

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 940**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.02.2015** **PCT/EP2015/053359**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2015** **WO15124591**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2015** **E 15706413 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017** **EP 3107915**

54 Título: **Derivados de pirrolo[3,2-d]pirimidina como inductores de interferón humano**

30 Prioridad:

20.02.2014 US 201461942272 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.02.2018

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
(NO. 2) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**BIGGADIKE, KEITH;
CHAMPIGNY, AURELIE CECILE;
COE, DIANE MARY;
TAPE, DANIEL TERENCE y
SMITH, STEPHEN ALLAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 655 940 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrolo[3,2-d]pirimidina como inductores de interferón humano

Campo técnico de la invención

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

Antecedentes de la invención

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

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

20 Los receptores de tipo Toll (TLRs) son una familia de diez receptores de reconocimiento de patrones descritos en el ser humano (Gay, N.J, et al, Annu. Rev. Biochem., 2007: 46, 141-165) Los TLRs son expresados predominantemente por células inmunitarias innatas, donde su función es supervisar el entorno en busca de signos de infección y, al activarse, movilizar mecanismos de defensa dirigidos a la eliminación de los patógenos invasores. Las primeras respuestas inmunes innatas desencadenadas por los TLRs limitan la propagación de la infección, mientras que las citoquinas proinflamatorias y las quimioquinas que inducen las mismas conducen al reclutamiento y a la activación de células presentadoras de antígenos, células B y células T. Los TLRs pueden modular la naturaleza de las respuestas inmunes adaptativas para proporcionar una protección apropiada mediante la activación de células dendríticas y la liberación de citoquinas (Akira S. et al., Nat. Immunol., 2001: 2, 675-680). El perfil de la respuesta observada a partir de diferentes agonistas de TLR depende del tipo de célula activada.

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

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

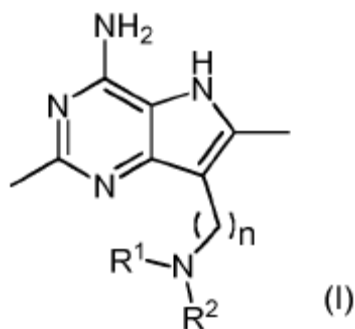
Curr. Oncol. Rep., 2004: 6(2), 88-95), otras afecciones inflamatorias como enfermedad del intestino irritable (Rakoff-Nahoum S., Cell., 2004, 23, 118(2): 229-41) y como adyuvantes de vacunas (Persing et al. Trends Microbiol. 2002:10 (10 Suppl), S32-7).

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

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

Sumario de la invención

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



en la que R¹, R² y n son tal como se definen más adelante.

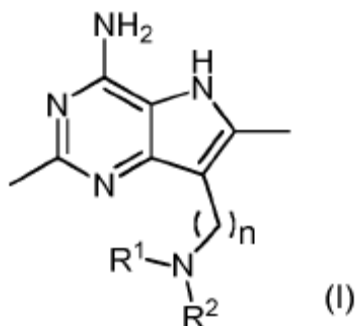
Se ha demostrado que ciertos compuestos de la invención son inductores del interferón humano y pueden poseer un perfil de capacidad de desarrollo deseable en comparación con los inductores de interferón humano conocidos. En una realización, ciertos compuestos de la invención pueden mostrar selectividad para IFN α con respecto a TNF α . En una realización adicional, ciertos compuestos de la invención pueden ser deseables para el desarrollo debido a que pueden ser menos potentes que otros inductores del interferón humano.

Los compuestos que inducen interferón humano pueden ser útiles en el tratamiento o en la prevención de diversos trastornos, por ejemplo, el tratamiento o la prevención de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, por ejemplo, rinitis alérgica y asma, el tratamiento o la prevención de enfermedades infecciosas y cáncer. Por consiguiente, la invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención se refiere además a compuestos de fórmula (I) para su uso en procedimientos de tratamiento o de prevención de trastornos asociados con los mismos usando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención pueden tener uso también como adyuvantes de vacunas. Por consiguiente, la presente invención se refiere además a una composición de vacuna que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antígeno o una composición de antígeno. Ciertos compuestos de la invención pueden ser inmunomoduladores potentes y, por consiguiente, debería tenerse cuidado en su manipulación.

Descripción detallada de la invención

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



en la que:

R¹ es hidrógeno, metilo o $-(CH_2)_2O^3$,

R² es metilo o $-(CH_2)_2O^4$, o

R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están unidos para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros en el que el heterociclilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes hidroxí;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo; y

n es un número entero que tiene un valor de 5 o 6.

En una realización, R¹ es hidrógeno, metilo o $-(CH_2)_2O^3$ y R² es metilo o $-(CH_2)_2OR^4$. En otra realización, R¹ es hidrógeno y R² es $-(CH_2)_2OR^4$, por ejemplo $-(CH_2)_2OH$. En otra realización, R¹ y R² son ambos metilo. En una realización adicional, R¹ es $-(CH_2)_2OR^3$ y R² es $-(CH_2)_2OR^4$.

En una realización, R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros en el que el heterociclilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes hidroxí. En otra realización, R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar pirrolidina. En otra realización, R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar piperidina opcionalmente sustituida con dos sustituyentes hidroxí. En una realización adicional, R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar piperidina-3,5-diol.

En una realización, cuando R¹ es $-(CH_2)_2OR^3$ y R² es $-(CH_2)_2OR^4$, R³ y R⁴ son ambos hidrógeno. En otra realización, cuando R¹ es $-(CH_2)_2OR^3$ y R² es $-(CH_2)_2OR^4$, R³ es hidrógeno y R⁴ es metilo. En una realización adicional, cuando R¹ es $-(CH_2)_2OR^3$ y R² es $-(CH_2)_2OR^4$, R³ y R⁴ son ambos metilo.

En una realización, n es 5. En una realización adicional, n es 6.

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

2,6-dimetil-7-(6-(piperidin-1-il)hexil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2,6-dimetil-7-(5-(pirrolidin-1-il)pentil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2,2'-((5-(4-amino-2,6-dimetil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)pentil)azanediil)dietanol;

2,2'-((6-(4-amino-2,6-dimetil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)hexil)azanediil)dietanol;

2-((6-(4-amino-2,6-dimetil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)hexil)(2-metoxietil)amino)etanol;

7-(6-(bis(2-metoxietil)amino)hexil)-2,6-dimetil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((6-(4-amino-2,6-dimetil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)hexil)amino)etanol;

(3R,5S)-1-(6-(4-amino-2,6-dimetil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)hexil)piperidin-3,5-diol;

(3R,5R)-1-(6-(4-amino-2,6-dimetil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)hexil)piperidin-3,5-diol;

y

7-(6-(dimetilamino)hexil)-2,6-dimetil-5H-pirrol[3,2-b]pirimidin-4-amina; y sus sales.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "heterociclilo" se refiere a un anillo heterocíclico monocíclico saturado que contiene el número especificado de átomos de carbono y un heteroátomo, cuyo heteroátomo es nitrógeno. Dichos anillos heterocíclicos son pirrolidina o piperidina.

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

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

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

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

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

- 25 La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de fórmula (I).

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

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

- 35 Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o a partir de los cuales se precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como "hidrato". Pueden usarse disolventes con puntos de ebullición elevados y/o disolventes con alta propensión a formar enlaces de hidrógeno tales como agua, etanol, alcohol isopropílico, y N-metilpirrolidinona, para formar solvatos. Los procedimientos para la identificación de solvatados incluyen, pero se limitan a, RMN y microanálisis. Los solvatos de los compuestos de fórmula (I) están dentro del alcance de la invención. Tal como se usa en la presente memoria, el término solvato abarca solvatos tanto de un compuesto de base libre como de cualquier sal del mismo.

- 40 Algunos de los compuestos de la invención pueden contener átomos quirales y, por lo tanto, pueden existir en una o más formas estereoisoméricas. La presente invención abarca todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, incluyendo isómeros ópticos, bien como estereoisómeros individuales o bien como mezclas de los mismos, incluyendo modificaciones racémicas. Cualquier estereoisómero puede contener menos del 10% en peso, por ejemplo, menos del 5% en peso, o menos del 0,5% en peso, de cualquier otro estereoisómero. Por ejemplo, cualquier isómero óptico puede contener menos del 10% en peso, por ejemplo, menos del 5% en peso, o menos del 0,5% en peso, de su antípoda óptica (enantiómero).

- 45 Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en formas tautoméricas. 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.

- 50 Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la invención pueden existir como polimorfos, 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 particular interés.

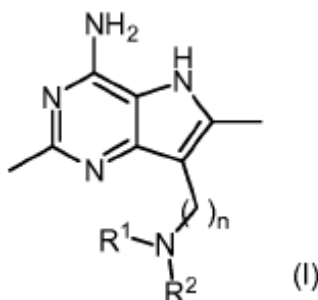
Las formas polimórficas de los compuestos de la invención pueden caracterizarse y diferenciarse usando una serie de técnicas analíticas convencionales, que incluyen, pero no se limitan a, difracción de rayos X en polvo (XRPD), espectroscopía de infrarrojos (IR), espectroscopia Raman, calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear en estado sólido (ssNMR).

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 se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada normalmente en naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato del mismo, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora un isótopo radiactivo tal como ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o tejidos de sustrato. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferentes por su facilidad de preparación y su detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden ser preferentes en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente del mismo, pueden prepararse generalmente mediante procedimientos convencionales, tal como mediante los procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en los Ejemplos siguientes usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados. A partir de lo indicado anteriormente, se apreciará que los solvatos, hidratos, estereoisómeros y formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) y las sales y los solvatos de los mismos están incluidos dentro del alcance de la invención.

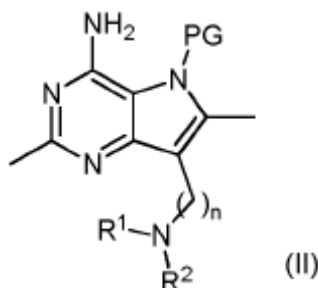
Preparación de los compuestos

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

Por consiguiente, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo:



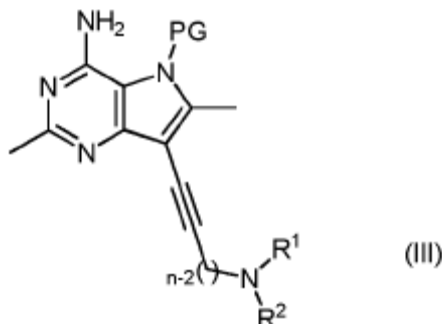
en la que R^1 , R^2 y n son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria, cuyo procedimiento comprende la desprotección de un compuesto de fórmula (II):



en la que R^1 , R^2 y n son tal como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I) y PG es un grupo protector, tal como benciloximetilo (BOM) o p-toluenosufonilo, y a continuación, si es necesario, la preparación de una sal del compuesto de fórmula (I).

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

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

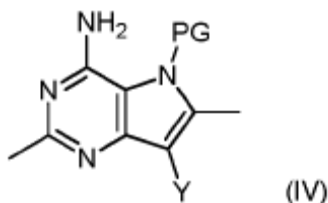


en la que R¹, R² y n son tal como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (II) y PG es un grupo protector con hidrógeno en presencia de un catalizador.

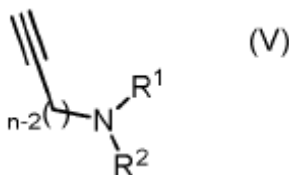
Por ejemplo, un compuesto de fórmula (III) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, alcohol metílico o alcohol etílico, y se hace pasar sobre un catalizador adecuado, por ejemplo, paladio al 10% sobre carbono, en presencia de hidrógeno a una temperatura adecuada, por ejemplo, 20 - 60 °C, en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

Cuando el grupo protector es el grupo benciloximetilo (BOM), la reacción para la reducción del alquino puede resultar en la eliminación simultánea del grupo protector para proporcionar directamente compuestos de fórmula (I).

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



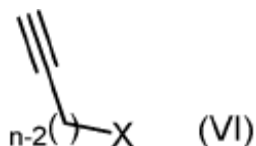
en la que Y es un grupo saliente, por ejemplo, un halógeno tal como yodo o bromo o un alquilsulfonato tal como un trifluorometanosulfonato y PG es un grupo protector con un compuesto de fórmula (V):



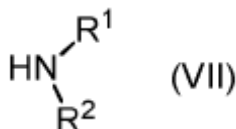
en la que R¹, R² y n se definen para un compuesto de fórmula (I).

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

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



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

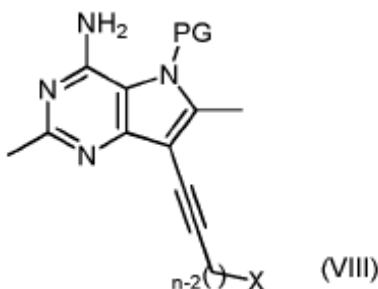


10 en la que R¹ y R² son tal como han definido para un compuesto de fórmula (I).

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

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

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

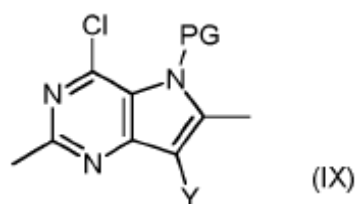


en la que n se ha definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I), X es un grupo saliente tal como se ha definido para los compuestos de fórmula (VI) y PG es un grupo protector con un compuesto de fórmula (VII).

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

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) y un compuesto de fórmula (VI) se disuelven en un disolvente adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, en presencia de yoduro de cobre (I), un catalizador adecuado, por ejemplo dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y una base adecuada, por ejemplo trietilamina, y se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 65°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 18 - 20 horas. El producto (VIII) se aísla después de un tratamiento acuoso y purificación.

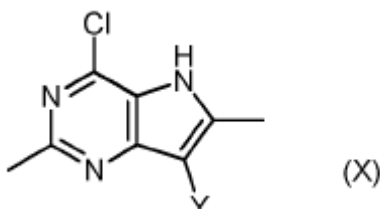
Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula (IX):



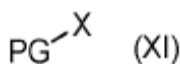
en la que Y se ha definido para un compuesto de fórmula (IV) y PG es un grupo protector con una solución de amoníaco.

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

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



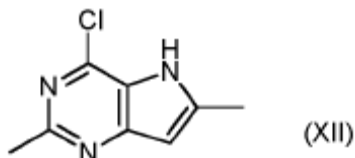
en la que Y se ha definido para un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (XI):



en la que el compuesto de fórmula (XI) es un precursor adecuado para el grupo PG protector, por ejemplo, bencil clorometil éter.

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

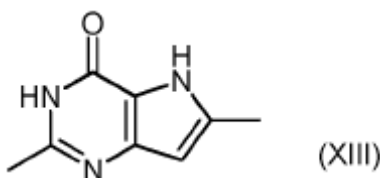
Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula (XII):



con un reactivo halogenante, por ejemplo, N-yodosuccinimida.

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

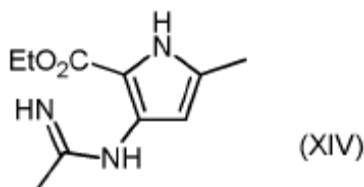
Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula (XIII):



con un reactivo de cloración, por ejemplo, oxiclورو de fósforo.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XIII) se suspende en oxiclورو de fósforo y se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 90 - 120°C durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 3 - 30 horas. El exceso de oxiclورو de fósforo puede eliminarse en vacío, a continuación, el residuo se vierte en hielo y el pH de la mezcla se ajusta a 7 - 9. A continuación, el producto se extrae en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, acetato de etilo. El producto (XIII) se aísla mediante eliminación del disolvente y purificación, si es necesaria.

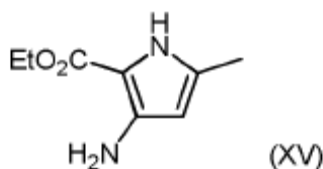
Los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula (XIV):



con una base adecuada, por ejemplo, hidróxido de sodio.

Por ejemplo, una solución de compuestos de fórmula (XIV) en un disolvente adecuado, por ejemplo, alcohol etílico, se trata con una solución acuosa de hidróxido sódico y la mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 80-100 °C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 2 - 18 horas. El producto (XIII) se aísla después de un tratamiento acuoso y purificación.

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



con acetonitrilo.

Por ejemplo, una suspensión de un compuesto de fórmula (XV) en un acetonitrilo se trata con una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado, por ejemplo, una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y se calienta a una temperatura adecuada, 50 - 70 °C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 16 - 96 horas. El producto (XIV) se aísla después de la filtración.

Los compuestos de las fórmulas (VI), (VII), (XI) y (XV) son conocidos en la literatura o están disponibles comercialmente, por ejemplo en Sigma-Aldrich, Reino Unido, o pueden prepararse según procedimientos conocidos, por ejemplo, los divulgados en textos de referencia estándar de la 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). Los ejemplos de otros grupos protectores que pueden emplearse en las rutas sintéticas descritas en la presente memoria y los medios para su eliminación pueden encontrarse en T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis', 4a edición, J. Wiley and Sons, 2006. Para cualquiera de las reacciones o procedimientos descritos anteriormente, pueden emplearse procedimientos convencionales de calentamiento y enfriamiento, por ejemplo, baños de aceite con temperatura regulada o bloques calientes con temperatura regulada, y baños de hielo/sal o baños de hielo seco/acetona, respectivamente. Pueden usarse procedimientos convencionales de aislamiento, por ejemplo, extracción desde o en disolventes acuosos o no acuosos. Pueden emplearse procedimientos convencionales de secado de disolventes, soluciones o extractos orgánicos, tales como agitación con sulfato de magnesio anhidro, o sulfato de sodio anhidro, o paso a través de una frita hidrófoba. Pueden usarse procedimientos de purificación convencionales, por ejemplo, cristalización y cromatografía, por ejemplo, cromatografía de gel de sílice o cromatografía de fase inversa, según se requiera. La cristalización puede realizarse usando disolventes convencionales tales como acetato de etilo, metanol, etanol o butanol, o mezclas acuosas de los mismos. Se apreciará que los tiempos y las temperaturas de reacción específicos pueden determinarse típicamente mediante técnicas de monitorización de reacción, por ejemplo, cromatografía en capa fina y LC-MS. 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 alto rendimiento quiral (HPLC quiral).

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

Procedimientos de uso

Los ejemplos de estados de enfermedad en los que los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen efectos potencialmente beneficiosos incluyen enfermedades alérgicas y otras afecciones

inflamatorias, por ejemplo, rinitis alérgica y asma, enfermedades infecciosas y cáncer. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tiene también un uso potencial como adyuvantes de vacunas.

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

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

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

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

Los expertos en la técnica apreciarán que las referencias en la presente memoria al tratamiento se refieren al tratamiento de afecciones establecidas. Sin embargo, dependiendo de la afección, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles también en la prevención de ciertas enfermedades. De esta manera, en una realización, se proporciona el tratamiento o la prevención de una enfermedad. En otra realización, se proporciona el tratamiento de una enfermedad. En una realización adicional, se proporciona la prevención de una enfermedad.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Composiciones

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

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

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

- 35 Las preparaciones líquidas orales pueden tener, por ejemplo, forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución 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, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; o conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Las preparaciones pueden contener también sales tampón, agentes aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes (por ejemplo, manitol) según sea apropiado.

- 45 Las composiciones para la administración intranasal incluyen composiciones acuosas administradas a la nariz mediante gotas o mediante bomba presurizada. Las composiciones adecuadas contienen agua como el diluyente o vehículo para este propósito. Las composiciones para la administración al pulmón o a 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 co-disolventes, y pueden incluir componentes para controlar el pH de la composición, por ejemplo, un sistema tampón. Además, las composiciones pueden contener otros excipientes tales como antioxidantes, por ejemplo, metabisulfito de sodio, y agentes de enmascaramiento del sabor. Las composiciones pueden administrarse también a la nariz u otras regiones del tracto respiratorio mediante nebulización.

- 50 Las composiciones intranasales pueden permitir que el compuesto o los compuestos de fórmula (I) o (a) sus sales farmacéuticamente aceptables sean administrados a todas las áreas de las cavidades nasales (el tejido diana) y, además, pueden permitir que el compuesto o los compuestos de fórmula (I) o (a) sus sales farmacéuticamente aceptables permanezcan en contacto con el tejido objetivo durante periodos de tiempo más largos. Un régimen de dosificación adecuado para las composiciones intranasales sería uno en el que el paciente inhala lentamente a

través de la nariz después de la limpieza de la cavidad nasal. Durante la inhalación, la composición se administraría a una fosa nasal mientras que la otra se comprime manualmente. Este procedimiento se repetiría para la otra fosa nasal. Típicamente, se administrarían uno o dos aerosoles por cada orificio nasal mediante el procedimiento anterior una, dos o tres veces al día, idealmente una vez al día. Las composiciones intranasales adecuadas para la administración una vez al día son de particular interés.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Las composiciones para la administración inhalada incluyen mezclas acuosas, orgánicas o acuosas/orgánicas, polvo seco o composiciones cristalinas administradas al tracto respiratorio mediante bomba presurizada o

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

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

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

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

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

En una realización, una composición adecuada para la administración mediante inhalación puede incorporarse en una pluralidad de recipientes de dosis sellados provistos en un paquete o unos paquetes de medicamentos montados en el interior de un dispositivo de inhalación adecuado. Los recipientes pueden ser rompibles, pelables o si no abrables, uno cada vez, y las dosis de la composición de polvo seco pueden administrarse mediante inhalación en una boquilla del dispositivo de inhalación, tal como se conoce en la técnica. El paquete de medicamento puede adoptar una serie de formas diferentes, por ejemplo, una forma de disco o de tira alargada. Los dispositivos de inhalación representativos son los dispositivos DISKHALER™ y DISKUS™, comercializados por GlaxoSmithKline.

Una composición inhalable de polvo seco puede proporcionarse también como un depósito a granel en un dispositivo de inhalación, en el que entonces el dispositivo está provisto de un mecanismo de medición para dosificar una dosis desde el depósito a un canal de inhalación donde la dosis medida puede ser inhalada por un paciente que inhala en la boquilla del dispositivo. Los ejemplos de dispositivos comercializados de este tipo son

5 TURBUHALER™ (AstraZeneca), TWISTHALER™ (Schering) y CLICKHALER™ (Innovata).

Un procedimiento de administración adicional para una composición inhalable de polvo seco consiste en que las dosis medidas de la composición sean proporcionadas en cápsulas (una dosis por cápsula) que, a continuación, se cargan en un dispositivo de inhalación, típicamente por el paciente bajo demanda. El dispositivo tiene medios para romper, perforar o abrir la cápsula de modo que la dosis pueda ser arrastrada al pulmón del paciente cuando inhala en la boquilla del dispositivo. Como ejemplos comercializados de dichos dispositivos, pueden mencionarse

10 ROTAHALER™ (GlaxoSmithKline) y HANDIHALER™ (Boehringer Ingelheim).

Las composiciones en aerosol presurizadas adecuadas para inhalación pueden ser una suspensión o una solución y pueden contener un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un propelente adecuado tal como fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o sus mezclas, particularmente

15 hidrofluoroalcanos. especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. Opcionalmente, la composición de aerosol puede contener excipientes de composición adicionales bien conocidos en la técnica, tales como tensioactivos, por ejemplo, ácido oleico, lecitina o un ácido oligoláctico o un derivado del mismo, por ejemplo, tal como se describe en los documentos WO 94/21229 y WO 98/34596 (Minnesota Mining and Manufacturing Company) y co-disolventes, por ejemplo, etanol. Las composiciones

20 presurizadas generalmente se retendrán en una lata (por ejemplo, una lata de aluminio) cerrada con una válvula (por ejemplo, una válvula dosificadora) y acoplado a un actuador provisto de una boquilla.

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 y/o disolventes adecuados. De esta manera, dichas bases pueden incluir, por ejemplo, agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente tal como polietilenglicol. Los agentes espesantes y gelificantes que pueden usarse según la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárilico, polietilenglicoles, grasa de lana, cera de abejas, carboxipolimetileno y derivados de celulosa, y/o monoestearato de glicerilo y/o no

25 agentes emulsionantes iónicos.

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

30

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

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

35

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

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

40

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

45

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse también con vacunas como adyuvantes para modular su actividad. Dichas composiciones pueden contener un anticuerpo o unos

50

anticuerpos o un fragmento o unos fragmentos de anticuerpo o un componente antigénico incluyendo, pero sin limitarse a, proteína, ADN, bacterias y/o virus vivos o muertos o partículas similares a virus, junto con uno o más componentes con actividad adyuvante incluyendo, pero sin limitarse a, sales de aluminio, emulsiones de aceite y agua, proteínas de choque térmico, preparaciones y derivados de lípido A, glicolípidos, otros agonistas de TLR tales como ADN CpG o agentes similares, citoquinas tales como GM-CSF o IL-12 o agentes similares.

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

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

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

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y los otros agentes terapéuticamente activos pueden administrarse juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración puede ocurrir simultánea o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades del compuesto o los compuestos de fórmula (I) o (a) la sal o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y de los otros agentes terapéuticamente activos y los tiempos de administración relativos se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado. La administración de una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con otros agentes de tratamiento puede ser mediante una administración concomitante en una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos, o en composiciones farmacéuticas separadas cada una de las cuales incluye uno de los compuestos. De manera alternativa, la combinación puede administrarse por separado de una manera secuencial en la que un agente de tratamiento se administra primero y el otro segundo o viceversa. Dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o separada 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 virales. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, sin limitación; inhibidores de la 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, WO 2002/057245 y agentes similares; inhibidores de la replicación tales como aciclovir, famciclovir, ganciclovir, cidofovir, lamivudina y agentes similares; inhibidores de la proteasa tales como los inhibidores de la proteasa del VIH saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brexanavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir y los inhibidores de la proteasa del VHC BILN2061, VX-950, SCH503034; y agentes similares; inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos y nucleótidos tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudina, todovir, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvicitabina y agentes similares; inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (que incluyen un agente que tiene actividad antioxidante tal como inmunocal, oltipraz, etc.) tales como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, inmunocal, oltipraz, capravirina, TMC-278, TMC-125, etravirina y agentes similares; inhibidores de entrada tales como enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix y agentes similares; inhibidores de integrasa tales como L-870, 180 y agentes similares; inhibidores de gemación tales como PA-344 y PA-457, y agentes similares; inhibidores del receptor de quimioquinas 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; bloqueantes de los canales iónicos tales como amantadina o rimantadina y agentes similares; y ARN interferente y oligonucleótidos antisentido y tales como ISIS-14803 y agentes similares; agentes antivirales de mecanismo de acción indeterminado, por ejemplo los divulgados en los documentos WO 2005/105761, WO 2003/085375, WO 2006/122011, ribavirina y agentes similares. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse también en combinación con uno o más agentes que pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de infecciones virales, por ejemplo, terapias inmunológicas (por ejemplo, interferón u otras citoquinas/quimioquinas, citoquinas/moduladores del receptor de quimioquinas, agonistas o antagonistas de citoquinas y agentes similares); y vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides o AINE (agentes antiinflamatorios no esteroideos) y agentes similares.

- Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en combinación con uno o más de otros agentes que pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, por ejemplo; inmunoterapia con antígenos, antihistamínicos, esteroides, NSAIDs, broncodilatadores (por ejemplo, agonistas beta 2, agonistas adrenérgicos, agentes anticolinérgicos, teofilina), metotrexato, moduladores de leucotrienos y agentes similares; terapia con 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 citoquinas/quimioquinas, moduladores de receptores de citoquinas/quimioquinas, agonistas o antagonistas de citoquinas, agonistas de TLR y agentes similares).
- Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en combinación con uno o más de otros agentes que pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de cáncer, por ejemplo, sustancias quimioterapéuticas tales como agentes alquilantes, inhibidores de topoisomerasa, antimetabolitos, agentes antimitóticos, inhibidores de quinasas y agentes similares; terapia con anticuerpos monoclonales tales como trastuzumab, gemtuzumab y otros agentes similares; y terapia hormonal como tamoxifeno, goserelina y agentes similares.
- Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden usarse también solas o en combinación con al menos otro agente terapéutico en otras áreas terapéuticas, por ejemplo, enfermedad gastrointestinal. Las composiciones según la invención pueden usarse también en combinación con terapia de reemplazo génico.
- En un aspecto adicional, la invención incluye una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos otro agente terapéuticamente activo.
- Las combinaciones indicadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en forma de una composición farmacéutica y, de esta manera, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal como se ha definido anteriormente junto con al menos un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable de la misma representan un aspecto adicional de la invención.
- Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dependerá de una serie de factores. Por ejemplo, la especie, la edad y el peso del receptor, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la composición y la vía de administración son, todos ellos, factores a ser considerados. En última instancia, la cantidad terapéuticamente efectiva debe quedar a discreción del médico asistente. De manera independiente, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para el tratamiento de seres humanos que padecen fragilidad, generalmente, debería estar comprendida en el intervalo de 0,0001 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor por día. Más normalmente, la cantidad efectiva debería estar comprendida en el intervalo de 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un adulto de 70 kg, un ejemplo de una cantidad real por día sería normalmente de 7 a 700 mg. Para las vías de administración intranasal e inhalada, las dosis típicas para un adulto de 70 kg deberían estar comprendidas en el intervalo de 0,1 microgramos a 1 mg por día, por ejemplo, 1 µg, 10 µg o 100 µg. Esta cantidad puede administrarse en una única dosis por día o en un número (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o más) de sub-dosis por día, de manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo *per se*. Dosis similares deberían ser apropiadas para el tratamiento de las otras afecciones a las que se hace referencia en la presente memoria.
- Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse también a cualquier frecuencia apropiada, por ejemplo, 1-7 veces por semana. Por supuesto, el régimen de dosificación preciso dependerá de factores tales como la indicación terapéutica, la edad y el estado del paciente, y la vía de administración particular elegida. En un aspecto de la invención, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse una vez por semana durante un período de 4 a 8 semanas, por ejemplo 4, 5, 6, 7 u 8 semanas.
- Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por cada dosis unitaria. Dicha unidad puede contener, como ejemplo no limitativo, 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 está siendo tratada, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente. Las composiciones de dosis unitaria preferentes son aquellas que contienen una dosis o sub-dosis diaria, tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Dichas composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

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

5 Los aspectos de la invención se ilustran con referencia a, pero no están limitados en modo alguno por, los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Metodología Analítica

¹H NMR

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

LCMS

Sistema A

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

15 Caudal: 1 ml/min.

Temp: 40 °C

Rango de detección UV: 210 a 350 nm

Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización en modo positivo y negativo con exploración alternativa

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

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

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

Sistema B

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

Caudal: 1 ml/min.

25 Temp: 40 °C

Rango de detección UV: 210 a 350 nm

Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización en modo positivo y negativo con exploración alternativa

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

30 B: acetonitrilo

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

1,9	3	97
2,0	99	1

HPLC autopreparativa dirigida por masa (MDAP)

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

Procedimiento A

El Procedimiento A se realizó en una columna Sunfire C₁₈ (típicamente de 150 mm x 30 mm, i.d. diámetro de empaquetamiento de 5 µm) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

- 10 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 C₁₈ (típicamente de 100 mm x 30 mm i.d. diámetro de empaquetamiento de 5 µm) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

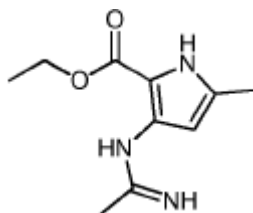
- 15 A = bicarbonato de amonio acuoso 10 mM ajustado a pH 10 con solución de amoníaco.
B = acetonitrilo.

Abreviaturas

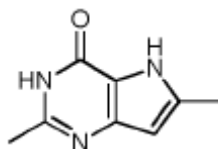
- 20 La siguiente lista proporciona definiciones de ciertas abreviaturas, tal como se usan en la presente memoria. Se apreciará que la lista no es exhaustiva, pero el significado de aquellas abreviaturas no definidas a continuación en la presente memoria será evidente para los expertos en la materia.

	DCM	Diclorometano
	DMF	N,N-Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	THF	Tetrahidrofurano
25	EtOAc	Acetato de etilo
	MeOH	Metanol
	EtOH	Etanol
	MeCN	Acetonitrilo
	HCl	Ácido clorhídrico
30	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	MDAP	HPLC Autopreparativa dirigida por masa
	SPE	Extracción de fase sólida
	MeOH	Metanol
	TBME	Tert-butil metil éter
35	TFA	Ácido trifluoroacético
	DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina

Intermedios de reacción

Intermedio 1: 3-acetimidamido-5-metil-1H-pirrolo-2-carboxilato de etilo

A una suspensión de 3-amino-5-metil-1H-pirrolo-2-carboxilato de etilo (10,876 g, 64,7 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (81 ml, 323 mmol). Esta se calentó a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (12,738 g). LCMS (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 0,45, 0,47$ min; $\text{MH}^+ 210$

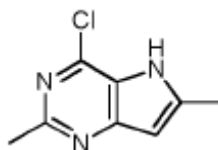
Intermedio 2: 2,6-dimetil-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona

A una suspensión de 3-acetimidamido-5-metil-1H-pirrolo-2-carboxilato de etilo, clorhidrato (12,7 g, 51,7 mmol) en etanol (200 ml) se añadió NaOH 5 M (41,4 ml, 207 mmol) en una carga. Esta se puso bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío y a esta se añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 5% (200 ml) hasta que el pH se neutralizó. Apareció un sólido a pH 7, se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto del título como un sólido marrón pálido (6.806 g).

LCMS (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 0,45$ min; $\text{MH}^+ 164$

El filtrado estaba concentrado en vacío y se filtró para proporcionar un lote adicional del compuesto del título (0,5 g).

LCMS (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 0,45$ min; $\text{MH}^+ 164$

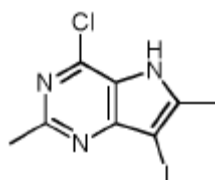
Intermedio 3: 4-cloro-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina

En un matraz de fondo redondo se introdujo 2,6-dimetil-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona (6,15 g, 37,7 mmol) y se disolvió en POCl_3 (70,3 ml, 754 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 30 horas. La mezcla de reacción se evaporó en vacío para dar un aceite de color marrón. Este se disolvió en tolueno y se evaporó de nuevo para eliminar el resto de POCl_3 en la mezcla. A continuación, el residuo se diluyó en agua (50 ml) y se le añadió bicarbonato de sodio hasta que el pH alcanzó 7-8. Apareció un precipitado blanco que se filtró y a continuación se lavó con agua. Este se secó durante 2 horas para dar el compuesto del título (5,617 g) como un sólido de color blanco.

LCMS (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 0,59$ min; $\text{MH}^+ 182/184$

El filtrado se concentró en vacío filtrado, se lavó y se secó para proporcionar un lote adicional del compuesto del título (0,22 g).

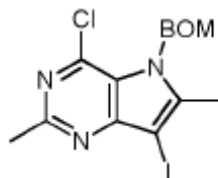
LCMS (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 0,59$ min; $\text{MH}^+ 182/184$

Intermedio 4: 4-cloro-7-yodo-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina

A una solución agitada de 4-cloro-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (6,68 g, 36,8 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió N-yodosuccinimida (9,52 g, 42,3 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con TBME. Esta se lavó con solución de tiosulfato de sodio (150 ml) y salmuera. La capa orgánica se pasó a continuación a través de una frita hidrófoba y se concentró en vacío. La muestra se preabsorbió en florisil y se purificó sobre sílice (750 g) usando un gradiente de 0-100% de TBME-ciclohexano en 11 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (9.854 g).

LCMS (Sistema A): $t_{\text{RET}} = 0,75$ min; $\text{MH}^+ 308/310$

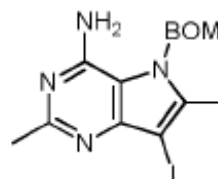
Intermedio 5: 5-((benciloxi)metil)-4-cloro-7-yodo-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina



A una solución de 4-cloro-7-yodo-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (1,098 g, 3,57 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) enfriada con un baño de hielo se añadió hidruro de sodio (0,286 g, 7,14 mmol) en porciones durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de añadir bencil clorometil éter (0,891 ml, 6,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera (200 ml) y se pasó a través de una frita hidrófoba antes de ser concentrada en vacío. La muestra se disolvió en diclorometano y se purificó en un cartucho de sílice (70 g) usando un gradiente de 0-25% de acetato de etilo-ciclohexano durante 40 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (1,4 g).

LCMS (Sistema A): $t_{\text{RET}} = 1,18$ min; $\text{MH}^+ 428/430$

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

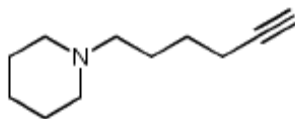


La 5-((benciloxi)metil)-4-cloro-7-yodo-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (3,458 g) se dividió en tres viales de microondas de 20 ml. A cada vial de microondas se añadieron 1,15 g del material de partida y este se diluyó con IPA (10 ml) antes de añadir 0,88 amoníaco (2,5 ml) a cada uno. Los viales se sellaron y se calentaron en el microondas (Biotage) a 150 °C (alta potencia) durante 5 horas. La monitorización mediante LCMS mostró que la reacción se completó en dos de los tres viales sellados con microondas: se añadió 0,88 amoníaco adicional (2,5 ml) al vial que contenía el material de partida sin reaccionar y la mezcla se calentó en el microondas durante otras 5 horas. La mezcla de reacción de los tres viales se combinó y los viales se lavaron con IPA. A continuación, esta se concentró en vacío para dar un aceite de color naranja que se trituró con TBME (15 ml) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (2,352 g).

LCMS (Sistema A): $t_{\text{RET}} = 0,69$ min; $\text{MH}^+ 409$

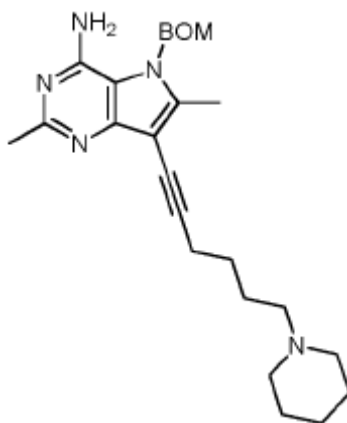
El filtrado se concentró en vacío y se volvió a triturar con TBME (10 ml) para dar un segundo lote del compuesto del título como un sólido de color amarillo (267 mg).

LCMS (Sistema A): $t_{\text{RET}} = 0,67$ min; $\text{MH}^+ 409$

Intermedio 7: 1-(hex-5-in-1-il)piperidina

Una solución de 6-clorohex-1-ino (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 en vacío y el residuo se repartió entre éter (150 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con éter dietílico (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 ml) y se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron en vacío para dar 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 recrystalizó en etanol, se recogió mediante filtración y se secó en vacío para dar la sal de ácido oxálico de 1-(hex-5-in-1-il)piperidina (4,66 g). El sólido se repartió entre éter dietílico (150 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 ml). La parte orgánica se separó y se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró en vacío para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (1.93 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 8: 5-((benciloxi)metil)-2,6-dimetil-7-(6-(piperidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

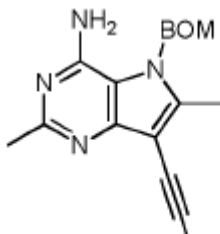
A una suspensión desgasificada agitada de 5-((benciloxi)metil)-7-yodo-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (407 mg, 0,997 mmol), yoduro de cobre (I) (27,5 mg, 0,145 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (49,0 mg, 0,070 mmol) se añadió trietilamina (0,221 ml, 1,595 mmol) en DMF anhidra (8 ml). La solución se dejó en agitación durante 30 minutos y a continuación se añadió gota a gota una solución de 1-(5-hexin-1-il)piperidina (247 mg, 1,495 mmol) en DMF (2 ml) durante 5 minutos. La reacción se agitó a 55°C durante 2 horas seguido de 60°C durante 1 hora. Se añadió otra porción de 1-(5-hexin-1-il)piperidina (247 mg, 1,495 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 1,5 horas a 60°C, a continuación, se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró en vacío para dar un aceite de color marrón. El aceite se repartió entre DCM (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando una frita hidrófoba y se concentraron en vacío para producir un aceite de color naranja oscuro (902 mg). El material bruto se disolvió en diclorometano y se purificó en un cartucho de sílice (100 g) usando un gradiente de metanol-diclorometano al 0-25% durante 60 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para dar el compuesto del título como dos lotes.

Lote 1 un aceite transparente (42 mg)

LCMS (Sistema B): t_{RET} = 1,08 min; MH^+ 446

Lote 2, un sólido de color amarillo pálido (117 mg)

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

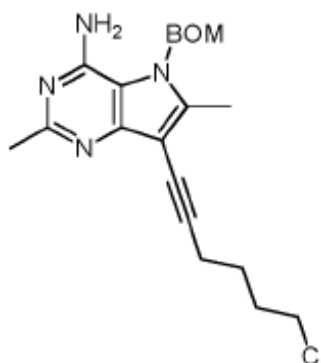
Intermedio 9: 5-((benciloxi)metil)-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

5

A una solución desgasificada con nitrógeno de 5-((benciloxi)metil)-7-yodo-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (300 mg, 0,735 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (7 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió yoduro de cobre (I) (30,8 mg, 0,162 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (61,9 mg, 0,088 mmol) y finalmente trietilamina (0,205 ml, 1,470 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos y a continuación se añadió una solución de 5-cloropent-1-ino (151 mg, 1,470 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h. La reacción se evaporó en vacío para dar un aceite de color marrón. El aceite se repartió entre agua/salmuera (1:1) (100 ml) y DCM (100 ml). La capa orgánica se separó, se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó en vacío para dar un aceite de color naranja oscuro (538 mg). El material se disolvió en DMSO/MeOH 50:50 (6 x 1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (132 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 1,10$ min; $\text{MH}^+ 383$

Intermedio 10: 5-((benciloxi)metil)-7-(6-clorohex-1-ino-1-il)-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

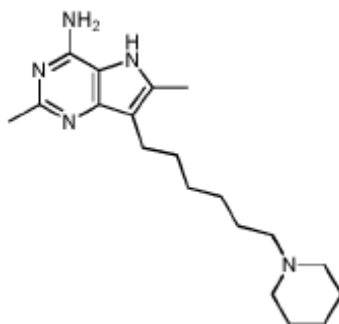


A una solución desgasificada con nitrógeno de 5-((benciloxi)metil)-7-yodo-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (482,7 mg, 1,182 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (7 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadió yoduro de cobre (I) (49,5 mg, 0,260 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (100 mg, 0,142 mmol) y finalmente trietilamina (0,330 ml, 2,365 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos y a continuación se añadió una solución de 6-clorohex-1-ino (276 mg, 2,365 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 15 horas y a continuación la mezcla de reacción se concentró en vacío. El producto bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (120 g de columna C18) usando un gradiente de 35 a 90% de acetonitrilo + 0,1% de amoníaco/bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con solución de amoníaco en 12 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (215 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 1,15$ min; $\text{MH}^+ 397$

Ejemplo de preparación

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



5

10

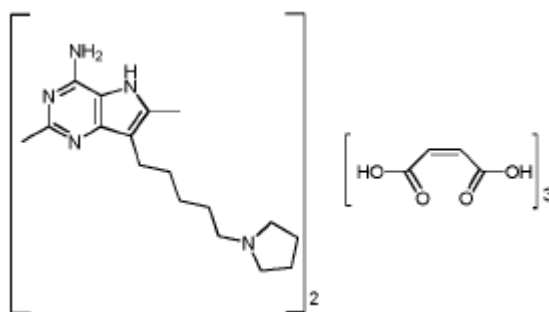
Una solución filtrada de 5-((benciloxi)metil)-2,6-dimetil-7-(6-(piperidin-1-il)hex-1-in-1-il)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (159 mg, 0,357 mmol) en etanol (15 ml) y ácido acético (1,5 ml) se hidrogenó usando el H-cube (configuración: 60°C, Full H₂, caudal de 1 ml/min) y CatCart 30 Pd/C al 10% como catalizador. La solución se volvió a hidrogenar usando el H-cube (configuración: 60°C, Full H₂, caudal de 1 ml/min) y el mismo CatCart 30 Pd/C al 10% como catalizador. La solución se concentró en vacío. El sólido se disolvió en DMSO/MeOH 50:50 (2 x 1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color crema (62 mg).

15

LCMS (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 0,80$ min; $\text{MH}^+ 330$

Ejemplo 2: maleato de 2,6-dimetil-7-(5-(pirrolidin-1-il)pentil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

20



25

30

35

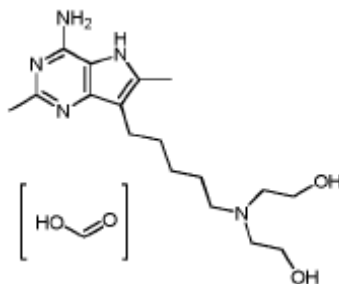
40

A una solución de 5-((benciloxi)metil)-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (251 mg, 0,656 mmol) en acetonitrilo anhidro (4 ml) se añadió pirrolidina (0,164 ml, 1,967 mmol) y trietilamina (0,274 ml, 1,967 mmol). La reacción se agitó a 70°C durante 22 horas. Se añadió una porción adicional de pirrolidina (1,5 equivalentes) y trietilamina (1,5 equivalentes) y la mezcla se dejó en agitación durante 24 horas más. La reacción se concentró en vacío para dar un aceite de color marrón. El aceite se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron usando una frita hidrófoba y se concentraron en vacío para producir un aceite de color marrón (315 mg). El producto bruto se disolvió en etanol (40 ml) y se hidrogenó usando el H-cube (configuración: 25°C, Full H₂, caudal de 1 ml/min) y CatCart 30 Pd/C al 10% como catalizador. La solución se concentró en vacío para dar un aceite de color amarillo pálido (275 mg). El material se disolvió en diclorometano y se purificó en un cartucho de sílice (20 g) usando un gradiente de 0-50% de metanol-diclorometano durante 40 minutos. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron en vacío para dar 174 mg de aceite de color amarillo. El material se volvió a disolver en EtOH (25 ml) y ácido acético (2,5 ml) y se pasó por el Hcube (configuración: 60°C, Full H₂, caudal de 1 ml/min) y CatCart 30 Pd/C al 10% como catalizador. La solución se pasó a través del Hcube hasta que la reacción se había completado y se había producido la eliminación completa del grupo de BOM (3 veces usando la misma configuración). La solución de etanol se evaporó hasta la sequedad para dar un aceite transparente (149 mg). El material se disolvió en DMSO/MeOH 50:50 (2 x 1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para dar la base libre del compuesto del título como un sólido de color blanco (60 mg).

45

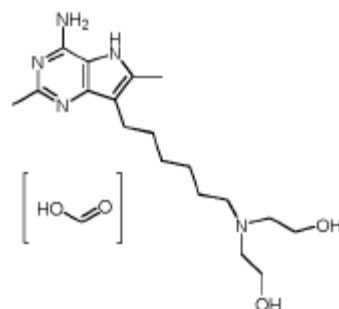
LCMS (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 0,65$ min; $\text{MH}^+ 302$ 2,6-dimetil-7-(5-(pirrolidin-1-il)pentil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (11,3 mg, 0,037 mmol) se disolvió en MeOH/DCM y se añadió ácido maleico (6,53 mg, 0,056 mmol). La solución se evaporó hasta la sequedad para dar el compuesto del título como la sal de maleato como un aceite transparente (16,7 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 0,66$ min; $\text{MH}^+ 302$

Ejemplo 3: formiato de 2,2'-((5-(4-amino-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)pentil)azanedil)dietanol

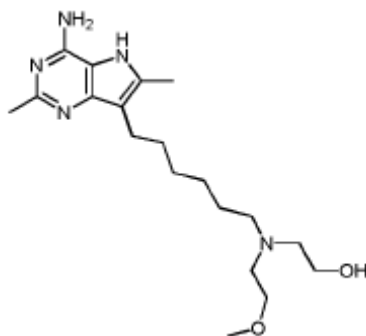
A una solución agitada de 5-((benciloxi)metil)-7-(5-cloropent-1-in-1-il)-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (132 mg, 0,345 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió trietilamina (0,144 ml, 1,034 mmol) y dietanolamina (109 mg, 1,034 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 22 horas. A la mezcla de reacción se añadió dietanolamina adicional (109 mg, 1,034 mmol) y trietilamina (0,144 ml, 1,034 mmol) y el calentamiento a 70°C se continuó durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se disolvió en MeOH (25 ml) y se añadió ácido acético (2 ml). La solución se hidrogenó usando el H-cube (configuración: 60°C, Full H₂, caudal de 1 ml/min) y CatCart 30 Pd/C al 10% como catalizador. La solución de metanol se volvió a pasar a través del H-cube usando la misma configuración que anteriormente. La solución de metanol se evaporó hasta la sequedad y el material bruto se disolvió en DMSO/MeOH 50:50 (6 x 1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (82 mg).

LCMS (Sistema B): t_{RET} = 0,59 min; MH⁺ 336

Ejemplo 4: formiato de 2,2'-((6-(4-amino-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)hexil)azanedil)dietanol

Se preparó de manera similar al Ejemplo 3 a partir de 5-((benciloxi)metil)-7-(6-clorohex-1-in-1-il)-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina y dietanolamina.

LCMS (Sistema B): t_{RET} = 0,64 min; MH⁺ 350

Ejemplo 5: 2-((6-(4-amino-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)hexil)(2-metoxietil)amino)etanol

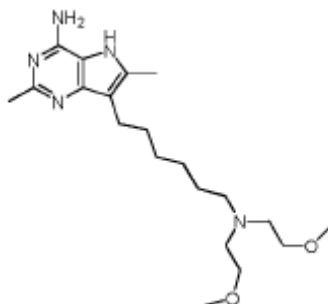
A una solución agitada de 5-((benciloxi)metil)-7-(6-clorohex-1-in-1-il)-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (215 mg, 0,542 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió trietilamina (0,226 ml, 1,625 mmol) y 2-((2-metoxietil)amino)etanol (0,191 ml, 1,625 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 40 horas. A la

mezcla de reacción se añadió 2-((2-metoxietil)amino)etanol adicional (0,191 ml, 1,625 mmol) y trietilamina (0,226 ml, 1,625 mmol) y el calentamiento a 75°C continuó durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se disolvió en MeOH (25 ml) y a continuación se añadió ácido acético (2 ml). La solución se hidrogenó usando el H-cube (configuración: 60°C, Full H₂, caudal de 1 ml/min) y CatCart 30 Pd/C al 10% como catalizador.

5 La solución se volvió a ejecutar a través del H-cube 3 veces más usando la misma configuración que anteriormente. El disolvente se evaporó en vacío. El material bruto se disolvió en DMSO/MeOH 50:50 (4 x 1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para dar un aceite de color amarillo pálido (93 mg). El aceite se volvió a purificar mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para producir el compuesto del título (27 mg).

10 LCMS (Sistema B): t_{RET} = 0,70 min; MH⁺ 364

Ejemplo 6: 7-(6-(bis(2-metoxietil)amino)hexil)-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina

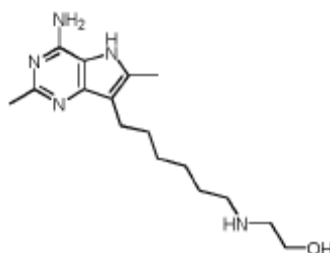


15

20 A una solución agitada de 5-((benciloxi)metil)-7-(6-clorohex-1-in-1-il)-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (315,6 mg, 0,795 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió trietilamina (0,332 ml, 2,385 mmol) y bis(2-metoxietil)-amina (0,349 ml, 2,385 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 20 horas. A la mezcla de reacción se añadió bis(2-metoxietil)-amina adicional (0,349 ml, 2,385 mmol) y trietilamina (0,332 ml, 2,385 mmol) y el calentamiento a 70°C se continuó durante 32 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se disolvió en MeOH (40 ml) y se añadió ácido acético (4 ml). La solución se hidrogenó usando el H-cube (configuración: 65°C, Full H₂, caudal de 1 ml/min) y CatCart 30 Pd/C al 10% como catalizador. La solución se volvió a pasar a través del H-cube 3 veces más usando la misma configuración que anteriormente y cambiando el catcart en cada pasada. El metanol se evaporó en vacío. El material bruto se disolvió en DMSO/MeOH 50:50 (3 x 1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para dar el compuesto del título (84,5 mg).

30 LCMS (Sistema B): t_{RET} = 0,82 min; MH⁺ 378

Ejemplo 7: 2-((6-(4-amino-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)hexil)amino)etanol



35

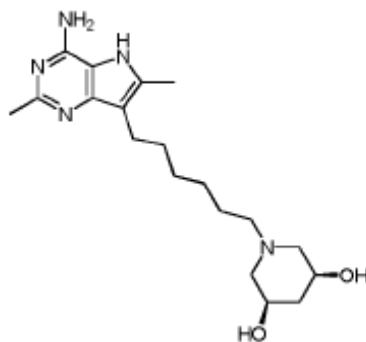
40 A una solución agitada de 5-((benciloxi)metil)-7-(6-clorohex-1-in-1-il)-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (220,6 mg, 0,556 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió trietilamina (0,232 ml, 1,667 mmol) y 2-aminoetanol (0,101 ml, 1,667 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 21 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 2-aminoetanol (0,101 ml, 1,667 mmol) y trietilamina (0,232 ml, 1,667 mmol) adicionales y el calentamiento a 70°C se continuó durante 46 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se disolvió en MeOH (25 ml) y se añadió ácido acético (2 ml). La solución se hidrogenó usando el H-cube (configuración: 60°C, Full H₂, caudal de 1 ml/min) y CatCart 30 Pd/C al 10% como catalizador. La solución de metanol se pasó a través del H-cube dos veces más usando la misma configuración que anteriormente. El metanol se evaporó en vacío. El material bruto se disolvió en DMSO/MeOH 50:50 (5 x 1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones

45

apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para dar el compuesto del título como un aceite claro (43,7 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 0,55 \text{ min}$; $\text{MH}^+ 306$

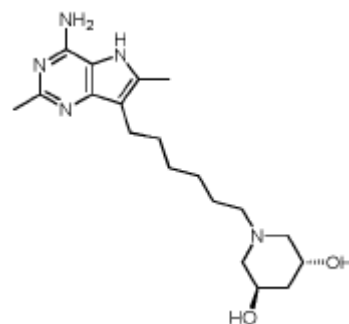
Ejemplo 8: (3R,5S)-1-(6-(4-amino-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)hexil)piperidin-3,5-diol



A una solución agitada de 5-((benciloxi)metil)-7-(6-clorohex-1-in-1-il)-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (215 mg, 0,542 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió trietilamina (0,226 ml, 1,625 mmol) y (3R,5S)-piperidina-3,5-diol (250 mg, 1,625 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadió (3R,5S)-piperidin-3,5-diol adicional (250 mg, 1,625 mmol) y trietilamina (0,226 ml, 1,625 mmol) y el calentamiento a 75 °C se continuó durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se disolvió en metanol (45 ml) y se añadió ácido acético (5 ml). La solución se hidrogenó usando el H-cube (configuración: 60 °C, Full H_2 , caudal de 1 ml/min) y CatCart 30 Pd/C al 10% como catalizador. La solución de metanol se volvió a pasar a través del H-cube dos veces más usando la misma configuración y a continuación se evaporó en vacío. El material bruto se disolvió en DMSO/MeOH 50:50 (8 x 1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color crema (160,7 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 0,60 \text{ min}$; $\text{MH}^+ 362$

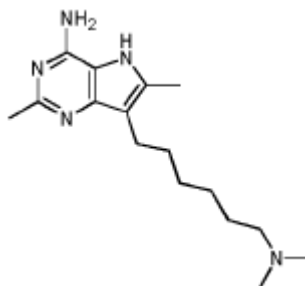
Ejemplo 9: (3R,5R)-1-(6-(4-amino-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)hexil)piperidin-3,5-diol



A una solución agitada de 5-((benciloxi)metil)-7-(6-clorohex-1-in-1-il)-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (165 mg, 0,416 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió trietilamina (0,174 ml, 1,247 mmol) y (3R,5R)-piperidin-3,5-diol (192 mg, 1,247 mmol) (Tetrahedron 67 (7), 1485, 2011). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 32 horas. A la mezcla de reacción se añadió (3R,5R)-piperidin-3,5-diol adicional (192 mg, 1,247 mmol) y trietilamina adicional (0,174 ml, 1,247 mmol) y el calentamiento a 75 °C se continuó durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se disolvió en MeOH (30 ml) y se añadió ácido acético (3 ml). La solución se hidrogenó usando el H-cube (configuración: 60 °C, Full H_2 , caudal de 1 ml/min) y CatCart 30 Pd/C al 10% como catalizador. La solución de metanol se volvió a pasar a través del H-cube dos veces más usando la misma configuración indicada anteriormente, a continuación, se evaporó en vacío. El material bruto se disolvió en DMSO/MeOH 50:50 (7 x 1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para producir el compuesto del título como un aceite transparente (95,2 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 0,62 \text{ min}$; $\text{MH}^+ 362$

Ejemplo 10: 7-(6-(dimetilamino)hexil)-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina



5

10

15

A una solución agitada de 5-((benciloxi)metil)-7-(6-clorohex-1-in-1-il)-2,6-dimetil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-amina (183,7 mg, 0,463 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió trietilamina (0,194 ml, 1,388 mmol) y 2-aminoetanol (0,084 ml, 1,388 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el material bruto se disolvió en DMSO/MeOH 50:50 (3 x 1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar un aceite de color amarillo pálido (73 mg). El aceite se disolvió en MeOH (20 ml) y se hidrogenó usando el H-cube (configuración: 60°C, Full H₂, caudal de 1 ml/min) y CatCart 30 Pd/C al 10% como catalizador. El metanol se evaporó en vacío y el material bruto se disolvió en DMSO/MeOH 50:50 (1 ml) y se purificó mediante MDAP (Procedimiento B). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron en vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color crema (24,2 mg).

LCMS (Sistema B): $t_{\text{RET}} = 0,66$ min; $MH^+ 290$

Evaluación biológica

20

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

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

Preparación de compuestos

25

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

Incubación y ensayos para interferón- α y TNF- α

30

Las muestras de sangre de tres donantes humanos se recogieron en heparina sódica (10 U/ml). Se dispensaron 150 μ l de sangre completa en las Col 1 a 11 de las placas de ensayo que contenían 1,5 μ l de compuesto de ensayo o patrón en DMSO. Las placas se colocaron en una incubadora durante la noche (37°C, 95% de aire, 5% de CO₂). Después de la incubación durante la noche, las placas se retiraron de la incubadora y se mezclaron en un agitador orbital durante aproximadamente 1 minuto. Se añadieron 100 μ l de solución salina al 0,9% a cada pocillo y las placas se mezclaron de nuevo en un agitador orbital. A continuación, las placas se centrifugaron (2.500 rpm, 10 minutos), después de lo cual se retiró una muestra de plasma usando un Biomek FX y se ensayó tanto para IFN- α como para TNF- α usando la plataforma de ensayo de electroquimioluminiscencia MSD (Mesoscale Discovery). El ensayo de IFN- α se llevó a cabo de manera similar a la descrita anteriormente. El ensayo de TNF- α se llevó a cabo según las instrucciones del kit (Cat No K111BHB).

35

40

45

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

ajuste, normalmente con la excepción de la concentración inmediatamente superior a la respuesta máxima El ajuste de la curva se concentró de esta manera en la pendiente ascendente de la curva de respuesta a la dosis.

Resultados

Los ejemplos 1 a 10 tenían un pEC_{50} medio para IFN- α $\leq 5,7$.

- 5 Los ejemplos 1 a 10 tenían un pEC_{50} medio para TNF- α de $\leq 4,3$.

Ensayo para la inducción de interferón- α y TNF- α usando células mononucleares de sangre periférica humana fresca (CMSP)

Preparación de compuestos

- 10 Los compuestos se dispensaron a 100x de la concentración requerida en DMSO (1 μ l/pocillo en una placa de cultivo celular de 96 pocillos de fondo plano). Cada compuesto se ensayó por duplicado para cada donante. Cada placa contenía una dilución en serie del agonista TLR7/8 resiquimod como patrón y la Columna 11 contenía 1 μ l de resiquimod 200 μ M (dando una concentración final de 2 μ M, usada para definir la respuesta máxima aproximada al resiquimod).

Preparación de PBMCs

- 15 Las muestras de sangre de tres donantes humanos se recogieron en heparina sódica (10 U/ml). Se superpusieron volúmenes de 25 ml de sangre completa sobre 15 ml de Histopaque en tubos Leucosep que se centrifugaron a 400g durante 30 minutos y la banda en la interfaz plasma/histopaque se retiró cuidadosamente en un tubo cónico estéril de 50 ml. El volumen en el tubo se llevó hasta 50 ml con DPBS estéril (solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco, - $CaCl_2/MgCl_2$) y se centrifugó a 300g durante 10 minutos. El sedimento celular se volvió a suspender en 20 ml de medio (RPMI 1640 (endotoxina baja) suplementado con suero de ternera fetal al 10% v/v (FCS, endotoxina baja) 100U/ml de penicilina G, 100 μ g/ml de estreptomicina, L-glutamina 10mM y 1x aminoácidos no esenciales), y las células se contaron usando el Nucleoview 3000 (Chemometec, Via-1 Cassette). La concentración de PBMCs se ajustó para dar una concentración final de 2×10^6 /ml y 100 μ l de esta suspensión de células se añadieron a pocillos que contenían 1 μ l de compuesto de ensayo diluido.

- 25 Incubación y ensayos para interferón- α y TNF- α

Las preparaciones celulares se incubaron durante 24 horas (37 °C, 95% de aire, 5% de CO₂) después de lo cual se retiró una muestra del sobrenadante usando Biomek FX y se ensayó tanto para IFN- α como para TNF- α usando la plataforma de ensayo de electroquimioluminiscencia MSD (Mesoscale Discovery). El ensayo de IFN- α se llevó a cabo de manera similar a la descrita anteriormente. El ensayo de TNF- α se llevó a cabo según las instrucciones del kit (Cat No K111BHB).

- 30 La citoquina liberada se expresó como un porcentaje del control de resiquimod 2 μ M (columna 11). Este porcentaje se trazó en función de la concentración del compuesto y el pEC_{50} para la respuesta se determinó mediante un ajuste no lineal de curva de mínimos cuadrados. Para las respuestas de IFN- α generalmente se seleccionó un modelo logístico de 4 parámetros. Para las respuestas de TNF- α , donde se obtuvo una respuesta máxima clara (es decir, se observó una meseta bien definida en la respuesta), se usó generalmente un modelo de 4 parámetros. Si la asíntota superior de la curva no estaba bien definida, entonces el ajuste de la curva se limitó generalmente a una respuesta máxima del 100% (es decir, a la respuesta a resiquimod 2 μ M) o a la respuesta de la concentración más alta ensayada si era mayor que la respuesta a resiquimod. Algunas curvas tenían forma de campana para una o ambas citoquinas y los datos de citoquina en la pendiente descendente de la respuesta con forma de campana (es decir, concentraciones superiores a las que proporcionan la respuesta máxima) se excluyeron generalmente del ajuste, normalmente con la excepción de la concentración inmediatamente superior a la respuesta máxima El ajuste de la curva se concentró de esta manera en la pendiente ascendente de la curva de respuesta a la dosis.

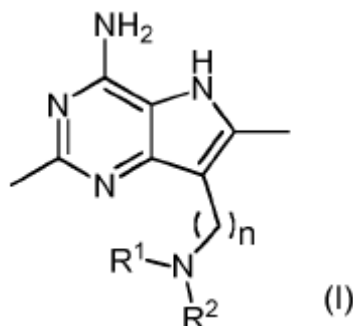
Resultados

Los ejemplos 1 a 9 tenían un pEC_{50} medio para IFN- α de 5,4 a 6,3.

- 45 Los ejemplos 1 a 9 tenían un pEC_{50} medio para TNF- α $\leq 4,3$.

REIVINDICACIONES

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



en la que:

R^1 es hidrógeno, metilo o $-(CH_2)_2OR^3$,

R^2 es metilo o $-(CH_2)_2OR^4$, o

R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están unidos para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el que el heterociclilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes hidroxí;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno o metilo; y

n es un número entero que tiene un valor de 5 o 6

2. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que R^1 es hidrógeno, metilo o $-(CH_2)_2OR^3$ y R^2 es metilo o $-(CH_2)_2OR^4$.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el que el heterociclilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes hidroxí.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que n es 5.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que n es 6.

6. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal del mismo, seleccionado de entre:

2,6-dimetil-7-(6-(piperidin-1-il)hexil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2,6-dimetil-7-(5-(pirrolidin-1-il)pentil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2,2'-((5-(4-amino-2,6-dimetil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)pentil)azanediil)dietanol;

2,2'-((6-(4-amino-2,6-dimetil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)hexil)azanediil)dietanol;

2-((6-(4-amino-2,6-dimetil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)hexil)(2-metoxietil)amino)etanol;

7-(6-(bis(2-metoxietil)amino)hexil)-2,6-dimetil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina;

2-((6-(4-amino-2,6-dimetil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)hexil)amino)etanol;

(3R,5S)-1-(6-(4-amino-2,6-dimetil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)hexil)piperidin-3,5-diol;

(3R,5R)-1-(6-(4-amino-2,6-dimetil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)hexil)piperidin-3,5-diol; o

7-(6-(dimetilamino)hexil)-2,6-dimetil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-amina.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que está en forma de una base libre.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 10. Composición de vacuna que comprende un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antígeno o una composición de antígeno.

11. Compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

10 12. Compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad alérgica u otra afección inflamatoria, una enfermedad infecciosa o cáncer.

13. Uso de un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad alérgica u otra afección inflamatoria, una enfermedad infecciosa o cáncer.

15