurizados, nebulizadores o insufladores. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este fin y pueden proporcionarse con excipientes convencionales tales como agentes tamponadores, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las composiciones acuosas también pueden administrarse en la nariz u otras regiones del aparato respiratorio por nebulización. Dichas composiciones pueden ser soluciones o suspensiones acuosas o aerosoles administrados a partir de envases presurizados, tales como un inhalador de dosis medida, usando un propulsor licuado adecuado.

10  
15 Las composiciones para su administración por vía tópica en la nariz (por ejemplo para el tratamiento de rinitis) o en los pulmones, incluyen composiciones en aerosol presurizadas y composiciones acuosas administradas en las cavidades nasales mediante bomba presurizada. Las formulaciones que no están presurizadas y son adecuadas para su administración por vía tópica en la cavidad nasal son de particular interés. Las formulaciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este fin. Las formulaciones acuosas para administrar en los pulmones o la nariz se pueden proporcionar con excipientes convencionales, tales como agentes tamponadores, agentes modificadores de la tonicidad y similares. Las composiciones acuosas también se pueden administrar en la nariz mediante nebulización.

20  
25 Puede usarse normalmente un dispensador de fluidos para administrar una composición fluida en las cavidades nasales. La composición fluida puede ser acuosa o no acuosa, pero normalmente acuosa. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede formularse como una suspensión o una solución. Dicho dispensador de fluidos puede tener una boquilla dispensadora o un orificio dispensador a través del cual se dispensa una dosis medida de la composición fluida después de aplicar una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bombeo del dispensador de fluidos. Generalmente, estos dispensadores de fluidos se proporcionan con un depósito de múltiples dosis medidas de la composición fluida, pudiéndose dispensar las dosis mediante pulsaciones secuenciales de la bomba. Alternativamente, el dispensador de fluidos para la administración de una composición fluida en las cavidades nasales puede diseñarse para que sea de dosis limitada, por ejemplo un dispensador de uso único que comprende una única dosis. La boquilla u orificio dispensador se puede configurar para su inserción en las fosas nasales del usuario para pulverizar la composición fluida en la cavidad nasal. Un dispersador de fluidos del tipo mencionado se describe y se ilustra en la solicitud de patente internacional con el número de publicación WO 2005/044354 (Glaxo Group Limited). El dispensador tiene una carcasa que aloja un dispositivo de descarga de fluidos que tiene una bomba de compresión montada sobre un contenedor que contiene una composición fluida. La carcasa tiene al menos una palanca que se puede accionar con un dedo, que se mueve hacia dentro con respecto a la carcasa para mover el contenedor hacia arriba en la carcasa por medio de una leva para provocar que la bomba se comprima de modo que bombee una dosis medida de la composición hacia fuera del cuerpo de la bomba a través de una boquilla nasal de la carcasa. En una forma de realización, el dispensador de fluidos es del tipo general ilustrado en las figuras 30-40 del documento WO2005/044354.

30  
35  
40 Las composiciones acuosas que contienen un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también pueden administrarse por medio de una bomba tal como se divulga en la solicitud de patente internacional con el número de publicación WO2007/138084 (Glaxo Group Limited), por ejemplo tal como se divulga con referencia a las figuras 22-46 de la misma, o tal como se divulga en la solicitud de patente del Reino Unido con el número de referencia GB0723418.0 (Glaxo Group Limited), por ejemplo tal como se divulga con referencia a las figuras 7-32 del mismo. La bomba puede actuar como un actuador tal como se divulga en las figuras 1-6 del documento GB0723418.0.

45  
50 Las composiciones en polvo seco para administración por vía tópica en los pulmones por inhalación pueden estar presentes, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o envases alveolados de, por ejemplo, papel de aluminio laminado, para su uso en un inhalador o insuflador. Las composiciones de mezclas en polvo contienen generalmente una mezcla en polvo para inhalación del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo/diluyente/excipiente) tal como mono-, di- o polisacáridos (por ejemplo, lactosa o almidón). Las composiciones en polvo seco también pueden incluir, además del fármaco y el vehículo, otro excipiente (por ejemplo, un agente ternario tal como éster de azúcar, por ejemplo octaacetato de celobiosa, estearato de calcio o estearato de magnesio).

55  
60 En una realización, una composición adecuada para su administración por inhalación puede incorporarse en una pluralidad de contenedores de dosificación sellados proporcionados en el envase o los envases del medicamento, montados dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. Los contenedores pueden romperse, pelarse o abrirse de cualquier otro modo de uno en uno y las dosis de la composición de polvo seco administrarse por inhalación a una pieza bucal del dispositivo de inhalación, tal como se conoce en la técnica. El envase del medicamento puede tomar una serie de formas diferentes, por ejemplo una forma de disco o de tira alargada. Dispositivos de inhalación representativos son los dispositivos DISKHALER™ y DISKUS™, comercializados por GlaxoSmithKline.

65 Una composición inhalable en polvo seco también puede proporcionarse como un depósito de carga en un dispositivo de inhalación, proporcionándose entonces el dispositivo con un mecanismo medidor para medir una dosis de la composición desde el depósito a un canal de inhalación, en el que un paciente pueda inhalar la dosis medida inhalando desde una pieza bucal del dispositivo. Ejemplos de dispositivos comercializados de este tipo son TURBUHALER™ (AstraZeneca), TWISTHALER™ (Schering) y CLICKHALER™ (Innovata.)

Otro dispositivo de administración para una composición inhalable en polvo seco es para dosis medidas de la composición proporcionadas en cápsulas (una dosis por cápsula) que se cargan después en un dispositivo de inhalación, normalmente por parte del paciente que las va a usar. El dispositivo tiene medios para romper, agujerear o abrir de otro modo la cápsula de modo que la dosis puede penetrar en los pulmones del paciente cuando inhala desde la pieza bucal del dispositivo. Como ejemplos comercializados de dichos dispositivos se pueden mencionar ROTAHALER™ (GlaxoSmithKline) y HANDIHALER™ (Boehringer Ingelheim.)

Las composiciones en aerosol presurizadas adecuadas para inhalación pueden ser bien una suspensión o bien una solución y pueden contener un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un propulsor adecuados tal como un 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 en aerosol puede contener excipientes de composición adicionales bien conocidos en la técnica tales como tensioactivos, por ejemplo ácido oleico, lecitina o un ácido oligoláctico o derivados de los mismos, por ejemplo tal como se describe en los documentos WO 94/21229 y WO 98/34596 (Minnesota Mining y Manufacturing Company) y codisolventes, por ejemplo etanol. Las composiciones presurizadas se mantendrán generalmente en un envase (por ejemplo un envase de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo una válvula medidora) y dispuesto dentro de un actuador provisto de una pieza bucal.

Los ungüentos, cremas y geles pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de un agente espesante y/o gelificante adecuado y/o disolventes. Por tanto, dichas bases pueden incluir agua y/o un aceite, tal como parafina líquida o un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Agentes espesantes y agentes de gelificación que se pueden usar según 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, en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión o agentes espesantes.

Se pueden formar polvos para aplicación externa con la ayuda de cualquier base en polvo adecuada, por ejemplo talco, lactosa o almidón. Las gotas se pueden formular con una base acuosa o no acuosa que también comprenden uno o más agentes de dispersión, agentes de solubilización, agentes de suspensión o conservantes.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse, por ejemplo, para la administración por vía transdérmica mediante composición en parches u otros dispositivos (por ejemplo dispositivos de gas presurizados) que administran el componente activo en la piel.

Para la administración bucal, las composiciones puede tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formulados de modo convencional.

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

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden formularse para la administración por vía parenteral mediante inyección en bolo o infusión continua y pueden presentarse en forma de monodosis, por ejemplo como ampollas, viales, infusiones de volumen pequeño o jeringas prellenadas o en recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar dichas formas como soluciones, suspensiones o emulsiones en vehículos acuosos o no acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como antioxidantes, tampones, agentes antimicrobianos y/o agentes de ajuste de la tonicidad. De modo alternativo, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, pirógeno estéril carente de agua, antes de su uso. La presentación sólida seca puede prepararse rellenando asépticamente contenedores estériles individuales con polvo estéril o rellenando cada contenedor asépticamente con solución estéril y liofilizando.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden formularse con vacunas como coadyuvantes para modular su actividad. Dichas composiciones pueden contener anticuerpo(s) o fragmento(s) de anticuerpos o un componente antigénico incluidos, pero sin limitación, proteína, ADN, bacterias y/o virus vivos o muertos o partículas similares a virus, además de uno o más componentes con actividad de coadyuvante incluidos, pero sin limitación, sales de aluminio, emulsiones en aceite o en agua, proteínas de choque térmico, preparaciones de lípido A y derivados, glicolípicos, otros agonistas de TLR tales como ADN con CpG o agentes similares, citocinas tales como GM-CSF o IL-12 o agentes similares.

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

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

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticamente activos. La divulgación proporciona, en otro aspecto, 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.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y el/los otro(s) agente(s) terapéuticamente activo(s) pueden administrarse conjuntamente o por separado y, cuando se administran por

separado, la administración puede tener lugar simultánea o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades del compuesto o los compuestos de fórmula (I) o (una) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de los mismos y el/los otro(s) agente(s) terapéuticamente activo(s) y los tiempos de administración relativos se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. La administración de una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con otros agentes de tratamiento puede ser por administración concomitante en una composición farmacéutica unidad que incluye ambos compuestos o en composiciones farmacéuticas separadas que incluye cada una uno de los compuestos. Alternativamente, la composición puede administrarse por separado de un modo secuencial en el que un agente de tratamiento se administra en primer lugar y el otro en segundo lugar o viceversa. Dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o lejana en el tiempo.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención o el tratamiento de infecciones víricas. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, sin limitación, inhibidores de polimerasa tales como los divulgados en el documento WO 2004/037818-A1, así como los divulgados 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 divulgados en los documentos WO 2006/018725, WO 2004/074270, WO 2003/095441, US2005/0176701, 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 y agentes similares; inhibidores de la replicación tales como aciclovir, famciclovir, ganciclovir, cidofovir, lamivudina y agentes similares; inhibidores de 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 nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudina, todoxil, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvicitabina y agentes similares; inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (incluido un agente que tiene actividad antioxidante tal como immunocal, oltipraz, etc.) tales como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, 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 integrasa tales como L-870,180 y agentes similares; inhibidores de la gemación tales como PA-344 y PA-457 y agentes similares; inhibidores del receptor de quimiocina tales como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK-427,857), TAK449, así como los divulgados en los documentos WO 02/74769, WO 2004/054974, WO 2004/055012, WO 2004/055010, WO 2004/055016, WO 2004/055011 y WO 2004/054581 y agentes similares; inhibidores de neuraminidasa tales como CS-8958, zanamivir, oseltamivir, peramivir y agentes similares; bloqueadores de canales iónicos tales como amantadina o rimantadina y agentes similares; y oligonucleótidos de ARN de interferencia y antisentido y tales como ISIS-14803 y agentes similares; agentes antivíricos de mecanismo de acción desconocido, por ejemplo los divulgados en los documentos WO 2005/105761, WO 2003/085375, WO 2006/122011, ribavirina y agentes similares. Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden usarse en combinación con uno o más agentes que pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de infecciones víricas, por ejemplo inmunoterapias (por ejemplo interferón u otras citocinas/quimiocinas, moduladores del receptor de citocina/quimiocina, agonistas o antagonistas de citocina y agentes similares) y vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes antiinflamatorios tales como corticoesteroides o NSAID (agentes antiinflamatorios no esteroideos) y agentes similares.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse en combinación con uno o más agentes adicionales que pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo; inmunoterapia antigénica, anti-histaminas, esteroides, NSAID, broncodiladores (por ejemplo agonistas de beta 2, agonistas adrenérgicos, agentes anticolinérgicos, teofilina), metotrexato, moduladores de leucotrieno y agentes similares; terapia de anticuerpos monoclonales tales como anti-IgE, anti-TNF, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-12, anti-IL-1 y agentes similares; terapias de receptor, por ejemplo entanercept y agentes similares; inmunoterapias no específicas de antígeno (por ejemplo interferón u otras citocinas/quimiocinas, moduladores del receptor de citocina/quimiocina, agonistas o antagonistas de citocina, agonistas de TLR y agentes similares).

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse en combinación con uno o más agentes adicionales que pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de cáncer, por ejemplo productos quimioterapéuticos tales como agentes alquilantes, inhibidores de topoisomerasa, antimetabolitos, agentes antimicóticos, inhibidores de quinasa y agentes similares, terapia de anticuerpos monoclonales tales como trastuzumab, gemtuzumab y otros agentes similares y terapia hormonal tales como tamoxifeno, goserelina y agentes similares.

Las composiciones farmacéuticas según la invención también pueden usarse solas o en combinación con al menos un agente terapéutica adicional en otras áreas terapéuticas, por ejemplo una enfermedad gastrointestinal. Las composiciones según la invención también pueden usarse en combinación con una terapia de reemplazamiento génico.

La divulgación incluye, en otro aspecto, 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 a las que se hace referencia anteriormente pueden presentarse de forma conveniente para su uso en forma de una composición farmacéutica y, por tanto, composiciones farmacéuticas que comprende una combinación tal como se ha definido anteriormente junto con al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo representan otro aspecto de la divulgación.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dependerá de una serie de factores. Por ejemplo, la especie, 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 los



factores que se deben considerar. La cantidad terapéuticamente eficaz debería determinarla en último lugar el médico tratante. Independientemente de ello, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para el tratamiento de seres humanos que padecen de debilidad, generalmente, debería encontrarse en el intervalo de 0,0001 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor por día. Más habitualmente, la cantidad eficaz debería encontrarse en el intervalo de 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto, para un adulto de 70 kg, un ejemplo de una cantidad real por día sería habitualmente de 7 a 700 mg. Para las vías de administración intranasal y por inhalación, las dosis típicas para un adulto de 70 kg deberían encontrarse en el intervalo de 0,1 microgramos a 1 mg por día, por ejemplo 1 µg, 10 µg o 100 µg. Esta cantidad se puede administrar en una dosis única por día o en un número de subdosis (tal como dos, tres, cuatro, cinco o más) por día de modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo de por sí. Deberían ser apropiadas dosificaciones similares para el tratamiento de las otras afecciones que se refieren en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden administrarse en cualquier frecuencia apropiada, por ejemplo 1-7 veces a la semana. El régimen de dosificación preciso dependerá, por supuesto, de factores tales como la indicación terapéutica, la edad y condición del paciente y la vía particular de administración elegida. En un aspecto de la invención, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse una vez a la semana durante un período de 4 a 8 semanas, por ejemplo 4, 5, 6, 7 o 8 weeks. Puede ser necesario repetir ciclos de tratamiento.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas monodosis que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por monodosis. Dicha monodosis 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 desea tratar, la vía de administración y la edad, el peso y la condición del paciente. Las composiciones monodosis preferentes son las que contienen una dosis o subdosis diaria, tal como se indica anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas, de un principio activo. Dichas composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

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

#### ABREVIATURAS

La lista siguiente proporciona definiciones de determinadas abreviaturas tal como se usan en el presente documento. Se apreciará que la lista no es exhaustiva, pero el significado de las abreviaturas no definidas a continuación en el presente documento será fácilmente aparente para los expertos en la técnica.

35	DCM	Diclorometano
	DMF	N, N-Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	DME	1, 2-Dimetoxietano
	THF	Tetrahidrofurano
40	EtOAc	Acetato de etilo
	MeOH	Metanol
	EtOH	Etanol
	MeCN	Acetonitrilo
	HCl	Ácido clorhídrico
45	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	IPA	<i>iso</i> -Propanol
	MDAP	HPLC autopreparativa dirigida por masa
	EFS	Extracción en fase sólida
	MeOH	Metanol
50	TFA	Ácido trifluoroacético
	DIPEA	<i>N, N</i> -Diisopropiletilamina

#### DETALLES EXPERIMENTALES

##### RMN

## ES 2 653 254 T3

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  se registraron bien en  $\text{CDCl}_3$  o bien en  $\text{DMSO-}d_6$  en bien un espectrómetro Bruker DPX 400 o bien un espectrómetro Bruker Avance DRX, un espectrómetro Varian Unity 400 o bien JEOL Delta, operando todos a 400 MHz. El patrón interno usado fue bien tetrametilsilano o bien el disolvente protonado residual a 7,25 ppm para  $\text{CDCl}_3$  o 2,50 ppm para  $\text{DMSO-}d_6$ .

### 5 CLEM

#### Sistema A

Columna: 50 mm x 2,1 mm ID, 1,7  $\mu\text{m}$  Acquity UPLC BEH  $\text{C}_{18}$

Caudal: 1 ml/min.

Temp: 40 °C

10 Intervalo de detección UV: 210 a 350 nm

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

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

15

#### Sistema B

Columna: 50 mm x 2,1 mm ID, 1,7  $\mu\text{m}$  Acquity UPLC BEH  $\text{C}_{18}$

Caudal: 1 ml/min.

Temp: 40 °C

20 Intervalo de detección UV: 210 a 350 nm

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

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

25 B: acetonitrilo

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

### HPLC autopreparativa dirigida por masa (MDAP)

30 La HPLC autopreparativa dirigida por masa se realizó en las condiciones que se dan a continuación. La detección en UV fue una señal promedio de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electropulverización de barrido alterno en modo positivo y negativo.

#### Procedimiento A

El procedimiento A se realizó en una columna Sunfire  $\text{C}_{18}$  (normalmente 150 mm x 30 mm i.d. 5  $\mu\text{m}$  de diámetro de paquete) a temperatura ambiente. Los disolventes usados fueron:

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

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

#### Procedimiento B

El procedimiento B se realizó en una columna XBridge  $\text{C}_{18}$  (normalmente 100 mm x 30 mm i.d. 5  $\mu\text{m}$  de diámetro de paquete) a temperatura ambiente. Los disolventes usados fueron:

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

B = acetonitrilo.

**PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS**Intermedio 1: 5-Butil-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

Se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (19,4 ml, 78 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 4-amino-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (2 g, 10,44 mmol) en valeronitrilo (94 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 22 horas. La mezcla de reacción enfriada se evaporó al vacío proporcionando un sólido marrón que se disolvió en etanol (29 ml), se añadió a una solución de hidróxido de sodio (1,67 g, 41,7 mmol) en agua (7,1 ml) y se agitó a 100 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (65 ml) y se ajustó el pH a 10 usando solución acuosa 2 M de ácido cítrico. La reacción se extrajo con acetato de etilo (220 ml). La fase orgánica se separó, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío proporcionando un sólido marrón. La fase acuosa retenida se ajustó a pH 7 usando solución acuosa 2 M de ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo (220 ml). La fase orgánica se separó, se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío proporcionando un sólido marrón. Los dos lotes de sólido marrón se combinaron proporcionando un sólido (3,3 g). Se añadió *N*-yodosuccinimida (3,52 g, 15,66 mmol) en porciones a una solución del sólido (3.3 g) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (43 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La reacción enfriada se evaporó al vacío y se repartió entre acetato de etilo y agua/salmuera (1:1). La capa orgánica se separó, se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío proporcionando un sólido marrón (6,3 g). El sólido se disolvió en acetato de etilo, se cargó en 2 cartuchos de 50 g de NH<sub>2</sub> de ISOLUTE y se purificó usando acetato de etilo (2 x 400 ml), metanol al 5 % en diclorometano (2 x 200 ml), metanol al 10 % en diclorometano (2 x 100 ml), metanol al 15 % en diclorometano (2 x 100 ml) y, finalmente, metanol al 20 % en diclorometano (2 x 700 ml) como eluyente. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,12 g). CLEM (Sistema A): t<sub>RET</sub> = 0,79 min; MH<sup>+</sup> 319

Intermedio 2: 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 de sodio (4,16 g, 49,5 mmol) en DMF (50 ml) se sometió a reflujo durante 16 horas. 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 retroextrajo con dietiléter (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío dando una muestra bruta del compuesto del título (3,74 g). Se añadió ácido oxálico (2,161 g, 24 mmol) al producto bruto. El sólido resultante se recristalizó a partir de etanol, se recogió por filtración y se secó al vacío dando la sal de ácido oxálico de 1-(hex-5-in-1-il)piperidina (4,66 g). El sólido se repartió entre dietiléter (150 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 ml). La fase orgánica se separó y se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío dando el compuesto del título como un aceite amarillo (1,93 g). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 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)

Intermedio 3: 5-Butil-3-(6-(piperidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

A una solución desgasificada de 5-butil-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (300 mg, 0,943 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (7 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió yoduro de cobre (I) (36 mg, 0,189 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (120 mg, 0,104 mmol) y, finalmente, trietilamina (0,289 ml, 2,075 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos y después se añadió una solución de 1-(5-hexin-1-il)piperidina (343 mg, 2,075 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. La reacción se evaporó al vacío proporcionando un aceite marrón, el aceite se diluyó con diclorometano (15 ml), se cargó en un cartucho de 70 g de NH<sub>2</sub> de ISOLUTE y se purificó mediante cromatografía usando un gradiente de metanol al 0-25 % en diclorometano durante 80 minutos (longitud de onda de recogida UV ajustada a 233 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando un aceite amarillo pálido (330 mg). Una solución del aceite (330 mg) en etanol (50 ml) se hizo pasar a través del H-cube (ajustes: 45 °C, todo hidrógeno, 1 ml/min de caudal y paladio sobre carbono al 10 % CatCart30 como catalizador). La solución se evaporó al vacío proporcionando un aceite incoloro. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (4 x 1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando un sólido blanco (205 mg). Una solución del sólido (205 mg) en etanol (40 ml) se hizo pasar a través del H-cube (ajustes: 45 °C, todo hidrógeno, 1 ml/min de caudal y paladio sobre carbono al 10 % CatCart30 como catalizador). La solución se evaporó al vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (201 mg). CLEM (Procedimiento B): t<sub>RET</sub> = 0,93 min; MH<sup>+</sup> 360

Intermedio 4: 3-Yodo-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

Se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,19 ml, 20,74 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 4-amino-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (535 mg, 2,79 mmol) en 3-metoxipropanonitrilo (25,7 ml, 240 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción enfriada se evaporó al vacío proporcionando un sólido amarillo pálido que se disolvió en etanol (7,7 ml), se añadió a una solución de hidróxido de sodio (447 mg, 11,17 mmol) en agua (1,9 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se evaporó al vacío proporcionando un sólido marrón. Se añadió *N*-yodosuccinimida (942 mg, 4,19 mmol) en porciones a una solución del compuesto anterior en *N,N*-dimetilformamida (DMF) anhidra (11,3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 45 minutos. La reacción enfriada se evaporó al vacío.

El residuo se disolvió en el volumen mínimo de diclorometano, se cargó en 2 cartuchos de 50 g de NH<sub>2</sub> de ISOLUTE y se purificó mediante cromatografía usando un gradiente del 0-50 % de MeOH/DCM durante 60 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando un sólido color crema (203 mg). Las fracciones impuras de la columna que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío y

después se volvieron a purificar por cromatografía usando el mismo procedimiento que anteriormente. Los productos de ambas columnas se combinaron proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (309 mg).  
CLEM (Sistema A):  $t_{RET}$  = 0,54 min;  $MH^+$  321

Intermedio 5: 5-(2-Metoxietil)-3-(6-(piperidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

5 A una solución desgasificada de 3-yodo-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (232 mg, 0,724 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió yoduro de cobre (I) (27,6 mg, 0,145 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (92 mg, 0,080 mmol) y, finalmente, trietilamina (0,222 ml, 1,592 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos y después se añadió una solución de 1-(5-hexin-1-il)piperidina (263 mg, 1,592 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después se calentó a 55 °C y se dejó en agitación durante 5 minutos. La reacción se evaporó al vacío proporcionando un aceite marrón. El aceite se diluyó con diclorometano, se cargó en un cartucho de 50 g de  $NH_2$  de ISOLUTE y se purificó mediante cromatografía usando un gradiente de metanol al 0-50 % en diclorometano durante 60 minutos (longitud de onda de recogida UV ajustada a 230 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando un aceite amarillo pálido (188 mg). Una solución del aceite (188 mg) en etanol (30 ml) se pasó a través del H-cube (ajustes: 45 °C, todo hidrógeno, 1 ml/min de caudal y paladio sobre carbono al 10 % CatCart30 como catalizador). La solución se evaporó al vacío proporcionando un aceite amarillo pálido y el producto bruto se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como un aceite transparente (117 mg).  
10  
15  
20 CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET}$  = 0,76 min;  $MH^+$  362

Intermedio 6: 5-Butil-3-(6-(clorohex-1-in-1-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

A una solución de 5-butil-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (4,97 g, 15,62 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,228 g, 1,750 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,595 g, 3,12 mmol). La solución se agitó y se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos y después la mezcla de reacción se dispuso en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de 6-cloro-1-hexina (3,64 g, 31,2 mmol) y trietilamina (4,36 ml, 31,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) en un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos adicionales y después se calentó a 60 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío a 60 °C y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y una mezcla 1:1 de agua:salmuera (500 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se retroextrajo con acetato de etilo (250 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío proporcionando un sólido marrón (8,0 g). El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de MeOH:DCM y se absorbió en Florisil. El sólido se cargó y se purificó mediante cromatografía en sílice (330 g) usando un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo-ciclohexano durante 10 volúmenes de columna seguido por una purga con acetato de etilo durante 9 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando un sólido amarillo (3,55 g). El sólido se trituró con diisopropiléter, se filtró y se secó al vacío a 50 °C proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (3,14 g).  
25  
30  
35 CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET}$  = 0,98 min;  $MH^+$  307, 309

Intermedio 7: 5-Butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

A una suspensión de 5-butil-3-(6-clorohex-1-in-1-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (2,59 g, 8,44 mmol) en acetonitrilo anhidro (115 ml) se añadió pirrolidina (2,11 ml, 25,3 mmol) y trietilamina (3,53 ml, 25,3 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 3,5 horas. Se añadieron otros 2,11 ml (25,3 mmol) de pirrolidina y 3,53 ml (25,3 mmol) de trietilamina. La reacción se agitó a 80 °C durante otras 18 horas. La reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío proporcionando un aceite amarillo (1,9 g). La fase acuosa retenida se reextrajo con metanol al 20 % en diclorometano. La capa orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío proporcionando un aceite amarillo (1,02 g). Los dos aceites amarillos se combinaron proporcionando un aceite amarillo (2,92 g). Una mezcla del aceite y paladio sobre carbono al 10 % en peso (350 mg) en etanol (120 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadieron 350 mg adicionales de paladio sobre carbono al 10 % en peso a la reacción en atmósfera de nitrógeno y la reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se añadieron 350 mg adicionales de paladio sobre carbono al 10 % en peso a la reacción en atmósfera de nitrógeno y la reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de 10 g de celite y el filtrado se evaporó al vacío proporcionando un aceite amarillo (2,8 g). El aceite se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano, se cargó en un cartucho de 375 g de NH de Biotage KP y se purificó usando un gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano durante 12 volúmenes de columna seguido por metanol al 10 % en diclorometano durante 3 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1,845 g).  
40  
45  
50  
55 CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET}$  = 0,85 min;  $MH^+$  346

Las fracciones impuras de la cromatografía se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando un aceite amarillo (380 mg). El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (4 x 1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando una porción adicional del compuesto del título como un sólido amarillo pálido (198 mg).  
60

Intermedio 8: 5-Butil-N-(3,4-dimetoxibencil)3-yodo-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

A una solución de 5-butil-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (5 g, 15,72 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (10,43 g, 23,58 mmol) en DMF anhidra (250 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (4,23 ml, 28,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas. Se añadió (3,4-dimetoxifenil)metanamina (20 ml, 94 mmol) y la mezcla se  
65

calentó a 40 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el aceite resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío proporcionando un aceite amarillo semicristalino (23,7 g). El residuo se absorbió en Florosil, se cargó en un cartucho de 330 g de sílice preacondicionado y se purificó mediante cromatografía usando ciclohexano en 1 volumen de columna seguido por un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano durante 14 volúmenes de columna seguido por acetato de etilo durante 4 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas que contenían solo el material deseado por análisis por CL-EM se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como una espuma amarilla pálida (4,58 g).

CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 1,08-1,09$  min; MH<sup>+</sup> 468

RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) incluye  $\delta = 7,90 - 7,65$  (m, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,93 (s, 2 H), 4,70 – 4,61 (m, 2 H), 3,73 (s, 6 H), 2,75 - 2,67 (m, 2 H), 1,78 - 1,67 (m, 2 H), 1,40 - 1,28 (m, 2 H), 0,90 (t, 3 H)

#### Intermedio 9: 5-Butil-3-(6-(clorohex-1-in-1-il)-N-(3,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

Una mezcla agitada desgasificada de nitrógeno de 5-butil-N-(3,4-dimetoxibencil)-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina (4,58 g, 9,7 mmol), yoduro de cobre (I) (278 mg, 1,46 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (515 mg, 0,734 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (105 ml) se calentó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno antes de la adición de una solución de 6-cloro-1-hexina (1,712 g, 14,69 mmol) y trietilamina (2,047 ml, 14,69 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra desgasificada de nitrógeno (15 ml), gota a gota durante 5 minutos. La reacción se agitó a 60 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción enfriada se evaporó al vacío y el aceite resultante se repartió entre agua/salmuera 1:1 y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío proporcionando un aceite naranja. El aceite se disolvió en el volumen mínimo de diclorometano, se cargó en un cartucho de 330 g de sílice preacondicionado y se purificó mediante cromatografía usando ciclohexano durante 1 volumen de columna seguido por un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano durante 14 volúmenes de columna seguido por acetato de etilo durante 2 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como una espuma amarilla (3,334 g).

CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 1,26, 1,28$  min; MH<sup>+</sup> 456

RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta = 6,90$  (s ancho, 2 H), 6,81 - 6,70 (m, 1 H), 4,77 (s ancho, 2 H), 3,94 - 3,72 (m, 6 H), 3,49 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 2,88 (t, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 2,25 (s ancho, 2 H), 1,90 - 1,71 (m, 4 H), 1,62 - 1,52 (m, 2 H), 1,48 - 1,31 (m, 2 H), 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H)

#### Intermedio 10: 5-Butil-N-(3,4-dimetoxibencil)-3-(6-(pirrolidin-1-il)hex-1-in-1-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

A una solución de 5-butil-3-(6-clorohex-1-in-1-il)-N-(3,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina (3,334 g, 7,31 mmol) en acetonitrilo anhidro (4 ml) se añadió trietilamina (3,06 ml, 21,94 mmol) y pirrolidina (1,831 ml, 21,94 mmol). La solución se agitó a 70 °C durante 18 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción un equivalente adicional de pirrolidina (0,61 ml, 7,31 mmol) y trietilamina (1,019 ml, 7,31 mmol). La solución se agitó a 70 °C durante otras 3 horas. La mezcla de reacción enfriada se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua/salmuera (1:1). La fase orgánica se separó, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío proporcionando una goma marrón pegajosa (4,226 g). La goma se disolvió en el volumen mínimo de diclorometano, se cargó en un cartucho de 340 g de sílice preacondicionado y se purificó mediante cromatografía usando diclorometano durante 1 volumen de columna seguido por un gradiente de metanol al 0-30 % (+ 1 % de trietilamina) en diclorometano durante 14 volúmenes de columna seguido por metanol al 30 % (+ 1 % de trietilamina) en diclorometano durante 3 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como una goma marrón pegajosa (1,838 g).

CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 1,11-1,17$  min; MH<sup>+</sup> 491

RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) incluye  $\delta = 7,07 - 7,04$  (m, 1 H), 7,00 - 6,95 (m, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 3,83 - 3,78 (m, 6 H), 2,82 - 2,56 (m, 10 H), 1,90 - 1,67 (m, 10 H), 1,44 - 1,32 (m, 2 H), 0,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H)

#### Intermedio 11: 3-(6-Clorohex-1-in-1-il)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

A una solución desgasificada de nitrógeno de 3-yodo-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (307 mg, 0,959 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (6 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió yoduro de cobre (I) (36,5 mg, 0,192 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (75 mg, 0,107 mmol) y, finalmente, trietilamina (0,267 ml, 1,918 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos y después se añadió una solución de 6-clorohex-1-ina (224 mg, 1,918 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. Otros 2 equivalentes de 6-clorohex-1-ina (224 mg, 1,918 mmol) y la reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 1 hora. La reacción se evaporó al vacío proporcionando un aceite rojo oscuro. El aceite se repartió entre agua/salmuera (1:1) y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío proporcionando un aceite naranja (621 mg). El material bruto se disolvió en una cantidad mínima de DCM, se cargó en un cartucho de 50 g de sílice y se purificó por cromatografía usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano durante 60 minutos. Las fracciones apropiadas que contenían producto deseado se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (163,5 mg).

CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,80$  min; MH<sup>+</sup> 309, 311

#### Intermedio 12: 5-(2-Metoxietil)-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

A una solución de 3-(6-clorohex-1-in-1-il)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (84 mg, 0,230 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (4 ml) se añadió pirrolidina (0,132 ml, 1,579 mmol) y trietilamina (0,293 ml, 2,105 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. Se añadieron 66  $\mu$ l (1,5 eq) adicionales de pirrolidina y 147  $\mu$ l (2 eq) de trietilamina a la reacción y la reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. Se añadieron 66  $\mu$ l (1,5 eq) adicionales de pirrolidina y 147  $\mu$ l (2 eq) de trietilamina a la reacción. La reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. La reacción se evaporó al vacío proporcionando un aceite amarillo oscuro. Una solución del aceite en etanol (35 ml) se hizo pasar a través del H-cube (ajustes: 55 °C, todo hidrógeno, 1 ml/min de caudal y paladio sobre carbono al 10 % CatCart30 como catalizador). Se insertó un nuevo cartucho de paladio sobre carbono al 10 % CatCart30 en el H-

cube y la solución se hizo pasar a través del H-cube de nuevo (ajustes: 55 °C, todo hidrógeno, 1 ml/min de caudal). La solución se evaporó al vacío proporcionando un aceite amarillo pálido y el producto bruto se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como un aceite transparente (84 mg).

5 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,46$  min;  $MH^+ 348$

Intermedio 13: 5-Butil-3-(5-(cloropent-1-in-1-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

A una solución desgasificada de nitrógeno de 5-butil-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (250 mg, 0,786 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (6 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió yoduro de cobre (I) (30 mg, 0,158 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (62 mg, 0,088 mmol) y, finalmente, trietilamina (0,219 ml, 1,572 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos y después se añadió una solución de 5-cloro-1-pentina (161 mg, 1,572 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 80 minutos. La reacción se evaporó al vacío proporcionando un aceite marrón. El aceite se repartió entre agua/salmuera (1:1) y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío proporcionando un sólido marrón.

10 El sólido se absorbió en Florisil, se cargó en un cartucho de 50 g de sílice y se purificó por cromatografía usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano durante 60 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (172 mg).

15 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,91$  min;  $MH^+ 293, 295$

20 Intermedio 14: 5-Butil-3-(5-(piperidin-1-il)pentil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

A una solución de 5-butil-3-(5-cloropent-1-in-1-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (168 mg, 0,574 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3,5 ml) se añadió una solución de piperidina (147 mg, 1,722 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (0,5 ml) y trietilamina (0,32 ml, 2,295 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 190 minutos. Se añadieron a la reacción 73 mg (0,857 mmol) adicionales de piperidina y 160  $\mu$ l (1,148 mmol) de trietilamina. La reacción se agitó a 80 °C durante 2,5 horas adicionales y después a temperatura ambiente durante 15,5 horas. Se añadieron a la reacción 73 mg (0,857 mmol) adicionales de piperidina y 160  $\mu$ l (1,148 mmol) de trietilamina. La reacción se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. La reacción se evaporó al vacío proporcionando un aceite amarillo oscuro. Una solución del aceite en etanol (50 ml) se hizo pasar a través del H-cube (ajustes: 30 °C, todo hidrógeno, 1 ml/min de caudal y paladio sobre carbono al 10 % CatCart30 como catalizador). Se insertó un nuevo cartucho de paladio sobre carbono al 10 % CatCart30 en el H-cube y la solución se hizo pasar a través del H-cube de nuevo (ajustes: 30 °C, todo hidrógeno, 1 ml/min de caudal). La solución se evaporó al vacío proporcionando un aceite amarillo pálido. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (3 x 1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (91 mg).

25 CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 0,83$  min;  $MH^+ 346$

Intermedio 15: 5-Butil-3-(5-(pirrolidin-1-il)pentil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

A una solución desgasificada de 5-butil-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (79 mg, 0,248 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2,0 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió yoduro de cobre (I) (10 mg, 0,053 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (32 mg, 0,028 mmol) y, finalmente, trietilamina (0,076 ml, 0,546 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos y después se añadió una solución de 1-(4-pentil-1-il)piperidina (75 mg, 0,546 mmol) (Chemical Communications 46(19), 3351-3353; 2010) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 1 hora. Se añadió a la reacción una solución de 1-(4-pentil-1-il)pirrolidina (75 mg, 0,546 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 40 minutos. La reacción se evaporó al vacío proporcionando un aceite amarillo oscuro. Una solución filtrada del aceite en etanol (15 ml) se hizo pasar a través del H-cube (ajustes: 45 °C, todo hidrógeno, 1 ml/min de caudal y paladio sobre carbono al 10 % CatCart30 como catalizador). La solución se hizo pasar a través del H-cube otras dos veces usando un nuevo cartucho de CatCart 30 en cada ocasión. La solución se evaporó al vacío proporcionando un aceite incoloro. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg).

35 CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 0,79$  min;  $MH^+ 332$

Intermedio 16: 5-Butil-N-(2,4-dimetoxibencil)3-yodo-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

Una solución de 5-butil-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (50 g, 157 mmol), (2,4-dimetoxifenil)metanamina (60 g, 359 mmol) y 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina (47,9 g, 314 mmol) en acetonitrilo (500 ml) se trató con hexafluorofosfato (V) de ((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfonio (100 g, 192 mmol) y se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se filtró para eliminar el precipitado y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó en un cartucho de sílice (1500 g) (aplicado un mínimo de DCM), se eluyó con el 0-80 % de ciclohexano-EtOAc (12 volúmenes de columna). Las fracciones que contenían producto se evaporaron parcialmente dando una suspensión pesada que se filtró y el sólido se secó al aire proporcionando el compuesto del título (37,5 g, 80 mmol) como un polvo blanco.

55 CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,91$  min;  $MH^+ 468$

60 RMN de  $^1H$  (400MHz, CLOROFORMO-*d*) incluye  $\delta = 6,43 - 6,33$  (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,90 - 2,80 (m, 2H), 1,84 (s, 2H), 1,48 - 1,35 (m, 2H), 0,94 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H)

65 Los licores madre y las fracciones impuras se evaporaron proporcionando sólidos amarillos. Los materiales impuros combinados se trituraron con acetato de etilo proporcionando un sólido color crema (30 g). Una trituración adicional con dietiléter (50 ml) seguido por DCM/Et<sub>2</sub>O (1:1, 30 ml) proporcionó una porción adicional del compuesto del título como un sólido blanco (25,7 g).

Intermedio 17: 5-Butil-3-(6-(clorohex-1-in-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

Una solución de 5-butil-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina (50 g, 107 mmol), 6-cloro-1-hexina (18,71 g, 160 mmol), trietilamina (22,37 ml, 160 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5,63 g, 8,02 mmol) y yoduro de cobre (I) (3,04 g, 15,94 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1000 ml) en atmósfera de nitrógeno se calentó a 70 °C durante 4 horas. La solución enfriada se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en un cartucho de 1,5 kg de sílice y eluyendo con el 20 – 80 % de ciclohexano - EtOAc durante 12 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se evaporaron proporcionando el compuesto del título como una espuma amarilla (25,5 g).

CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 1,05$  min;  $MH^+ 456, 458$

RMN de  $^1H$  (400MHz, CLOROFORMo-*d*) incluye  $\delta = 6,71 - 6,54$  (m, 1H), 6,41 - 6,31 (m, 2H), 4,75 (s ancho, 2H), 3,77 (s, 4H), 3,67 (s ancho, 3H), 3,50 – 3,43 (m, 2H), 2,89 - 2,76 (m, 3H), 2,26 - 2,15 (m, 2H), 1,30 - 1,20 (m, 1H), 0,92 (t,  $J=7,3$  Hz, 3H)

Intermedio 18: 5-Butil-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-(6-(clorohex-1-in-1-il)hex-1-in-1-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

Una solución de 5-butil-3-(6-clorohex-1-in-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina (30 g, 65,8 mmol), pirrolidina (16,32 ml, 197 mmol) y  $Et_3N$  (27,5 ml, 197 mmol) en acetonitrilo (400 ml) se calentó a 70 °C durante 16 horas. Se añadió más pirrolidina (7 g) y la solución se calentó a 70 °C durante 8 horas. La solución enfriada se evaporó y el residuo se purificó en un cartucho de sílice (750 g) eluyendo con EtOAc (2 volúmenes de columna) seguido por MeOH al 20-30 % (+ 1 % de  $Et_3N$ ) / EtOAc (16 volúmenes de columna) proporcionando el compuesto del título como una goma amarilla (23,3 g).

CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 1,15$  min;  $MH^+ 491$

RMN de  $^1H$  (400MHz, CLOROFORMo-*d*) incluye  $\delta = 7,31 - 7,25$  (m, 1H), 6,42 – 6,23 (m, 2H), 4,76 (s ancho, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,88 – 2,78 (m, 6H), 2,67 - 2,60 (m, 2H), 2,18 – 2,11 (m, 2H), 1,93 – 1,75 (m, 6H), 1,63 (s ancho, 2H), 1,43 – 1,28 (m, 4H), 0,91 (t,  $J=7,3$ Hz, 3H)

Intermedio 19: 5-Butil-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

Una solución de 5-butil-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-(6-(pirrolidin-1-il)hex-1-in-1-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina (20 g, 40,8 mmol) en etanol (500 ml) se hidrogenó sobre Pd-C (5 g, 4,70 mmol) durante 4 horas (absorción de  $H_2$  completa). La mezcla se filtró a través de Hyflo y se evaporó. El residuo en DCM (30 ml) se purificó en un cartucho de 120 g de sílice (Redisep Gold) eluyendo con tolueno-etanol- $NH_3$  (85 / 15 / 1,5) en 7 lotes, extrayendo producto e impurezas de recorrido inferior y reciclando el cartucho cada vez (volumen total ~ 3 litros). La evaporación de las fracciones apropiadas proporcionó el compuesto del título como una goma amarilla (16,3 g).

CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 1,15$  min;  $MH^+ 495$

RMN de  $^1H$  (400MHz, CLOROFORMo-*d*) incluye  $\delta = 6,49 - 6,41$  (m, 2H), 6,12 – 6,02 (m, 1H), 4,82 (s ancho, 2H), 3,85 – 3,78 (m, 6H), 3,04 – 2,96 (m, 2H), 2,88 – 2,80 (m, 2H), 2,57 (s ancho, 4H), 2,50 – 2,43 (m, 2H), 0,97 (t,  $J=7,3$  Hz, 3H)

Intermedio 20: 7-(5-Butil-7-((2,4-dimetoxibencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il)heptan-1-ol

Se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (68 mg, 0,097 mmol), trietilamina (0,537 ml, 3,85 mmol) y yoduro de cobre (37 mg, 0,194 mmol) a una solución desgasificada de nitrógeno de 5-butil-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina (600 mg, 1,284 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (15 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 60 °C antes de la adición de hept-6-in-1-ol (432 mg, 3,85 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante 2,5 horas. Se añadieron a la reacción 0,5 equivalentes adicionales de hept-6-in-1-ol (72 mg, 0,642 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 2,5 horas adicionales en atmósfera de nitrógeno a 60 °C. Se añadieron a la reacción 0,5 equivalentes adicionales de hept-6-in-1-ol (72 mg, 0,642 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 4 horas adicionales en atmósfera de nitrógeno a 60 °C y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío proporcionando un aceite marrón. El aceite resultante se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua/salmuera (1:1, 15 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se retroextrajo con acetato de etilo (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío proporcionando el intermedio alquino como un aceite naranja (1,21 g).

Una mezcla del aceite y paladio al 10 % en peso sobre carbono (200 mg) en etanol (20 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 22 horas. La reacción se filtró a través de un cartucho de celite (10 g) y se evaporó al vacío proporcionando un aceite naranja. El aceite se disolvió en el volumen mínimo de diclorometano, se cargó en un cartucho de 50 g de sílice y se purificó usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano durante 60 minutos seguido por la elución con acetato de etilo (300 ml) y después metanol al 10 % en diclorometano (70 ml). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando un aceite naranja. El aceite se disolvió en el mínimo volumen de diclorometano, se cargó en un cartuchos de 50 g de sílice y se purificó usando un gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano durante 40 min. (longitud de onda de detección = 230 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando un aceite amarillo (380 mg). Una mezcla del aceite y paladio al 10 % en peso sobre carbono (200 mg) en etanol (20 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 20 horas. La reacción se filtró a través de un cartucho de celite (10 g) y se evaporó al vacío proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (264 mg).

CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 1,17$  min;  $MH^+ 456$

Intermedio 21: 3-(7-Bromoheptil)-5-butil-N-(2,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

Una solución de trifenilfosfina (182 mg, 0,695 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de 7-(5-butil-7-((2,4-dimetoxibencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il)heptan-1-ol (264 mg, 0,579 mmol) y tetrabromuro de carbono (231 mg, 0,695 mmol) en diclorometano (5 ml). Se agitó la reacción a temperatura

ambiente durante 18 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción una porción adicional de tetrabromuro de carbono (231 mg, 0,695 mmol) y trifenilfosfina (182 mg, 0,695 mmol). Se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó al vacío proporcionando un aceite amarillo. El aceite se disolvió en diclorometano (DCM) anhidro (7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción tetrabromuro de carbono (231 mg, 0,695 mmol) y trifenilfosfina (182 mg, 0,695 mmol). Se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 17,5 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción tetrabromuro de carbono (115 mg, 0,348 mmol) y trifenilfosfina (91 mg, 0,348 mmol) adicionales. Se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se evaporó al vacío proporcionando un aceite transparente. El aceite resultante se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua/salmuera (1:1, 15 ml). La capa orgánica se separó, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío proporcionando un sólido amarillo pálido (1,40 g). El sólido se disolvió en el volumen mínimo de diclorometano, se cargó en un cartucho de 50 g de sílice y se purificó usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano durante 60 minutos seguido por metanol al 0-20 % en DCM durante 30 minutos. Las fracciones que contenían solo un componente se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (55 mg).

15 CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 1,47$  min;  $MH^+ 518, 520$

Las fracciones que contenían dos componentes se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando una porción adicional del compuesto del título como una mezcla 1:1 con óxido de trifenilfosfina como un aceite amarillo pálido (270 mg)

CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 1,47$  min;  $MH^+ 518, 520$  0,98 min;  $MH^+ 279$

20 Intermedio 22: 3-(6-(Azepan-1-il)hexil)-5-butil-N-(2,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

A una suspensión de 5-butil-3-(6-clorohex-1-in-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina (400 mg, 0,877 mmol) y hexametilénimina (0,297 ml, 2,63 mmol) en acetonitrilo (7 ml) se añadió trietilamina (0,367 ml, 2,63 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La temperatura se aumentó a 80 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación en atmósfera de nitrógeno durante 7 horas adicionales. A la mezcla de reacción se añadió una solución de hexametilénimina (0,149 ml, 1,32 mmol) y trietilamina (0,184 ml, 1,32 mmol) y se dejó en agitación en atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 72 horas adicionales. La mezcla de reacción se evaporó al vacío proporcionando un aceite marrón que se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó usando una frita hidrófoba y se concentró al vacío proporcionando un aceite marrón. El aceite se disolvió en la cantidad mínima de diclorometano, que se cargó después y se purificó en un cartucho de aminopropil-sílice (50 g) usando un gradiente del 0-100 % de acetato de etilo-ciclohexano seguido por un gradiente del 0-25 % de metanol-diclorometano durante 60 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron la vacío proporcionando un aceite marrón, que después se mezcló azeotrópicamente con diclorometano y éter de petróleo (40 - 60) dando un sólido marrón (0,185 g).

35 El sólido se disolvió en etanol (45 ml) y se hidrogenó usando el H-cube (ajustes: 40 °C, todo H<sub>2</sub>, 1 ml/min de caudal) y un CatCart 30 de Pd al 5 %/C como catalizador. El disolvente obtenido se concentró al vacío proporcionando un aceite marrón que se disolvió en etanol (20 ml) y se hidrogenó usando el H-cube (ajustes: 40 °C, todo H<sub>2</sub>, 1 ml/min de caudal) y un CatCart 30 de Pd al 5 %/C como catalizador. El disolventes se hidrogenó adicionalmente usando el H-cube (ajustes: 40 °C, H<sub>2</sub> completo, 1 ml/min de caudal) y el mismo CatCart 30 de Pd al 5 %/C como catalizador. La solución obtenida se evaporó al vacío proporcionando un aceite marrón. El aceite marrón se disolvió después en una cantidad mínima de diclorometano, que después se cargó y se purificó mediante cromatografía en sílice aminopropilo (20 g) usando un gradiente del 0-10 % de metanol-diclorometano durante 40 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron la vacío proporcionando un aceite marrón, que después se mezcló azeotrópicamente con diclorometano y éter de petróleo (40 - 60) dando el compuesto del título como un aceite marrón (0,100 g).

45 CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 1,19$  min;  $MH^+ 523$

Intermedio 23: 5-Butil-3-(5-(cloropent-1-in-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

Se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (101 mg, 0,144 mmol), trietilamina (0,403 ml, 2,89 mmol) y yoduro de cobre (55,0 mg, 0,289 mmol) a una solución desgasificada de nitrógeno de 5-butil-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina (900 mg, 1,926 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (23 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 60 °C antes de la adición de 5-cloropent-1-ina (296 mg, 2,89 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. Se añadieron a la reacción 0,30 equivalentes adicionales de 5-cloropent-1-ina (59 mg, 0,575 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2,5 horas adicionales y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío proporcionando un aceite marrón. El aceite resultante se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua/salmuera (1:1, 10 ml). La capa orgánica se separó, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío proporcionando un aceite marrón (1,32 g). El aceite se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano, se cargó en un cartucho de 100 g de sílice y se purificó por cromatografía usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano durante 60 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando un aceite naranja. El aceite se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano, se cargó en un cartucho de 100 g de sílice y se volvió a purificar por cromatografía usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en ciclohexano durante 60 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como un aceite naranja (720 mg).

60 CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 1,32$  min;  $MH^+ 442, 444$

65 Intermedio 24: (S)-5-Butil-N-(3,4-dimetoxibencil)-3-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

A una solución agitada de 5-butil-3-(6-clorohex-1-in-1-il)-N-(3,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina (225 mg, 0,493 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió trietilamina (0,413 ml, 2,96 mmol) y clorhidrato de (S)-3-fluoropirrolidina (186 mg, 1,480 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 22 horas. A la mezcla de



reacción se añadió clorhidrato de (S)-3-fluoropirrolidina adicional (186 mg, 1,480 mmol) y trietilamina adicional (0,413 ml, 2,96 mmol) y se continuó con el calentamiento a 75 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó y se secó usando una frita hidrófoba antes de su concentración al vacío dando un aceite rojo oscuro. El material bruto se disolvió en MeOH (40 ml) y se hidrogenó usando el H-Cube (ajuste: 40 °C, todo H<sub>2</sub>). La mezcla bruta se concentró al vacío, se volvió a disolver en una cantidad mínima de DCM y se cargó en la parte superior de un cartucho de aminopropil-sílice (70 g). La columna se eluyó usando un gradiente del 0-100 % de EtOAc/ciclohexano durante 60 minutos seguido por una purga con el 0-25 % de MeOH/DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando un aceite naranja. El aceite se disolvió en metanol (40 ml) y se hizo pasar a través del H-cube (ajustes: todo H<sub>2</sub>, 40 °C, CatCart30 de paladio sobre carbono al 10 % como catalizador). La solución se concentró al vacío proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (119 mg).  
CLEM (Procedimiento B): t<sub>RET</sub> = 1,19 min; MH<sup>+</sup> 513

Intermedio 25: (S)-5-Butil-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

Se añadió trietilamina (0,860 ml, 6,20 mmol) a una mezcla de clorhidrato de (S)-3-fluoropirrolidina (390 mg, 3,10 mmol) y 5-butil-3-(5-cloropent-1-in-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina (457 mg, 1,034 mmol) en N,N-dimetilformamida (7 ml). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 18 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción una porción adicional de clorhidrato de (S)-3-fluoropirrolidina (195 mg, 1,55 mmol) y trietilamina (0,430 ml, 3,10 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante otras 6 horas. Se añadió N,N-dimetilformamida (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas adicionales y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó al vacío proporcionando un aceite marrón. El aceite resultante se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua/salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío proporcionando un aceite marrón. El aceite se disolvió en el mínimo volumen de diclorometano, se cargó en un cartucho de 50 g de sílice funcionalizado con aminopropilo y se purificó usando un gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano durante 40 min. (longitud de onda de detección = 230 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando un aceite marrón (261 mg). Una mezcla del aceite y paladio al 10 % en peso sobre carbono (50 mg) en etanol (20 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Se añadió a la reacción paladio sobre carbono al 10 % adicional (50 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. Se añadió a la reacción una porción adicional de paladio sobre carbono al 10 % (50 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. La reacción se filtró a través de un cartucho de celite (10 g) y se evaporó al vacío proporcionando un aceite marrón. El aceite se disolvió en el mínimo volumen de diclorometano, se cargó en un cartucho de 50 g de sílice funcionalizado con aminopropilo y se purificó usando un gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano durante 40 min. (longitud de onda de detección = 230 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como un aceite marrón (175 mg).  
CLEM (Procedimiento B): t<sub>RET</sub> = 1,23 min; MH<sup>+</sup> 499

Intermedio 26: (R)-5-Butil-N-(3,4-dimetoxibencil)-3-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

Se preparó de modo similar al intermedio 24 a partir de 5-butil-3-(6-clorohex-1-in-1-il)-N-(3,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina y clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina  
CLEM (Procedimiento B): t<sub>RET</sub> = 1,17 min; MH<sup>+</sup> 513

Intermedio 27: (R)-5-Butil-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

Se preparó de modo similar al intermedio 25 a partir de 5-butil-3-(5-cloropent-1-in-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina y clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina  
CLEM (Procedimiento B): t<sub>RET</sub> = 1,23 min; MH<sup>+</sup> 499

Intermedio 28: 1-(6-(5-Butil-7-((2,4-dimetoxibencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il)hexil)piperidin-4-ol

Se preparó de modo similar al intermedio 22 a partir de 5-butil-3-(6-clorohex-1-in-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina y 4-hidroxipiperidina  
CLEM (Procedimiento B): t<sub>RET</sub> = 1,09 min; MH<sup>+</sup> 525

Intermedio 29: 1-(5-(5-Butil-7-((2,4-dimetoxibencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il)pentil)piperidin-4-ol

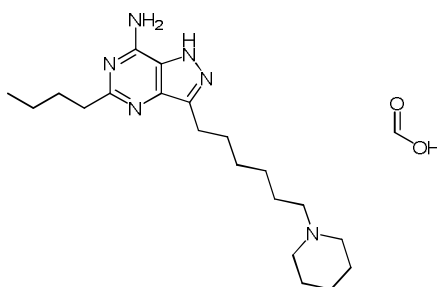
Se añadió trietilamina (0,327 ml, 2,355 mmol) a una solución de 4-hidroxipiperidina (238 mg, 2,355 mmol) y 5-butil-3-(5-cloropent-1-in-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina (347 mg, 0,785 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml). La solución se calentó a 80 °C y se agitó durante 17 horas. Se añadió una porción adicional de 4-hidroxipiperidina (79 mg, 0,785 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó con la agitación a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó al vacío proporcionando un aceite marrón. El aceite resultante se repartió entre diclorometano (2 x 25 ml) y agua/salmuera (1:1, 20 ml). La capa orgánica se separó, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío proporcionando un aceite marrón (643 mg). El aceite se disolvió en el mínimo volumen de diclorometano, se cargó en un cartucho de 50 g de aminopropil-sílice y se purificó usando un gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano durante 40 min (longitud de onda de detección = 230 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando un sólido marrón (253 mg). Una mezcla del sólido y paladio sobre carbono al 10 % en peso (100 mg) en etanol (20 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. Se añadió a la reacción una porción adicional de paladio sobre carbono al 10 % (100 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16 horas adicionales. Se añadió a la reacción una porción adicional de paladio sobre carbono al 10 % (50 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas adicionales. La reacción se filtró a través de un cartucho de celite (10 g) y se evaporó al vacío proporcionando el compuesto del título como un aceite marrón (224 mg).  
CLEM (Procedimiento B): t<sub>RET</sub> = 1,07 min; MH<sup>+</sup> 511

**Intermedio 30: 5-Butil-N-(3,4-dimetoxibencil)-3-(6-(fluoropiperidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina**

Se preparó de modo similar al intermedio 24 a partir de 5-butil-3-(6-clorohex-1-in-1-il)-N-(3,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina y clorhidrato de 4-fluoropiperidina  
CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 1,23$  min;  $MH^+ 527$

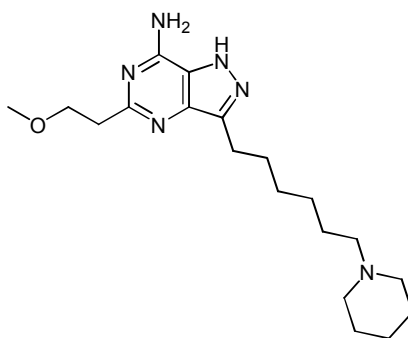
5 **Intermedio 31: 5-Butil-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-(5-(fluoropiperidin-1-il)pentil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina**

Se preparó de modo similar al intermedio 25 a partir de 5-butil-3-(5-cloropent-1-in-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina y clorhidrato de (R)4-fluoropiperidina  
CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 1,26$  min;  $MH^+ 513$

**PREPARACIÓN DE LOS EJEMPLOS**10 **Ejemplo 1: Formiato de 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina**

Una mezcla de 5-butil-3-(6-(piperidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (87 mg, 0,242 mmol) y oxocloruro de fósforo (1,5 ml, 16,09 mmol) se calentó a 120 °C durante 45 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota con agitación vigorosa a una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20 % (24 ml) (el pH de la mezcla después de la adición fue de 14). La mezcla se ajustó a pH 12 usando solución acuosa 2 M de ácido cítrico y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío proporcionando un aceite rojo/marrón (95 mg). El material (95 mg) se suspendió en 2-propanol (2 ml) y solución de amoníaco al 35 % (0,88) (2 ml). La reacción se agitó a 140 °C durante 90 minutos en un microondas Biotage Initiator. La reacción se evaporó al vacío proporcionando un aceite rojo. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (2 x 1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento A). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (13,2 mg).

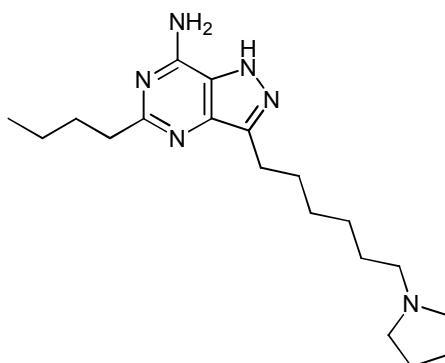
CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,44$  min;  $MH^+ 359$

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

Una mezcla de 5-(2-metoxietil)-3-(6-(piperidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (116,5 mg, 0,322 mmol) y oxocloruro de fósforo (1,9 ml, 20,38 mmol) se calentó a 120 °C durante 45 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío proporcionando un aceite rojo/marrón. Se añadió tolueno (5 ml) al aceite y la suspensión resultante se evaporó al vacío proporcionando un aceite rojo/marrón. El aceite se disolvió en *iso*-propanol (2 ml) y se añadió amoníaco 0,88 (2 ml, 36,2 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 60 minutos en un microondas Biotage Initiator y la reacción se evaporó al vacío proporcionando un sólido rojo. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (2 x 1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como un aceite transparente (15,6 mg).

CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 0,76$  min;  $MH^+ 361$

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



#### Procedimiento A

Una mezcla de 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7(6*H*)-ona (245 mg, 0,709 mmol) y oxiclورو de fósforo (12,89 ml, 138 mmol) se agitó a 120 °C durante 45 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío proporcionando un aceite rojo/marrón. Se añadió tolueno (10 ml) al aceite y la suspensión resultante se evaporó al vacío proporcionando un aceite rojo/marrón. El aceite se disolvió en *iso*-propanol (7 ml) y se añadió amoniaco 0,88 (5,88 ml, 106 mmol). La reacción se agitó a 120 °C durante 60 minutos en un microondas Biotage Initiator y después la reacción se evaporó al vacío proporcionando un sólido naranja. El material bruto se purificó mediante cromatografía en fase inversa usando MDAP (procedimiento A). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (72,1 mg).  
CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 0,84$  min;  $MH^+ 345$

#### Procedimiento B

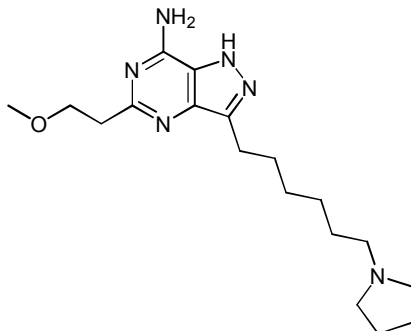
Una mezcla de 5-butil-*N*-(3,4-dimetoxibencil)-3-(6-(pirrolidin-1-il)hex-1-in-1-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina (1,838 g, 3,75 mmol) y paladio sobre carbono al 10 % (200 mg) en etanol (53 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 300 mg adicionales de paladio al 10 % en peso sobre carbono a la reacción en atmósfera de nitrógeno y la reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 250 mg adicionales de paladio al 10 % en peso sobre carbono a la reacción en atmósfera de nitrógeno y la reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de 10 g de celite y el filtrado se evaporó al vacío proporcionando un aceite marrón pegajoso (2,2 g). El aceite se disolvió en ácido trifluoroacético (10 ml) y se calentó en un microondas Biotage Initiator (usando un ajuste de absorción inicial alto) a 120 °C durante 4 horas y después se dejó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción de color negro/verde muy oscuro se evaporó al vacío y el residuo remanente se repartió entre 2-propanol al 25 % en cloroformo (500 ml) y solución acuosa 0,1 M de hidróxido de sodio (500 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío proporcionando una goma marrón (1,74 g). La goma se disolvió en el volumen mínimo de diclorometano, se cargó en un cartucho de 100 g de sílice preacondicionado con diclorometano y se purificó mediante cromatografía usando diclorometano durante 1 volumen de columna seguido por un gradiente de metanol al 0-30 % (+ 1 % de trietilamina) en diclorometano durante 18 volúmenes de columna seguido por metanol al 30 % (+ 1 % de trietilamina) en diclorometano durante 6 volúmenes de columna (longitud de onda de detección = 230 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón pálido (596 mg).  
CLEM (Sistema A):  $t_{RET} = 0,80$  min;  $MH^+ 345$

#### Procedimiento C

Se disolvió 5-butil-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina (5,33 g, 10,77 mmol) en ácido trifluoroacético (45 ml, 584 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en cloroformo:IPA 3:1 (500 ml) y se lavó con hidróxido de sodio acuoso diluido (0,2 M) (400 ml). La mezcla acuosa se extrajo con porciones adicionales de cloroformo:IPA 3:1 (2 x 400 ml). La fase orgánica combinada se filtró a través de una frita hidrófoba y el filtrado se evaporó al vacío proporcionando un sólido amarillo (4,7 g). Una porción del material bruto (1,26 g) se disolvió en diclorometano/metano (15:1) y la solución turbia se filtró a través de un lecho de papeles de filtro de fibra de vidrio al vacío. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se trituró con éter. La suspensión se filtró y el material sólido se lavó con éter, proporcionando el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,695 g).  
CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 0,83$  min;  $MH^+ 345$

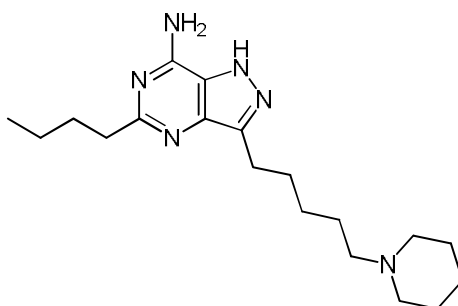
RMN de  $^1H$  (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta = 3,02 - 2,92$  (m, 6H), 2,87 - 2,80 (m, 2H), 2,78 - 2,71 (m, 2H), 1,95 (s, 4H), 1,85 - 1,71 (m, 4H), 1,68 - 1,58 (m, 2H), 1,49 - 1,35 (m, 6H), 0,96 (t,  $J=7,3$  Hz, 3H)

El material restante se disolvió en diclorometano/metano (50 ml, 19:1) y la solución turbia se filtró a través de un lecho de papeles de filtro de fibra de vidrio al vacío. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se trituró con éter. La suspensión se filtró y el material sólido se lavó con éter, proporcionando una porción adicional del compuesto del título como un sólido blancuzco (2,174 g).  
CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 0,85$  min;  $MH^+ 345$

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

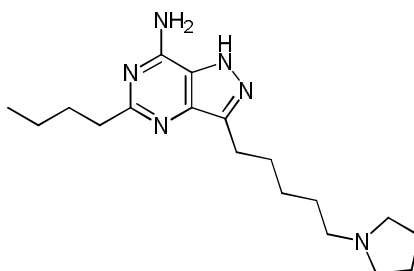
Se preparó de forma similar al Ejemplo 2 a partir de 5-(2-metoxietil)-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

5 CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 0,65$  min;  $MH^+ 347$

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

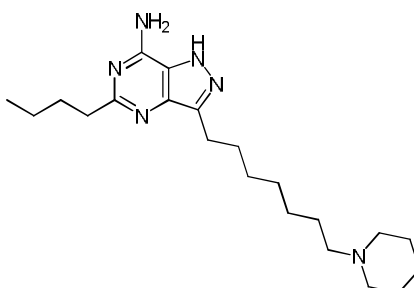
Se preparó de forma similar al Ejemplo 2 a partir de 5-butil-3-(5-(piperidin-1-il)pentil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

10 CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 0,84$  min;  $MH^+ 345$

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

Se preparó de forma similar al Ejemplo 2 a partir de 5-butil-3-(5-(pirrolidin-1-il)pentil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona

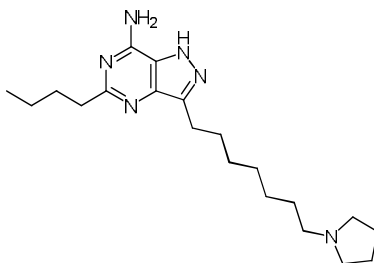
15 CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 0,84$  min;  $MH^+ 345$

**Ejemplo 7: 5-Butil-3-(7-(piperidin-1-il)heptil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina**

Se añadió trietilamina (0,085 ml, 0,608 mmol) a una solución de 3-(7-bromoheptil)-5-butil-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina (150 mg, 0,203 mmol) y piperidina (0,060 ml, 0,608 mmol) en acetonitrilo anhidro (7 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron piperidina (0,060 ml, 0,608 mmol) y trietilamina (0,085 ml, 0,608 mmol) adicionales a la mezcla de reacción y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío proporcionando un aceite transparente. El aceite se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua/salmuera (1:1, 5 ml). La capa orgánica se separó, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío proporcionando un aceite transparente. El aceite se disolvió en ácido trifluoroacético (3 ml, 38,9 mmol) y se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en cloroformo:IPA 3:1 (20 ml) y se lavó con hidróxido de sodio acuoso (0,1 M, 5 ml). La fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba y la fase acuosa se retroextrajo con cloroformo:IPA 3:1 (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron al vacío proporcionando un aceite amarillo (215 mg). El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (3 x 1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando un aceite marrón (88,2 mg). El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento A). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (40,5 mg).

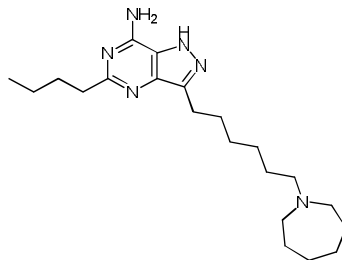
CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET}$  = 0,94 min;  $MH^+$  373

#### Ejemplo 8: 5-Butil-3-(7-(pirrolidin-1-il)heptil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina



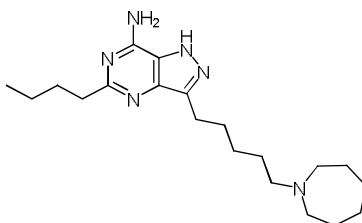
Se preparó de modo similar al Ejemplo 7 a partir de 3-(7-bromoheptil)-5-butil-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina y pirrolidina  
 CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET}$  = 0,82 min;  $MH^+$  359

#### Ejemplo 9: 3-(6-(Azepan-1-il)hexil)-5-butil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina



Se disolvió 3-(6-(azepan-1-il)hexil)-5-butil-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina (0,100 g, 0,191 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml, 26,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en cloroformo:IPA 3:1 (15 ml) y se lavó con hidróxido de sodio acuoso (0,1 M, 5 ml). La fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba y se evaporó al vacío proporcionando un aceite marrón (0,157 g). El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (2 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido blancuzco (38 mg).  
 CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET}$  = 0,88 min;  $MH^+$  373

#### Ejemplo 10: 3-(5-(Azepan-1-il)pentil)-5-butil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina



Se añadió trietilamina (0,282 ml, 2,036 mmol) a una solución de hexametilénimina (0,229 ml, 2,355 mmol) y 5-butil-3-(5-cloropent-1-in-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina (300 mg, 0,679 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml). La solución se calentó a 80 °C y se agitó durante 3,5 horas. Se añadieron 1,5 equivalentes adicionales de hexametilénimina (101 mg, 1,018 mmol) y trietilamina (0,141 ml, 1,018 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 ml) a la mezcla de reacción y se continuó con la agitación a 80 °C durante 18 horas.

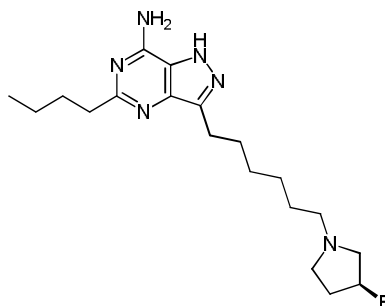
Se añadió una porción adicional de hexametilénimina (101 mg, 1,018 mmol) y trietilamina (0,141 ml, 1,018 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3 ml) a la mezcla de reacción y se continuó con la agitación a 80 °C durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío proporcionando un aceite marrón. El aceite resultante se repartió entre diclorometano (25 ml) y agua/salmuera (1:1, 20 ml). La capa orgánica se separó, se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío proporcionando un aceite marrón. El aceite se disolvió en el mínimo volumen de diclorometano durante 40 min (longitud de onda de detección = 230 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando un aceite marrón (235 mg). El aceite se disolvió en el mínimo volumen de diclorometano, se cargó en un cartucho de 50 g de aminopropil-sílice y se volvió a purificar usando un gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano durante 40 min. (longitud de onda de detección = 230 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el alquino intermedio como un aceite marrón (195 mg).

Una mezcla del aceite y paladio sobre carbono al 10 % en peso (150 mg) en etanol (20 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 19 horas. Se añadió a la reacción paladio sobre carbono al 10 % adicional (100 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 23 horas adicionales. Se añadió a la reacción paladio sobre carbono al 10 % adicional (100 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 5 horas adicionales. La reacción se filtró a través de un cartucho de celite (10 g) y se evaporó al vacío proporcionando un aceite marrón (180 mg). El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (3 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando un aceite amarillo.

El aceite se disolvió en ácido trifluoroacético (3 ml, 38,9 mmol) y se calentó a 60 °C durante 3 horas. La reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas adicionales y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en cloroformo:IPA 3:1 (15 ml) y se lavó con hidróxido de sodio acuoso (0,1 M, 6 ml). La fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba y la fase acuosa se retroextrajo con cloroformo:IPA 3:1 (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron al vacío proporcionando un aceite marrón. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (3 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido beis pálido (32 mg).

CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 0,79$  min;  $MH^+ 359$

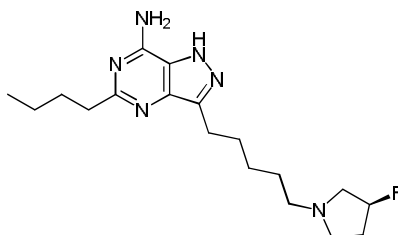
#### Ejemplo 11: (S)-5-Butil-3-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)hexil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina



Una solución de (S)-5-butil-*N*-(3,4-dimetoxibencil)-3-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)hexil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina (119 mg, 0,232 mmol) en ácido trifluoroacético (1 ml, 12,98 mmol) se calentó en un microondas Biotage Initiator (usando un ajuste de absorción inicial alto) a 120 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en cloroformo:IPA 3:1 (50 ml) y se lavó con hidróxido de sodio acuoso (0,1 M, 50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se retroextrajo con cloroformo:IPA 3:1 (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (frita hidrófoba) y se concentraron al vacío. El material (223 mg) se disolvió en MeOH:DMSO (1:1) (2 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido naranja (33 mg).

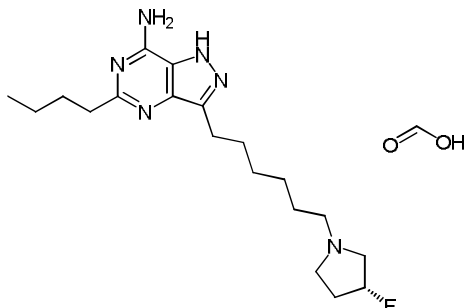
CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 0,91$  min;  $MH^+ 363$

#### Ejemplo 12: (S)-5-Butil-3-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina



Se preparó de forma similar al Ejemplo 9 partiendo de (S)-5-butil-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina  
CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 0,85$  min;  $MH^+ 349$

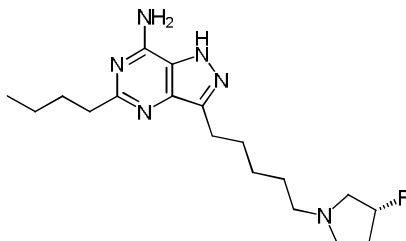
**Ejemplo 13: Formiato de (R)-5-butil-3-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina**



5

Se preparó de forma similar al Ejemplo 11 partiendo de (R)-5-butil-N-(3,4-dimetoxibencil)-3-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina  
CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 0,88$  min;  $MH^+ 363$

**Ejemplo 14: (R)-5-Butil-3-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina**

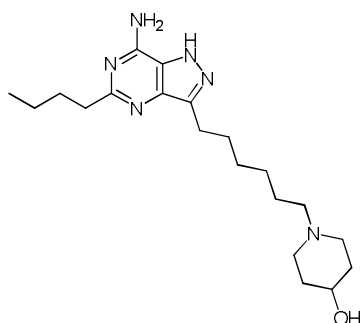


10

Se preparó de forma similar al Ejemplo 9 partiendo de (R)-5-butil-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina  
CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 0,85$  min;  $MH^+ 349$

**Ejemplo 15: 1-(6-(7-Amino-5-butil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il)hexil)piperidin-4-ol**

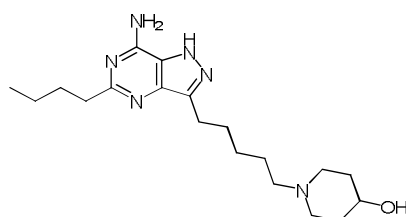
15



Se preparó de forma similar al Ejemplo 9 a partir de 1-(6-(5-butil-7-((2,4-dimetoxibencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il)hexil)piperidin-4-ol  
CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 0,76$  min;  $MH^+ 375$

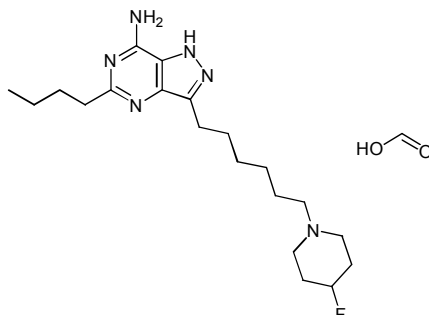
**Ejemplo 16: 1-(5-(7-Amino-5-butil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il)pentil)piperidin-4-ol**

20



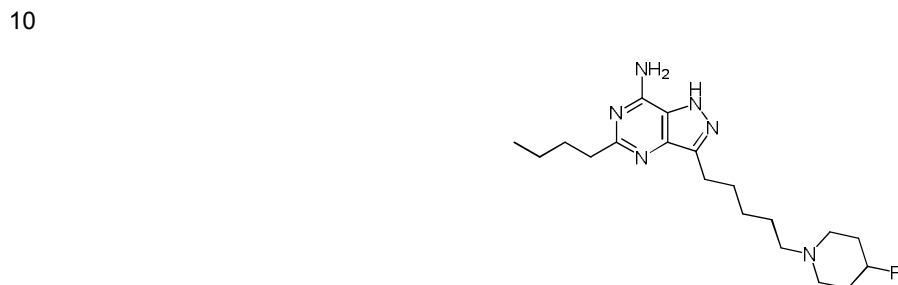
Se preparó de forma similar al Ejemplo 9 a partir de 1-(5-(5-butil-7-((2,4-dimetoxibencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il)pentil)piperidin-4-ol  
 CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 0,71$  min;  $MH^+$  361

**Ejemplo 17: Formiato de 5-butil-3-(6-(4-fluoropiperidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina**



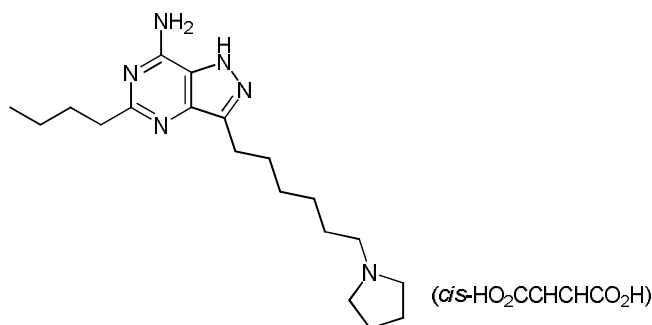
5 Se preparó de forma similar al Ejemplo 11 partiendo de 5-butil-N-(3,4-dimetoxibencil)-3-(6-(4-fluoropiperidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina  
 CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 0,93$  min;  $MH^+$  377

**Ejemplo 18: 5-Butil-3-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)pentil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina**



10 Se preparó de forma similar al Ejemplo 9 partiendo de 5-butil-N-(2,4-dimetoxibencil)-3-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)pentil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina  
 CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 0,90$  min;  $MH^+$  363

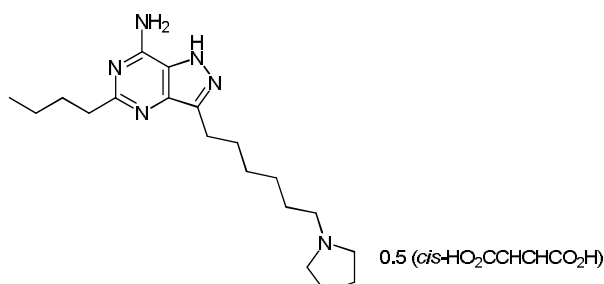
**Ejemplo 19: Maleato de 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina**



15 Un matraz de fondo redondo cargado con 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina (140 mg, 0,406 mmol) se trató con IPA (1,4 ml, 10 vol) y se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50 °C hasta que se generó una solución homogénea. Se añadió directamente ácido málico (47,2 mg, 0,406 mmol) como un sólido y la mezcla de reacción resultante se agitó hasta que tuvo lugar la disolución completa del ácido málico. Después, la solución resultante se trató con una suspensión sometida a sonicación de maleato de 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina (0,5 mg) en IPA (0,1 ml) y la solución resultante se envejeció a 50 °C durante 1 hora antes de dejarla enfriar a 20 °C durante 4 horas. Después, la suspensión resultante se agitó a 20 °C durante la noche. La suspensión se enfrió a 3 °C en un baño de hielo y se envejeció durante 30 minutos antes de recoger el sólido mediante filtración al vacío. El sólido resultante se lavó con IPA helado (2 x 1 ml) antes de secarlo al horno a 40 °C al vacío durante la noche, proporcionando un sólido blancuzco (122 mg). El sólido resultante se secó adicionalmente al vacío a 40 °C, proporcionando el compuesto del título como un sólido blancuzco (95 mg).  
 CLEM (Procedimiento B):  $t_{RET} = 0,79$  min;  $MH^+$  345

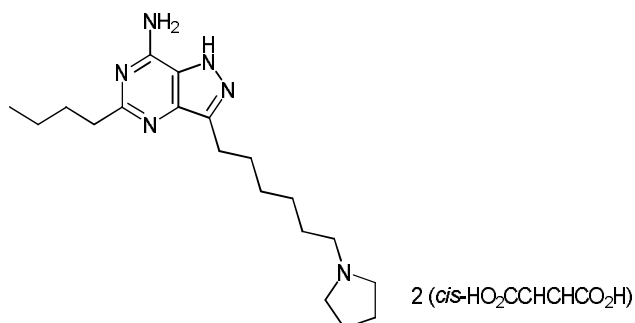
20 RMN de  $^1H$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) incluye  $\delta = 7,05$  (s ancho, 2H), 6,02 (s, 2H), 3,13 - 3,00 (m, 3H), 2,83 (s ancho, 2H), 2,64 (s ancho, 2H), 2,03 - 1,83 (m, 4H), 1,80 - 1,53 (m, 6H), 1,43 - 1,25 (m, 6H), 0,90 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H)



**Ejemplo 20: Hemimaleato de 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina**

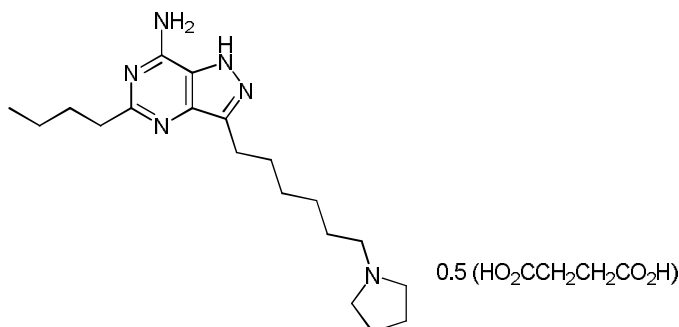
5 Se trató 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina (205 mg,) con ácido maleico (34,5 mg, 0,5 eq) antes de suspenderlo en IPA (2,0 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C, dando como resultando una solución homogénea que al envejecer a 70 °C comenzó a precipitar un sólido. Se encontró que la suspensión resultante se solidificaba después de 30 min a 70 °C por lo que se añadió IPA (0,5 ml) para movilizar la suspensión. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a 20 °C y se envejeció durante la noche a 20 °C antes de filtrarla y lavarla con IPA (2 x 4 ml) nuevo, proporcionando un sólido blanco que se secó al horno a 40 °C al vacío (90 hPa) durante la noche. El sólido resultante (199 mg) se secó adicionalmente al vacío a 50 °C proporcionando el compuesto del título.

10 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) incluye δ = 7,05 (s ancho, 2H), 6,01 (s, 1H), 1,89 – 1,61 (m, 8H), 1,56 – 1,43 (m, 2H), 1,41 – 1,24 (m, 6H), 0,89 (t, J=7,4 Hz, 3H)

**Ejemplo 21: Dimaleato de 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina**

15 Se trató 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina (197,3 mg,) con ácido maleico (133 mg, 0,5 eq) antes de suspenderlo en IPA (2,0 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C, dando como resultando una solución homogénea que al envejecer a 70 °C comenzó a precipitar un sólido. Se encontró que la suspensión resultante se solidificaba a 70 °C por lo que se añadió IPA adicional (2,0 ml) para movilizar la suspensión. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar lentamente a 20 °C y se envejeció durante la noche a 20 °C antes de filtrarla y lavarla con IPA (2 x 4 ml) nuevo, proporcionando un sólido blanco que se secó al horno a 40 °C al vacío (90 hPa) durante la noche proporcionando el compuesto del título (294 mg).

20 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) incluye δ = 6,07 (s, 4H), 3,15 - 3,03 (m, 2H), 2,80 - 2,64 (m, 2H), 2,09 - 1,51 (m, J=7,9 Hz, 10H), 1,42 - 1,25 (m, 6H), 0,91 (t, J=7,4 Hz, 3H)

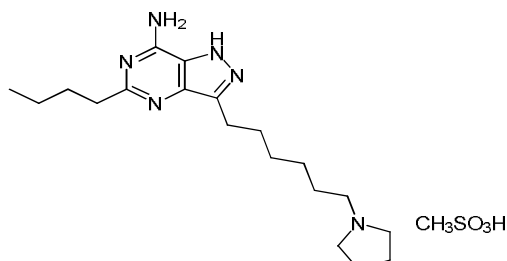
**Ejemplo 22: Hemi-succinato de 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina.**

30 Se trató 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina (196,7 mg,) con ácido succínico (33,7 mg, 0,5 eq) antes de suspenderla en IPA (2,0 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C, dando como resultando una solución homogénea que al envejecer a 70 °C comenzó a precipitar un sólido. Se encontró que la suspensión resultante se solidificaba a 70 °C por lo que se añadió IPA adicional (1,0 ml) para movilizar la suspensión. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar lentamente a 20 °C y se envejeció durante la noche a

20 °C antes de filtrarla y lavarla con IPA (2 x 4ml) nuevo, proporcionando un sólido blanco que se secó al horno a 40 °C al vacío (90 hPa) durante la noche. El sólido resultante (193 mg) se secó adicionalmente al vacío a 50 °C proporcionando el compuesto del título.

5 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) incluye  $\tau^m = 7,08$  (s ancho, 2H), 2,88 - 2,75 (m, 2H), 2,32 (s, 2H), 1,80 - 1,59 (m, 8H), 1,53 - 1,22 (m, 8H), 0,89 (t,  $J=7,4$  Hz, 3H)

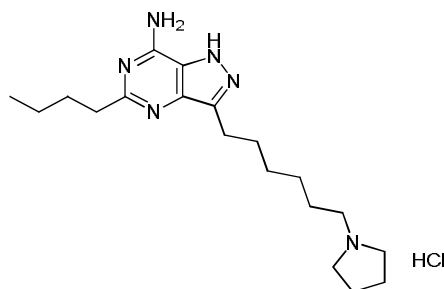
**Ejemplo 23: Metanosulfonato de 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina**



10 Se trató 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina (200,3 mg), suspendida en acetonitrilo (2 ml), a 70 °C con ácido metanosulfónico anhidro (38  $\mu$ l, 1,0 eq). La mezcla de reacción resultante se volvió una solución al añadir ácido metanosulfónico y al envejecer a 70 °C empezó a precipitar un sólido. Se encontró que la suspensión resultante se solidificaba, por lo que se añadió acetonitrilo adicional (2 ml) para movilizar la suspensión. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a 20 °C y se envejeció durante la noche a 20 °C antes de filtrarla y lavarla con acetonitrilo (2 x 4 ml) nuevo, proporcionando un sólido blanco que se secó al horno a 40 °C al vacío (90 hPa) durante la noche proporcionando el compuesto del título (234 mg)

15 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) incluye  $\delta = 7,17 - 6,94$  (m, 2H), 2,89 - 2,76 (m, 2H), 2,64 (s ancho, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,68 (s, 6H), 1,43 - 1,23 (m, 6H), 0,90 (t,  $J=7,4$  Hz, 3H)

**Ejemplo 24: Clorhidrato de 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina**



20 Se suspendió 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina (197,2 mg) en acetonitrilo (2 ml) a 70 °C antes de tratarla con HCl 1,25 M en IPA (0,458 ml), lo que generó una solución. Al envejecer a 70 °C la reacción comenzó a precipitar un sólido y este se mantuvo móvil a lo largo del envejecimiento a 70 °C y, por lo tanto, la reacción se enfrió a 20 °C. La suspensión resultante se envejeció durante la noche a 20 °C antes de filtrarla y lavarla con acetonitrilo (2 x 4 ml) nuevo, proporcionando un sólido blanco que se secó al horno a 40 °C al vacío (90 hPa) durante la noche. El sólido resultante (144 mg) se secó adicionalmente al vacío a 50 °C proporcionando el compuesto del título.

25 RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) incluye  $\delta = 7,18$  (s ancho, 2H), 2,72 - 2,57 (m, 2H), 2,04 - 1,54 (m, 10H), 1,42 - 1,23 (m, 6H), 0,90 (t,  $J=7,4$  Hz, 3H)

Polimorfismo

30 Difracción de rayos X de polvo (XRPD) se realizó sobre 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina según los procedimientos siguientes.

XRPD

35 Los datos se adquirieron en un difractómetro de polvo PANalytical X'Pert Pro, modelo PW3040/60, usando un detector X'Celerator. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu K $\alpha$ , tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 45 mA, ángulo de partida: 2,0° 2 $\theta$ , ángulo final: 40,0° 2 $\theta$ , tamaño de etapa: 0,0167 °2 $\theta$ , tiempo por etapa: 31,75 segundos. La muestra se preparó montando unos pocos miligramos de muestra en una placa de oblea de Si (fondo cero), dando como resultado una capa fina de polvo.

Los ángulos XRPD característicos y los espaciados d para lotes se registran en la Tabla 1 para los ejemplos 21 y 22. El margen de error es aproximadamente  $\pm 0,1^\circ$  2 $\theta$  para cada una de las asignaciones de picos. Las intensidades de picos pueden variar de una muestra a otra debido a la orientación preferente.

40 Las posiciones de los picos se midieron usando el programa informático Highscore.

Tabla 1: Posiciones de los picos XRPD característicos para los ejemplos 21 y 22

Ejemplo 21		Ejemplo 22	
2 $\theta$ / °	espaciados d / Å	2 $\theta$ / °	espaciados d / Å
5,3	16,8	8,1	10,9
5,8	15,2	9,8	9,1
6,4	13,9	11,6	7,6
9,0	9,8	16,0	5,5
10,1	8,8	17,5	5,1
10,9	8,1	19,5	4,5
11,6	7,7	20,2	4,4
12,7	7,0	23,0	3,9
16,0	5,5	23,7	3,7
19,1	4,7		

Los difractogramas de XRPD representativos se muestran en la figura 1 y en la figura 2.

#### EVALUACIÓN BIOLÓGICA

- 5 Los compuestos de la invención se analizaron para determinar su actividad biológica *in vitro* según los ensayos siguientes.

Ensayo para determinar la inducción de interferón- $\alpha$  y TNF- $\alpha$  usando sangre completa (WB) humana nueva

##### Preparación de compuestos

- 10 Los compuestos se prepararon a una concentración requerida 100x en DMSO en placas de microvaloración de fondo plano a un volumen de 1,5  $\mu$ l. Las columnas 1-10 contenían una dilución en serie de 1 en 4 del compuesto de ensayo. Estaba incluida 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 (dando una concentración final 2  $\mu$ M, usada para definir la respuesta máxima aproximada a resiquimod). Cada compuesto se analizó por duplicado para cada donante.

##### Incubación y ensayos para determinar interferón- $\alpha$ y TNF- $\alpha$

- 15 Se recogieron muestras de sangre de tres donantes humanos en heparina sódica (10 U/ml). Se dispensaron 150  $\mu$ l de sangre completa en Col 1 a 11 de placas de ensayo que contenían 1,5  $\mu$ l del compuesto de ensayo o patrón en DMSO. Las placas se dispusieron en una incubadora durante la noche (37 °C, 95 % de aire, 5 % de CO<sub>2</sub>). Después de la incubación durante la noche, las placas se retiraron de la incubadora y se mezclaron en un agitador orbital durante aproximadamente 1 minuto. Se añadieron 100  $\mu$ l de solución salina al 0,9 % a cada pocillo y las placas se mezclaron de nuevo en un agitador orbital. Después 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 de electroquimioluminiscencia MSD (Mesoscale Discovery). El ensayo de IFN- $\alpha$  se llevó a cabo de un modo similar al descrito anteriormente. El ensayo de TNF- $\alpha$  se llevó a cabo según las instrucciones del kit (N° de cat. K111BHB).
- 20
- 25 La citocina liberada se expresó como porcentaje de control de resiquimod 2  $\mu$ M (columna 11). Este porcentaje se representó frente a la concentración del compuesto y se determinó el pCE<sub>50</sub> para la respuesta mediante ajuste de curva de mínimos cuadrados no lineal. Para las respuestas de IFN- $\alpha$ , se seleccionó generalmente un modelo logístico de 4 parámetros. Para las respuestas de TNF en las que se obtuvo una respuesta máxima clara (es decir, se observó un nivel bien definido en la respuesta) se usó generalmente, entonces, un modelo de 4 parámetros. Si la
- 30 asíntota superior de la curva no estaba bien definida, entonces el ajuste de la curva estaba generalmente limitado a una respuesta máxima del 100 % (es decir, a la respuesta a resiquimod 2  $\mu$ M) o a la respuesta de la concentración máxima analizada si esta era superior a la respuesta de resiquimod. Algunas curvas tenían forma de campana para una o ambas citocinas y los datos de las citocinas en la pendiente descendente de la respuesta con forma de campana (es decir, concentraciones superiores a las que dan la respuesta máxima) se excluyeron generalmente del
- 35 ajuste, habitualmente con la excepción de la concentración inmediatamente superior a la respuesta máxima. El ajuste de la curva, por lo tanto, se concentró en la pendiente ascendente de la curva de respuesta a la dosis.

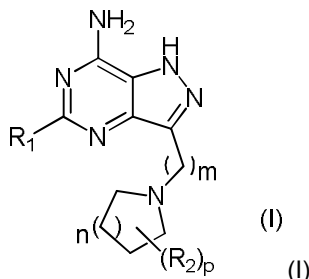
Resultados

Los ejemplos 1 a 24 tenían una pCE<sub>50</sub> media para IFN $\alpha$   $\geq$  5,9. Los ejemplos 3, 21 y 22 tenían una pCE<sub>50</sub> media para IFN $\alpha$  de 6,9, 7,2 y 7,6 respectivamente.

5 Los ejemplos 1 a 24 tenían una pCE<sub>50</sub> media para TFN- $\alpha$   $\geq$  5,4. Los ejemplos 3, 21 y 22 tenían una pCE<sub>50</sub> media para TFN- $\alpha$  de 4,7, < 4,3 y 4,7 respectivamente.

## REIVINDICACIONES

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



5 en la que:

$R_1$  es *n*-alquilo  $C_{3-6}$  o alcoxi  $C_{1-2}$ -alquilo  $C_{1-2}$ ;  
 cada  $R_2$  representa independientemente halo, OH o alquilo  $C_{1-3}$ ;  
 m es un número entero que tiene un valor de 4, 5, 6 o 7;  
 n es un número entero que tiene un valor de 0, 1, 2 o 3;  
 p es un número entero que tiene un valor de 0, 1 o 2;

2. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que  $R_1$  es *n*-butilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que  $R_1$  es 2-metoxietilo.

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

15 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal del mismo, en el que n es 1.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal del mismo, en el que n es 2.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal del mismo, en el que p es 0 o 1.

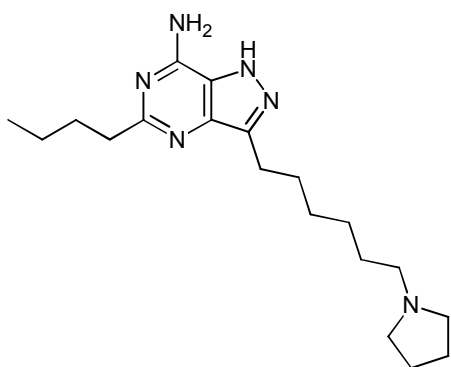
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal del mismo, en el que  $R_2$  representa independientemente halo u OH.

20 9. Un compuesto según la reivindicación 8, o una sal del mismo, en el que  $R_2$  representa independientemente F u OH.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

5-Butil-3-(6-(piperidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina;  
 5-(2-Metoxietil)-3-(6-(piperidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina;  
 25 5-Butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina;  
 5-(2-Metoxietil)-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina;  
 5-Butil-3-(5-(piperidin-1-il)pentil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina;  
 5-Butil-3-(5-(pirrolidin-1-il)pentil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina;  
 30 5-Butil-3-(7-(piperidin-1-il)heptil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina;  
 5-Butil-3-(7-(pirrolidin-1-il)heptil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina;  
 3-(6-(Azepan-1-il)hexil)-5-butil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina;  
 3-(5-(Azepan-1-il)pentil)-5-butil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina;  
 (S)-5-Butil-3-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina;  
 (S)-5-Butil-3-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina;  
 35 Formiato de (R)-5-butil-3-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina;  
 (R)-5-Butil-3-(5-(3-fluoropirrolidin-1-il)pentil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina;  
 1-(6-(7-Amino-5-butil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il)hexil)piperidin-4-ol;  
 1-(5-(7-Amino-5-butil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il)pentil)piperidin-4-ol;  
 40 5-Butil-3-(6-(4-fluoropiperidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; y  
 5-Butil-3-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)pentil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, o un sal del mismo, que es 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina, de fórmula:

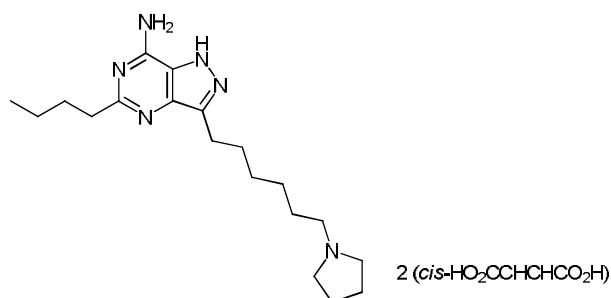


12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 maleato de 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; dimaleato de 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; y hemi-succinato de 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina.

14. Un compuesto según la reivindicación 12, que es dimaleato de 5-butil-3-(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina, de fórmula:



10 15. Un compuesto según la reivindicación 14, que está en una forma en estado sólido cristalina **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción a valores de  $2\theta$  de 5,3, 5,8, 6,4, 9,0, 10,1, 10,9, 11,6, 12,7, 16,0 y 19,1.

16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que está en forma de una base libre.

15 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-16 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

18. Una composición de vacuna que comprende un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-16 y un antígeno o composición antigénica.

19. Un compuesto tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para su uso en terapia.

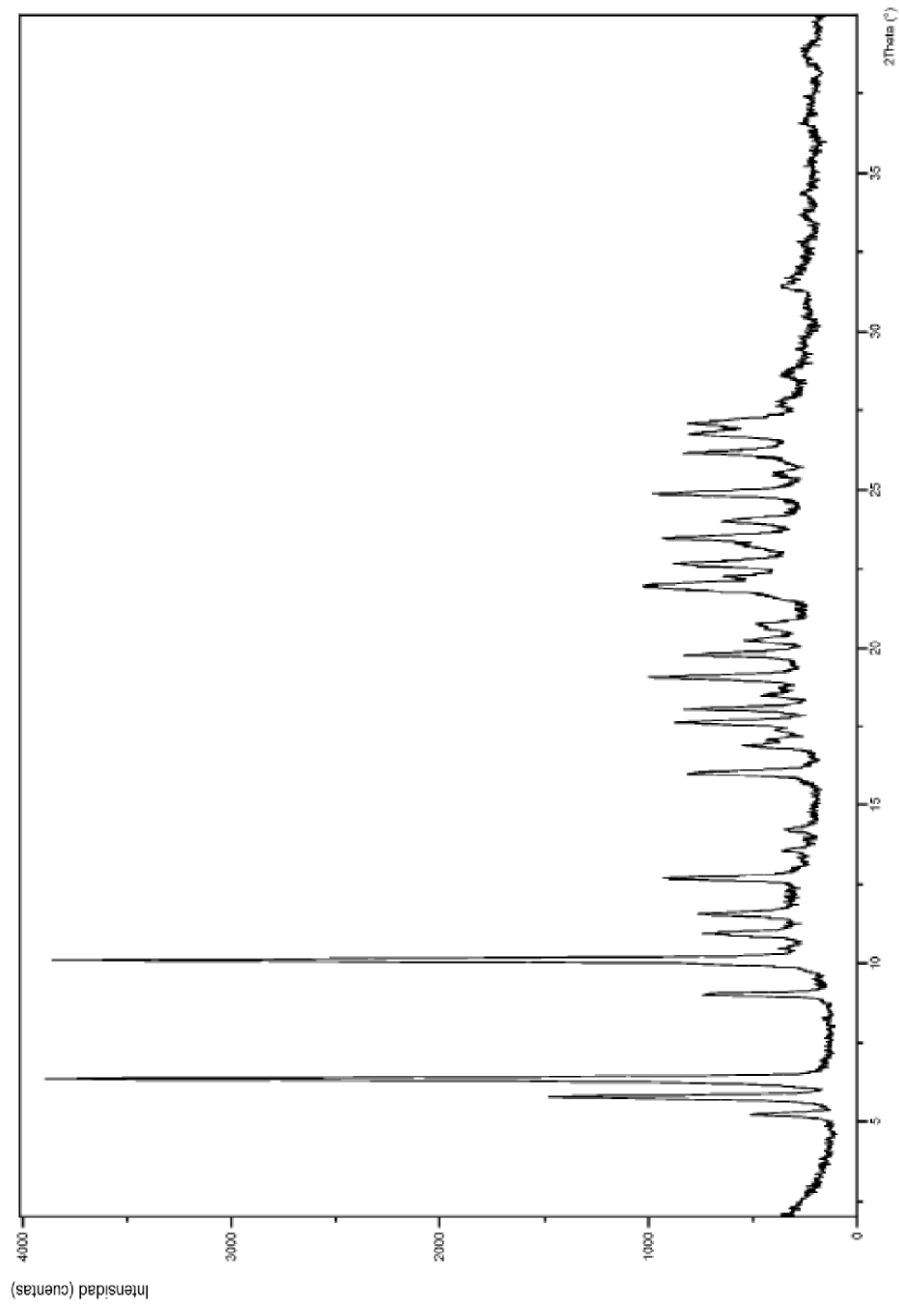
20 20. Un compuesto tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para su uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, enfermedades infecciosas o cáncer.

21. Un compuesto tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para usar en el tratamiento de rinitis alérgica.

25 22. Un compuesto tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para su uso en el tratamiento de asma.

23. Uso de una composición de vacuna, tal como se ha definido en la reivindicación 18, para su uso en terapia.

Figura 1: Difractograma de XRPD del Ejemplo 21



**Figura 2: Difractograma XRPD del ejemplo 22**

