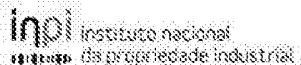

(11) Número de Publicação: **PT 2534149 E**



(51) Classificação Internacional:

C07D 473/18 (2014.01) **A61K 31/522** (2014.01)
A61P 29/00 (2014.01) **A61P 31/00** (2014.01)
A61P 35/00 (2014.01) **A61P 37/08** (2014.01)
A61P 11/06 (2014.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2011.02.08**

(30) Prioridade(s): **2010.02.10 US 303010 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2012.12.19**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.10.15**
245/2014

(73) Titular(es):

GLAXOSMITHKLINE LLC
CORP. SERV. COMP., 2711 CENTERVILLE
ROAD, SUITE 400, WILMINGTON DELAWARE
19808 **US**

(72) Inventor(es):

ROBERT HERMANN GIBBON **GB**
AMANDA LUCAS **GB**
STEPHEN ANDREW HERMITAGE **GB**

(74) Mandatário:

ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO
RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **MALEATO DE 6-AMINO-2-{[(1S)-1-METILBUTIL]OXI}-9-[5-(1- PIPERIDINIL)PENTIL]-7,9-DI-HIDRO-8H-PURIN-8-ONA**

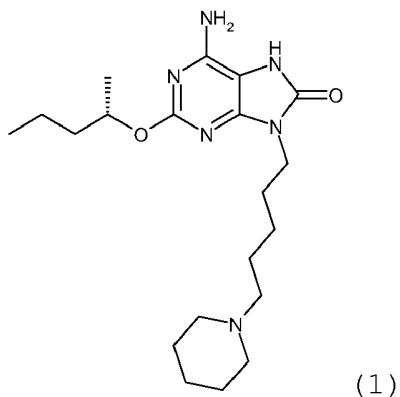
(57) Resumo:

UM COMPOSTO, O QUAL É 6-AMINO-2-{[(1S)-1-METILBUTIL]OXI}-9- [5-(1-PIPERIDINIL)PENTIL]-7,9-DI-HIDRO-8H-PURIN-8-ONA: FÓRMULA (I), NA FORMA DE UM SAL DE MALEATO, PODE SER ÚTIL NO TRATAMENTO DE DIVERSOS DISTÚRBIOS, POR EXEMPLO, NO TRATAMENTO DE DOENÇAS ALÉRGICAS E OUTROS ESTADOS INFLAMATÓRIOS, POR EXEMPLO, RINITE ALÉRGICA E ASMA, NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFECCIOSAS E CANCRO E TAMBÉM PODE SER ÚTIL COMO ADJUVANTES VACINAIS.

RESUMO

"MALEATO DE 6-AMINO-2-{{(1S)-1-METILBUTIL]OXI}-9-[5-(1-PIPERIDINIL)PENTIL]-7,9-DI-HIDRO-8H-PURIN-8-ONA"

Um composto, o qual é 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil]oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona: Fórmula (I), na forma de um sal de maleato, pode ser útil no tratamento de diversos distúrbios, por exemplo, no tratamento de doenças alérgicas e outros estados inflamatórios, por exemplo, rinite alérgica e asma, no tratamento de doenças infecciosas e cancro e também pode ser útil como adjuvantes vacinais.



DESCRIÇÃO

"MALEATO DE 6-AMINO-2-{{(1S)-1-METILBUTIL]OXI}-9-[5-(1-PIPERIDINIL)PENTIL]-7,9-DI-HIDRO-8H-PURIN-8-ONA"

Antecedentes da Invenção

A presente invenção refere-se a compostos, processos para a sua preparação, composições contendo-os, à sua utilização no tratamento de diversos distúrbios, em particular doenças alérgicas e outros estados inflamatórios, por exemplo, rinite alérgica e asma, doenças infecciosas, cancro e como adjuvantes vacinais.

Os vertebrados estão constantemente sob ameaça de invasão de microrganismos e desenvolveram mecanismos de defesa imunitária para eliminar patogénios infecciosos. Em mamíferos, este sistema imunitário compreende dois ramos; imunidade inata e imunidade adquirida. A primeira linha de defesa do hospedeiro é o sistema imunitário inato, o qual é mediado por macrófagos e células dendríticas. A imunidade adquirida envolve a eliminação de patogénios nas fases tardias de infecção e também possibilita a produção de memória imunológica. A imunidade adquirida é altamente específica, devido ao vasto repertório de linfócitos com receptores específicos de antígeno que sofreram rearranjo génico.

Pensou-se, originalmente, que a resposta imunitária inata era não específica mas, sabe-se agora, que pode discriminar entre próprio e uma variedade de patogénios. O sistema

imunitário inato reconhece micróbios por meio de um número limitado de Receptores de Reconhecimento de Padrão (PRR) codificados por linha germinal, os quais têm várias características importantes.

Os receptores semelhantes a Toll (TLR) são uma família de dez Receptores de Reconhecimento de Padrão descritos no homem. Os TLR são expressos, predominantemente, pelas células imunitárias inatas, onde o seu papel é monitorizar o ambiente para sinais de infecção e, após activação, mobilizar mecanismos de defesa visando a eliminação de patogénios invasores. As respostas imunitárias inatas precoces provocadas pelos TLR limitam a propagação da infecção, enquanto as citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias que induzem conduzem ao recrutamento e activação de células apresentadoras de抗ígenos, células B e células T. Os TLR podem modular a natureza das respostas imunitárias adaptativas, para dar protecção apropriada por meio de activação de células dendríticas e libertação de citocinas (Akira S., et al., *Nat. Immunol.*, 2001: 2, 675-680). O perfil da resposta observada de diferentes agonistas de TLR depende do tipo de célula activada.

O TLR7 é um membro do subgrupo dos TLR (TLR 3, 7, 8 e 9), localizado no compartimento endossómico de células que se especializaram na detecção de ácidos nucleicos não próprios. O TLR7 desempenha um papel chave na defesa antivírica por meio do reconhecimento de ssARN (Diebold S.S., et al., *Science*, 2004: 303, 1529-1531; e Lund J. M., et al., *PNAS*, 2004: 101, 5598-5603). O TLR7 tem um perfil de expressão restrita no homem e é expresso, predominantemente, por células B e células dendríticas plasmacitóides (pDC) e, em menor escala, por monócitos. As DC plasmacitóides são uma população única de

células dendríticas derivadas de linfóides (0,2-0,8% de Células Mononucleares de Sangue Periférico (PBMC)), que são as principais células de produção de interferão de tipo I segregando elevados níveis de interferão alfa (IFN α) e interferão beta (IFN β), em resposta a infecções virais (Liu Y-J, *Ann. Rev. Immunol.*, 2005: 23, 275-306).

As doenças alérgicas estão associadas a uma resposta imunitária enviesada para Th2 contra alergénios. As respostas de Th2 estão associadas a elevados níveis de IgE, que, *por meio* dos seus efeitos em mastócitos, promovem uma hipersensibilidade a alergénios, resultando nos sintomas observados, por exemplo, na rinite alérgica. Em indivíduos saudáveis, a resposta imunitária a alergénios está mais equilibrada com uma resposta mista de Th2/Th1 e célula T regulatória. Mostrou-se que os ligandos de TLR7 reduzem a libertação de citocina Th2 e estimulam a libertação de citocina Th1 *in vitro* e melhoram as respostas inflamatórias de tipo Th2 em modelos pulmonares alérgicos *in vivo* (Fili L., et al., *J. All. Clin. Immunol.*, 2006: 118, 511-517; Moisan J., et al., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2006: 290, L987-995; Tao et al., *Chin. Med. J.*, 2006: 119, 640-648). Deste modo, os ligandos de TLR7 têm o potencial para reequilibrarem a resposta imunitária observada em indivíduos alérgicos e conduzirem à modificação da doença.

Centrais para a geração de uma resposta imunitária inata eficaz em mamíferos são os mecanismos que conduzem à indução de interferões e outras citocinas que actuam em células para induzirem um número de efeitos. Estes efeitos podem incluir a activação de expressão génica anti-infecciosa, a activação de apresentação de抗ígenos em células para accionar uma forte

imunidade específica de抗igénio e a promoção de fagocitose em células fagocíticas.

O interferão foi, em primeiro lugar, descrito como uma substância que poderia proteger as células da infecção viral (Isaacs & Lindemann, *J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci.* 1957: 147, 258-267). No homem, os interferões de tipo I são uma família de proteínas relacionadas, codificadas por genes no cromossoma 9 e codificando, pelo menos, 13 isoformas de interferão alfa (IFN α) e uma isoforma de interferão beta (IFN β). O IFN α recombinante foi a primeira terapéutica biológica aprovada e tornou-se uma importante terapia nas infecções virais e no cancro. Assim como actividade antivírica directa em células, sabe-se que os interferões são potentes moduladores da resposta imunitária, actuando em células do sistema imunitário.

Como uma terapia de primeira linha para a doença do vírus de hepatite C (HCV), as combinações de interferão podem ser altamente eficazes na redução da carga viral e, em alguns indivíduos, na eliminação da replicação viral. Contudo, muitos doentes não mostram uma resposta viral prolongada e, nestes doentes, a carga viral não é controlada. Além disso, a terapia com interferão injectado pode ser associada a vários efeitos adversos não desejados, que se mostra que afectam a observância (Dudley T., et al., *Gut.*, 2006: 55(9), 1362-3).

A administração de um composto de molécula pequena, o qual poderia estimular a resposta imunitária inata, incluindo a activação de interferões de tipo I e outras citocinas, poderia tornar-se uma importante estratégia para o tratamento ou prevenção de doenças humanas, incluindo infecções virais. Este

tipo de estratégia imunomodulatória tem o potencial para identificar compostos que podem ser úteis, não apenas em doenças infecciosas, mas também no cancro (Krieg., *Curr. Oncol. Rep.*, 2004: 6(2), 88-95), doenças alérgicas (Moisan J., et al., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2006: 290, L987-995), outros estados inflamatórios, tal como doença do intestino irritável (Rakoff-Nahoum S., *Cell.*, 2004, 23, 118(2): 229-41) e como adjuvantes vacinais (Persing et al., *Trends Microbiol.*, 2002: 10 (10 Suppl), S32-7).

Em modelos animais, o imiquimod demonstrou actividades adjuvantes, topicalmente (Adams S., et al., *J. Immunol.*, 2008, 181:776-84; Johnston D., et al., *Vaccine*, 2006, 24:1958-65) ou sistemicamente (Fransen F. et al., *Infect. Immun.*, 2007, 75:5939-46). Também se mostrou que o resiquimod e outros agonistas de TLR7/8 relacionados exibem actividade de adjuvante (Ma R. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007, 361:537-42; Wille-Reece U., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102:15190-4; Wille-Reece U., et al., US2006045885 A1).

Os mecanismos que conduzem à indução de interferões de tipo I são apenas parcialmente compreendidos. Um mecanismo que pode conduzir à indução de interferão em muitos tipos de células é o reconhecimento de ARN viral de cadeia dupla pelas helicases de ARN, RIG-I e MDA5. Pensa-se que este mecanismo seja o principal mecanismo pelo qual os interferões são induzidos por infecção das células por vírus Sendai.

Os mecanismos adicionais para a indução de interferões são por meio de eventos de sinalização dependente de TLR. No homem, as células dendríticas plasmacitóides (pDC) são células de produção de interferões profissionais, capazes de produzirem

grandes quantidades de interferões em resposta a, por exemplo, infecção viral. Mostra-se que estas pDC expressam, de um modo preferido, TLR7 e TLR9 e a estimulação destes receptores com ARN ou ADN viral, respectivamente, pode induzir a expressão de interferão alfa.

Foram descritos agonistas oligonucleotídicos de TLR7 e TLR9 e agonistas baseados em purinas de moléculas pequenas de TLR7, os quais podem induzir interferão alfa a partir destes tipos de células em animais e no homem (Takeda K. et al., *Annu. Rev. Immunol.*, 2003: 21, 335-76). Os agonistas de TLR7 incluem compostos de imidazoquinolina, tais como imiquimod e resiquimod, análogos de oxoadenina e também análogos de nucleósido, tais como loxoribina e 7-tia-8-oxoguanosina, que há muito se sabe que induzem o interferão alfa. A publicação de Pedido de Patente Internacional número WO 2008/114008 (AstraZeneca AB/Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd.) divulga compostos 9-substituídos-8-oxoadenina como moduladores de TLR7.

Permanece pouco claro de que modo os compostos semelhantes a purina de moléculas pequenas podem induzir interferões de tipo I e outras citocinas, dado que os alvos moleculares destes indutores conhecidos não foram identificados. Contudo, foi desenvolvida uma estratégia de ensaio para caracterizar indutores de moléculas pequenas de interferão IFN α humano (independentemente do mecanismo) que se baseia na estimulação de células dadoras humanas primárias com compostos e é aqui divulgada.

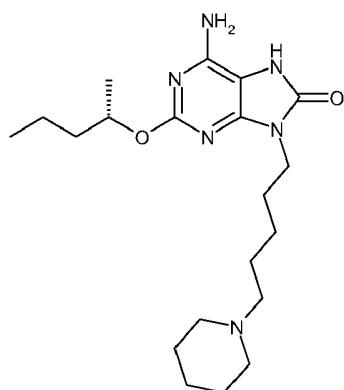
Breve Descrição da invenção

Mostrou-se que o composto 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, o qual é divulgado no Pedido Internacional Nº PCT/EP2009/060265, publicado como documento WO2010/018133, é um indutor de interferão humano e pode possuir um perfil melhorado com respeito a indutores conhecidos de interferão humano, por exemplo, potência melhorada, e pode mostrar selectividade melhorada para IFN α em relação a TNF α . Espera-se que a 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, seja mais facilmente formulada e/ou processada e/ou manipulada. Por exemplo, a pureza de 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona pode ser melhorada por meio de formação e/ou recristalização de um sal de maleato e/ou a sua estabilidade pode ser melhorada em relação à base livre. A 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, a qual induz interferão humano, pode ser útil no tratamento de diversos distúrbios, por exemplo, no tratamento de doenças alérgicas e outros estados inflamatórios, por exemplo, rinite alérgica e asma, no tratamento de doenças infecciosas e cancro e também pode ser útil como um adjuvante vacinal. Espera-se que a 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, tenha propriedades farmacológicas semelhantes.

A 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona é um potente imunomodulador e, consequentemente, deverá ter-se muito cuidado na sua manipulação.

Sumário da Invenção

Num primeiro aspecto, é proporcionado um composto, o qual é 6-amino-2- $\{[(1S)-1\text{-metilbutil}]\text{oxi}\}$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona:



na forma de um sal de maleato.

Além disso, é proporcionada 6-amino-2- $\{[(1S)-1\text{-metilbutil}]\text{oxi}\}$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, no qual a razão de anião maleato para 6-amino-2- $\{[(1S)-1\text{-metilbutil}]\text{oxi}\}$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona é 1:1.

É, deste modo, proporcionado, como um aspecto adicional da invenção, um composto, o qual é 6-amino-2- $\{[(1S)-1\text{-metilbutil}]\text{oxi}\}$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, para utilização em terapia.

Também é, por conseguinte, proporcionado um composto, o qual é 6-amino-2- $\{[(1S)-1\text{-metilbutil}]\text{oxi}\}$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de

maleato, para utilização no tratamento de doenças alérgicas e outros estados inflamatórios, doenças infecciosas e cancro.

Também é, por conseguinte, proporcionado um composto, o qual é 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}oxi\}-9-[5-(1\text{-piperidinil})pentil]-7,9\text{-di\text{-}hidro\text{-}8}H\text{-purin\text{-}8\text{-}ona}$, na forma de um sal de maleato, para utilização no tratamento de rinite alérgica.

Também é, por conseguinte, proporcionado um composto, o qual é 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}oxi\}-9-[5-(1\text{-piperidinil})pentil]-7,9\text{-di\text{-}hidro\text{-}8}H\text{-purin\text{-}8\text{-}ona}$, na forma de um sal de maleato, para utilização no tratamento de asma.

Também é, por conseguinte, proporcionado um adjuvante vacinal, compreendendo um composto, o qual é 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}oxi\}-9-[5-(1\text{-piperidinil})pentil]-7,9\text{-di\text{-}hidro\text{-}8}H\text{-purin\text{-}8\text{-}ona}$, na forma de um sal de maleato.

É ainda proporcionada uma composição imunogénica, compreendendo um antigénio ou composição antigénica e um composto, o qual é 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}oxi\}-9-[5-(1\text{-piperidinil})pentil]-7,9\text{-di\text{-}hidro\text{-}8}H\text{-purin\text{-}8\text{-}ona}$, na forma de um sal de maleato.

É ainda proporcionada uma composição vacinal, compreendendo um antigénio ou composição antigénica e um composto, o qual é 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}oxi\}-9-[5-(1\text{-piperidinil})pentil]-7,9\text{-di\text{-}hidro\text{-}8}H\text{-purin\text{-}8\text{-}ona}$, na forma de um sal de maleato.

É ainda proporcionada a utilização de um composto, o qual é 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}oxi\}-9-[5-(1\text{-piperidinil})pentil]-7,9\text{-di\text{-}hidro\text{-}8}H\text{-purin\text{-}8\text{-}ona}$, na forma de um sal de maleato, para

a preparação de uma composição imunogénica compreendendo um antigénio ou composição antigénica, para o tratamento ou prevenção de doença.

É ainda proporcionada a utilização de um composto, o qual é 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, para a preparação de uma composição vacinal compreendendo um antigénio ou composição antigénica, para o tratamento ou prevenção de doença.

É ainda proporcionada a utilização de um composto, o qual é 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças alérgicas e outros estados inflamatórios, doenças infecciosas e cancro.

É ainda proporcionada a utilização de um composto, o qual é 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, para a preparação de um medicamento para o tratamento de rinite alérgica.

É ainda proporcionada a utilização de um composto, o qual é 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, para a preparação de um medicamento para o tratamento da asma.

A invenção proporciona, num aspecto adicional, uma combinação compreendendo um composto, o qual é 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-

purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, juntamente com, pelo menos, um outro agente terapeuticamente activo.

É ainda proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um composto, o qual é 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato e um ou mais diluentes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis.

Também é proporcionado um processo para a preparação de uma composição farmacêutica, a qual compreende a mistura de um composto, o qual é 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, com um ou mais diluentes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis.

A 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona e seus sais pode ser preparada pela metodologia descrita no Pedido Provisório US Número 61/087777 e Pedido Internacional Nº PCT/EP2009/060265, publicado como documento WO2010/018133, aqui incorporado por referência

Descrição Detalhada da Invenção

Será entendido que muitos compostos orgânicos podem formar complexos com solventes, nos quais são colocados em reacção ou a partir dos quais são precipitados ou cristalizados. Estes complexos são conhecidos como "solvatos". Por exemplo, um complexo com água é conhecido como um "hidrato". Os solventes com elevados pontos de ebulição e/ou solventes com uma elevada

propensão para formar ligações de hidrogénio, tais como água, etanol, álcool isopropílico e *N*-metil pirrolidinona, podem ser utilizados para formar solvatos. Os métodos para a identificação de solvatos incluem mas não estão limitados a RMN e microanálise. Os solvatos da 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}\text{oxi}\}-9-[5-(1\text{-piperidinil})\text{pentil}]-7,9\text{-di-hidro-}8H\text{-purin-8-ona}$, na forma de um sal de maleato, estão dentro do âmbito da invenção.

Será entendido que a 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}\text{oxi}\}-9-[5-(1\text{-piperidinil})\text{pentil}]-7,9\text{-di-hidro-}8H\text{-purin-8-ona}$ estará presente, principalmente, na forma do isómero S, mas pode incluir pequenas quantidades, por exemplo, inferiores a 5%, ou inferiores a 3% e, de um modo preferido, inferiores a 1% ou, de um modo preferido, inferiores a 0,5% do isómero R. Será entendido que os sais de maleato destas misturas são considerados dentro do âmbito da presente invenção.

A 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}\text{oxi}\}-9-[5-(1\text{-piperidinil})\text{pentil}]-7,9\text{-di-hidro-}8H\text{-purin-8-ona}$, na forma de um sal de maleato, pode existir nas formas tautoméricas. Será compreendido que a presente invenção abrange a totalidade dos tautómeros da 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}\text{oxi}\}-9-[5-(1\text{-piperidinil})\text{pentil}]-7,9\text{-di-hidro-}8H\text{-purin-8-ona}$, na forma de um sal de maleato, como tautómeros individuais ou como suas misturas.

A 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}\text{oxi}\}-9-[5-(1\text{-piperidinil})\text{pentil}]-7,9\text{-di-hidro-}8H\text{-purin-8-ona}$, na forma de um sal de maleato, pode estar na forma cristalina ou amorfa. Além disso, algumas das formas cristalinas de 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}\text{oxi}\}-9-[5-(1\text{-piperidinil})\text{pentil}]-7,9\text{-di-hidro-}8H\text{-purin-8-ona}$, na forma de um sal de maleato, podem existir como polimorfos, os quais estão incluídos no âmbito da presente

invenção. A forma ou formas polimórficas mais termodinamicamente estáveis são de interesse particular.

As formas polimórficas de 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}$ oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, podem ser caracterizadas e diferenciadas utilizando um número convencional de técnicas analíticas, incluindo mas não limitadas a difracção de raios X de pós (XRPD), espectroscopia infravermelha (IR), espectroscopia de Raman, calorimetria de varrimento diferencial (DSC), análise termogravimétrica (TGA) e ressonância magnética nuclear de estado sólido (ssRMN).

Do anterior, será entendido que estão incluídos no âmbito da invenção solvatos, hidratos, isómeros e formas polimórficas de 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}$ oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato.

Os exemplos de estados de doença nos quais a 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}$ oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, pode ter efeitos potencialmente benéficos incluem doenças alérgicas e outros estados inflamatórios, por exemplo, rinite alérgica e asma, doenças infecciosas e cancro. A 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}$ oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, também é de potencial utilização como um adjuvante vacinal.

Como um modulador da resposta imunitária, a 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}$ oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, também pode

ser útil, autonomamente ou em combinação como um adjuvante, no tratamento e/ou prevenção de distúrbios de mediação imunitária, incluindo mas não limitados a doenças inflamatórias ou alérgicas, tais como asma, rinite alérgica e rinoconjuntivite, alergia alimentar, doenças de hipersensibilidade do pulmão, pneumonite eosinofílica, distúrbios de hipersensibilidade de tipo retardado, aterosclerose, pancreatite, gastrite, colite, osteoartrite, psoriase, sarcoidose, fibrose pulmonar, síndrome de insuficiência respiratória, bronquiolite, doença pulmonar obstrutiva crónica, sinusite, fibrose quística, queratose actínica, displasia cutânea, urticária crónica, eczema e todos os tipos de dermatite.

A 6-amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, também pode ser útil no tratamento e/ou prevenção de reacções contra infecções respiratórias, incluindo mas não limitadas a exacerbações virais das vias respiratórias e tonsilite. A 6-amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, também pode ser útil no tratamento e/ou prevenção de doenças auto-imunes, incluindo mas não limitadas a artrite reumatóide, artrite psoriática, lúpus eritematoso sistémico, doença de Sjögren, espondilite anquilosante, esclerodermia, dermatomiosite, diabetes, rejeição de enxerto, incluindo doença de enxerto versus hospedeiro, doença inflamatória intestinal, incluindo mas não limitada a doença de Crohn e colite ulcerativa.

A 6-amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, também pode ser útil no tratamento de doenças

infecciosas, incluindo mas não limitadas às causadas por vírus de hepatite (e. g., vírus de hepatite B, vírus da hepatite C), vírus da imunodeficiência humana, papilomavírus, herpesvírus, vírus respiratórios (e. g., vírus de influenza, vírus sincicial respiratório, rinovírus, metapneumovírus, parainfluenzavírus, SARS) e vírus do Nilo Ocidental. A 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\} \text{oxi}\}-9-[5-(1\text{-piperidinil})\text{pentil}]-7,9\text{-di\text{-}hidro-}8H\text{-purin-}8\text{-ona}$, na forma de um sal de maleato, também pode ser útil no tratamento de infecções microbianas causadas, por exemplo, por bactérias, fungos ou protozoários. Estas incluem mas não estão limitadas a tuberculose, pneumonia bacteriana, aspergilose, histoplasmose, candidose, pneumocistose, lepra, clamídia, doença criptocócica, criptosporidiose, toxoplasmose, leishmânia, malária e tripanossomíase.

A 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\} \text{oxi}\}-9-[5-(1\text{-piperidinil})\text{pentil}]-7,9\text{-di\text{-}hidro-}8H\text{-purin-}8\text{-ona}$, na forma de um sal de maleato, também pode ser útil no tratamento de diversos cancros, em particular no tratamento de cancros que são conhecidos por serem responsivos a imunoterapia e incluindo mas não limitados a carcinoma celular renal, cancro do pulmão, cancro da mama, cancro colorrectal, cancro da bexiga, melanoma, leucemia, linfomas e cancro ovariano.

Será entendido pelos especialistas na técnica que as presentes referências a tratamento ou terapia podem, dependendo do estado, estender-se a profilaxia, assim como ao tratamento de estados estabelecidos.

Com aqui mencionado, a 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\} \text{oxi}\}-9-[5-(1\text{-piperidinil})\text{pentil}]-7,9\text{-di\text{-}hidro-}8H\text{-purin-}8\text{-ona}$, na

forma de um sal de maleato, pode ser útil como agente terapêutico.

A 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}oxi$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, pode ser formulada para administração em qualquer modo conveniente.

A 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}oxi$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, pode, por exemplo, ser formulada para administração oral, tópica, inalada, intranasal, bucal, parentérica (por exemplo, intravenosa, subcutânea, intradérmica ou intramuscular) ou rectal. Num aspecto, a 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}oxi$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, é formulada para administração oral. Num aspecto adicional, a 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}oxi$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, é formulada para administração tópica, por exemplo, administração intranasal ou inalada.

Os comprimidos e cápsulas para administração oral podem conter excipientes convencionais, tais como agentes de aglutinação, por exemplo, xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanta, mucilagem de amido, celulose ou polivinilpirrolidona; espessantes, por exemplo, lactose, celulose microcristalina, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio ou sorbitol; lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico, talco, polietilenoglicol ou sílica; desagregantes, por exemplo, amido de batata, croscarmelose sódica ou glicolato de amido de sódio; ou agentes molhantes, tal

como laurilsulfato de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na matéria.

As preparações líquidas orais podem ser na forma de, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem ser apresentadas como um produto seco para constituição com água ou outro transportador adequado antes de utilização. Essas preparações líquidas podem conter aditivos convencionais, tal como agentes de suspensão, por exemplo, xarope de sorbitol, metilcelulose, glucose/xarope de açúcar, gelatina, hidroximetilcelulose, carboximetilcelulose, gel de estearato de alumínio ou gorduras comestíveis hidrogenadas; agentes emulsionantes, por exemplo, lecitina, monooleato de sorbitano ou acácia; transportadores não aquosos (os quais podem incluir óleos comestíveis), por exemplo óleo de amêndoas, óleo de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenoglicol ou álcool etílico; ou conservantes, por exemplo, metil ou propil *p*-hidroxibenzoatos ou ácido sórbico. As preparações também podem conter sais-tampão, agentes aromatizantes, corantes e adoçantes (e. g., manitol), como apropriado.

As composições para administração intranasal incluem composições aquosas, administradas no nariz por gotas ou por bomba pressurizada. As composições adequadas contêm água como o diluente ou veículo para este fim. As composições para administração no pulmão ou nariz podem conter um ou mais excipientes, por exemplo, um ou mais agentes de suspensão, um ou mais conservantes, um ou mais tensioactivos, um ou mais agentes de ajustamento de tonicidade, um ou mais co-solventes e podem incluir componentes para controlar o pH da composição, por exemplo, um sistema tampão. Além disso, as composições podem

conter outros excipientes, tal como antioxidantes, por exemplo, metabissulfito de sódio e agentes de dissimulação de sabor. As composições também podem ser administradas no nariz ou outras regiões do aparelho respiratório por nebulização. A 6-amino-2- $\{[(1S)-1\text{-metilbutil}]\text{oxi}\}-9-[5-(1\text{-piperidinil})\text{pentil}]-7,9\text{-di}\text{-hidro-}8H\text{-purin-8-ona}$, na forma de um sal de maleato, pode oferecer solubilidade e estabilidade suficientes para apresentação como uma formulação de solução intranasal aquosa.

As composições intranasais podem permitir que a 6-amino-2- $\{[(1S)-1\text{-metilbutil}]\text{oxi}\}-9-[5-(1\text{-piperidinil})\text{pentil}]-7,9\text{-di}\text{-hidro-}8H\text{-purin-8-ona}$, na forma de um sal de maleato, seja distribuída a todas as áreas das cavidades nasais (o tecido alvo) e, ainda, podem permitir que os compostos activos permaneçam em contacto com o tecido alvo durante períodos mais longos de tempo. Um regime de dosagem adequado para as composições intranasais seria o de que o doente inalasse lentamente através do nariz subsequente à cavidade nasal sendo desobstruída. Durante a inalação, a composição seria administrada a uma narina, enquanto a outra era manualmente comprimida. Este processo seria, depois, repetido para a outra narina. Tipicamente, seriam administrados um ou dois sprays por narina pelo processo acima uma, duas ou três vezes cada dia, idealmente, uma vez diariamente. São de interesse particular as composições intranasais adequadas para administração uma vez diariamente.

O(s) agente(s) de suspensão, se incluído(s), estará(ão) tipicamente presente(s) numa quantidade de 0,1 a 5% (p/p), tal como desde 1,5% a 2,4% (p/p), com base no peso total da composição. Os exemplos de agentes de suspensão farmaceuticamente aceitáveis incluem mas não estão limitados a

Avicel® (celulose microcristalina e carboximetilcelulose sódica), carboximetilcelulose sódica, veegum, tragacanta, bentonite, metilcelulose, goma de xantano, carbopol e polietilenoglicóis.

As composições para administração no pulmão ou nariz podem conter um ou mais excipientes, podem ser protegidas de contaminação e crescimento microbianos ou fúngicos por inclusão de um ou mais conservantes. Os exemplos de agentes ou conservantes antimicrobianos farmaceuticamente aceitáveis incluem mas não estão limitados a compostos quaternários de amónio (por exemplo, cloreto de benzalcónio, cloreto de benzetónio, cetrímidida, cloreto de cetilpiridínio, cloreto de lauralcónio e cloreto miristilpicolínico), agentes mercuriais (por exemplo, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico e timerosal), agentes alcoólicos (por exemplo, clorobutanol, álcool de feniletilo e álcool benzílico), ésteres antibacterianos (por exemplo ésteres ácido para-hidroxibenzóico), agentes quelantes, tal como edetato dissódico (EDTA) e outros agentes antimicrobianos, tais como cloro-hexidina, clorocresol, ácido sórbico e seus sais (tal como sorbato de potássio) e polimixina. Os exemplos de agentes ou conservantes antifúngicos farmaceuticamente aceitáveis incluem mas não estão limitados a benzoato de sódio, ácido sórbico, propionato de sódio, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno e butilparabeno. O(s) conservante(s), se incluído(s), pode(m) estar presente(s) numa quantidade de 0,001 a 1% (p/p), tal como desde 0,015% a 0,5% (p/p), com base no peso total da composição.

As composições (por exemplo, em que, pelo menos, um composto está em suspensão) podem incluir um ou mais tensioactivos, os quais funcionam para facilitar a dissolução das partículas de medicamento na fase aquosa da composição. Por

exemplo, a quantidade de tensioactivo utilizado é uma quantidade que não irá causar espumagem durante a mistura. Os exemplos de tensioactivos farmaceuticamente aceitáveis incluem álcoois adiposos, ésteres e éteres, tais como monooleato de polioxietileno (20) sorbitano (Polissorbato 80), éteres de macrogol e poloxâmeros. O tensioactivo pode estar presente numa quantidade compreendida entre cerca de 0,01 a 10% (p/p), tal como desde 0,01 a 0,75% (p/p), por exemplo, cerca de 0,5% (p/p), com base no peso total da composição.

Um ou mais agentes de ajustamento de tonicidade podem estar incluídos para se alcançar tonicidade com fluidos corporais, e. g., fluidos da cavidade nasal, resultando em reduzidos níveis de irritação. Os exemplos de agentes de ajustamento de tonicidade farmaceuticamente aceitáveis incluem mas não estão limitados a cloreto de sódio, dextrose, xilitol, cloreto de cálcio, glucose, glicerina e sorbitol. Um agente de ajustamento de tonicidade, se presente, pode estar incluído numa quantidade de 0,1 a 10% (p/p), tal como desde 4,5 a 5,5% (p/p), por exemplo, cerca de 5,0% (p/p), com base no peso total da composição.

A 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, pode ser tamponada pela adição de agentes de tamponização adequados, tais como citrato de sódio, ácido cítrico, trometamol, fosfatos, tais como fosfato dissódico (por exemplo, as formas dodeca-hidrato, hepta-hidrato, di-hidrato e anidro), ou fosfato de sódio e suas misturas.

Um agente de tamponização, se presente, pode estar incluído numa quantidade de 0,1 a 5% (p/p), por exemplo, 1 a 3% (p/p), com base no peso total da composição.

Os exemplos de agentes de dissimulação de sabor incluem sucralose, sacarose, sacarina ou um seu sal, frutose, dextrose, glicerol, xarope de milho, aspartame, acessulfame-K, xilitol, sorbitol, eritritol, glicirrizinato de amónio, taumatinha, neotame, manitol, mentol, óleo de eucalipto, cânfora, um agente aromatizante natural, um agente aromatizante artificial e suas combinações.

Um ou mais co-solventes podem estar incluídos para auxiliar a solubilidade do(s) composto(s) de medicamento e/ou outros excipientes. Os exemplos de co-solventes farmaceuticamente aceitáveis incluem mas não estão limitados a propilenoglicol, dipropilenoglicol, etilenoglicol, glicerol, etanol, polietilenoglicóis (por exemplo, PEG300 ou PEG400) e metanol. Numa forma de realização, o co-solvente é propilenoglicol.

O(s) co-solvente(s), se presente(s), pode(m) estar incluído(s) numa quantidade de 0,05 a 30% (p/p), tal como desde 1 a 25% (p/p), por exemplo, desde 1 a 10% (p/p), com base no peso total da composição.

As composições para administração inalada incluem misturas aquosas, orgânicas ou aquosas/orgânicas, composições de pó seco ou cristalinas, administradas no aparelho respiratório por bomba ou inalador pressurizados, por exemplo, inaladores de reservatório de pó seco, inaladores de pó seco de dose unitária, inaladores de pó seco multidose pré-calibrada, inaladores nasais ou inaladores de aerossol pressurizados, nebulizadores ou

insufladores. As composições adequadas contêm água como o diluente ou veículo para este fim e podem ser proporcionadas com excipientes convencionais, tais como agentes de tamponização, agentes de modificação de tonicidade e semelhantes. As composições aquosas também podem ser administradas no nariz e outras regiões do aparelho respiratório por nebulização. Essas composições podem ser soluções ou suspensões aquosas ou aerossóis distribuídos a partir de embalagens pressurizadas, tal como um inalador de dose calibrada, com a utilização de um propulsor liquefeito adequado.

As composições para administração topicalmente no nariz (por exemplo, para o tratamento de rinite) ou no pulmão incluem composições de aerossol pressurizadas e composições aquosas distribuídas na cavidade nasal por bomba pressurizada. As composições que são não pressurizadas e são adequadas para administração topicalmente na cavidade nasal são de interesse particular. As composições adequadas contêm água como o diluente ou veículo para este fim. As composições aquosas para administração no pulmão ou nariz podem ser proporcionadas com excipientes convencionais, tais como agentes de tamponização, agentes de modificação de tonicidade e semelhantes. As composições aquosas também podem ser administradas no nariz por nebulização.

Um distribuidor de fluido pode ser, tipicamente, utilizado para distribuir uma composição de fluido na cavidade nasal. A composição de fluido pode ser aquosa ou não aquosa mas, tipicamente, aquosa. Esse distribuidor de fluido pode ter um bocal de distribuição ou orifício de distribuição, através do qual uma dose calibrada da composição de fluido é distribuída após a aplicação de uma força aplicada pelo utilizador a um

mecanismo de bomba do distribuidor de fluido. Esses distribuidores de fluido são, em geral, proporcionados com um reservatório de múltiplas doses calibradas da composição de fluido, sendo as doses distribuíveis após actuações de bomba sequenciais. O bocal ou orifício de distribuição pode ser configurado para inserção nas narinas do utilizador para distribuição de spray da composição de fluido na cavidade nasal. Um distribuidor de fluido do tipo mencionado acima é descrito e ilustrado na publicação de Pedido de Patente Internacional número WO 2005/044354 (Glaxo Group Limited). O distribuidor tem um alojamento que aloja um dispositivo de descarga de fluido, tendo uma bomba de compressão montada num recipiente para contenção de uma composição de fluido. O alojamento tem, pelo menos, uma alavanca lateral operável pelo dedo, a qual é móvel por dentro com respeito ao alojamento para mover o recipiente de modo ascendente no alojamento por meio de um came para fazer com que a bomba comprima e bombeie uma dose calibrada da composição para fora de uma haste de bomba através de um bocal nasal do alojamento. Numa forma de realização, o distribuidor de fluido é do tipo geral ilustrado nas Figuras 30-40 do documento WO 2005/044354.

As composições aquosas contendo 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil]oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, também podem ser distribuídas por uma bomba, como divulgado na publicação de Pedido de Patente Internacional número WO2007/138084 (Glaxo Group Limited), por exemplo, como divulgado com referência às suas Figuras 22-46, ou como divulgado no pedido de patente do Reino unido número GB0723418.0 (Glaxo Group Limited), por exemplo, como divulgado com referência às suas Figuras 7-32. A

bomba pode ser actuada por um actuador, como divulgado nas Figuras 1-6 do documento GB0723418.0.

As composições de pó seco para distribuição tópica no pulmão por inalação podem, por exemplo, ser apresentadas em cápsulas e cartuchos de, por exemplo, gelatina, ou blisters de, por exemplo, folha de alumínio laminada, para utilização num inalador ou insuflador. As composições de mistura de pó contêm, em geral, uma mistura de pó para inalação de um sal de maleato de 6-amino-2-[(1*S*)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona e uma base de pó adequada (substância veículo/diluente/excipiente), tais como mono-, di- ou polissacáridos (por exemplo, lactose ou amido). As composições de pó seco também podem incluir, além do fármaco e veículo, um excipiente adicional (por exemplo, um agente ternário, tal como um éster de açúcar, por exemplo, octaacetato de celobiose, estearato de cálcio ou estearato de magnésio).

Numa forma de realização, uma composição adequada para administração inalada pode ser incorporada numa pluralidade de recipientes de dose vedados, proporcionados em embalagem(ens) de medicamento montada(s) dentro de um dispositivo de inalação adequado. Os recipientes podem ser rompíveis, destacáveis ou, de outro modo, podem abrir-se, um de cada vez, e as doses da composição de pó seco administradas por inalação numa boquilha do dispositivo de inalação, como conhecido na técnica. A embalagem de medicamento pode tomar várias formas diferentes, por exemplo, uma forma de disco ou uma faixa alongada. Os dispositivos de inalação representativos são os dispositivos DISKHALER™ e DISKUS™, comercializados pela GlaxoSmithKline.

Uma composição inalável de pó seco também pode ser proporcionada como um reservatório em bruto num dispositivo de inalação, sendo o dispositivo, então, proporcionado com um mecanismo de calibração para calibração de uma dose da composição do reservatório para um canal de inalação, onde a dose calibrada é capaz de ser inalada por um doente inalando numa boquilha do dispositivo. Os dispositivos comercializados exemplificativos deste tipo são TURBUHALER™ (AstraZeneca), TWISTHALER™ (Schering) e CLICKHALER™ (Innovata.)

Um método de distribuição adicional para uma composição inalável de pó seco é para doses calibradas da composição a ser proporcionada em cápsulas (uma dose por cápsula), as quais são, depois, carregadas num dispositivo de inalação, tipicamente, pelo doente a pedido. O dispositivo tem meios para romper, perfurar ou, de outro modo, abrir a cápsula, de modo que a dose seja capaz de ser arrastada para o pulmão do doente quando inala na boquilha de dispositivo. Como exemplos comercializados desses dispositivos podem ser mencionados ROTAHALER™ (GlaxoSmithKline) e HANDIHALER™ (Boehringer Ingelheim.)

As composições de aerossol pressurizadas adequadas para inalação podem ser uma suspensão ou uma solução e podem conter um sal de maleato de 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona e um propulsor adequado, tais como um fluorocarboneto ou clorofluorocarboneto contendo hidrogénio ou suas misturas, particularmente hidrofluoroalcanos, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano ou uma sua mistura. A composição de aerossol pode, opcionalmente, conter excipientes de composição adicionais bem conhecidos na técnica, tais como tensioactivos, e. g., ácido oleico, lecitina ou um ácido

oligoláctico ou seu derivado, e. g., como descrito nos documentos WO 94/21229 e WO 98/34596 (Minnesota Mining and Manufacturing Company) e co-solventes, e. g., etanol. As composições pressurizadas serão, em geral, retidas numa lata (e. g., uma lata de alumínio), fechada com uma válvula (e. g., uma válvula de calibração) e encaixada num actuador proporcionado com uma boquilha.

As pomadas, cremes e géis podem, por exemplo, ser formulados com uma base aquosa ou oleosa com a adição de agente de espessamento e/ou gelificação e/ou solventes adequados. Essas bases podem, deste modo, por exemplo, incluir água e/ou um óleo, tal como parafina líquida ou um óleo vegetal, tais como óleo de amendoim ou óleo de rícino, ou um solvente, tal como polietilenoglicol. Os agentes espessantes e agentes gelificantes que podem ser utilizados de acordo com a natureza da base incluem parafina mole, estearato de alumínio, álcool de cetoestearílo, polietilenoglicóis, lanolina, cera de abelhas, carboxipolimetíleno e derivados de celulose e/ou monoestearato de glicerilo e/ou agentes emulsionantes não iónicos.

As loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e também conterão, em geral, um ou mais agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensão ou agentes espessantes.

Os pós para aplicação externa podem ser formados com o auxílio de qualquer base de pó adequada, por exemplo, talco, lactose ou amido. As gotas podem ser formuladas com uma base aquosa ou não aquosa compreendendo, também, um ou mais agentes dispersantes, agentes solubilizantes, agentes de suspensão ou conservantes.

A 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}oxi\}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, pode, por exemplo, ser formulada para distribuição transdérmica, por composição em adesivos ou outros dispositivos (e. g., dispositivos de gás pressurizados), os quais distribuem o componente na pele.$

Para administração bucal, as composições podem tomar a forma de comprimidos ou pastilhas, formulados no modo convencional.

A 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}oxi\}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, também pode ser formulada como supositórios, e. g., contendo bases de supositório convencionais, tais como manteiga de cacau ou outros glicéridos.$

A 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}oxi\}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, também pode ser formulada para administração parentérica por injecção de bólus ou infusão contínua e pode ser apresentada na forma de dose unitária, por exemplo, como ampolas, frasquinhos, infusões de pequeno volume ou seringas pré-cheias ou em recipientes multidose com um conservante adicionado. As composições podem tomar formas, tais como soluções, suspensões ou emulsões, em transportadores aquosos ou não aquosos e podem conter agentes formulatórios, tais como antioxidantes, tampões, agentes antimicrobianos e/ou agentes de ajustamento de tonicidade. Alternativamente, o ingrediente activo pode ser na forma de pó, para constituição com um transportador adequado, e. g., água estéril, apirogénica, antes da utilização. A apresentação de sólido seco pode ser preparada$

pelo enchimento de um pó estéril, de modo asséptico, em recipientes estéreis individuais ou pelo enchimento de uma solução estéril, de modo asséptico, em cada recipiente e liofilização.

A 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}oxi$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, também pode ser formulada como vacinas como adjuvantes, para modular a sua actividade. Essas composições podem conter anticorpo(s) ou fragmento(s) de anticorpo(s) ou um componente antigénico, incluindo mas não limitados a proteína, ADN, bactérias vivas ou mortas e/ou vírus ou partículas semelhante a vírus, juntamente com um ou mais componentes com actividade de adjuvante, incluindo mas não limitados a sais de alumínio, emulsões de óleo e água, proteínas de choque térmico, preparações de lípido A e derivados, glicolípidos, outros agonistas de TLR, tais como ADN de CpG ou agentes semelhantes, citocinas, tais como GM-CSF ou IL-12 ou agentes semelhantes.

A 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}oxi$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, pode ser empregue isoladamente ou em combinação com outros agentes terapêuticos. A 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}oxi$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, e o(s) outro(s) agente(s) farmaceuticamente activo(s) pode(m) ser administrado(s) em conjunto ou separadamente e, quando administrado(s) separadamente, a administração pode ocorrer simultaneamente ou sequencialmente, em qualquer ordem. As quantidades de 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}oxi$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, e o(s) outro(s) agente(s) farmaceuticamente activo(s) e os tempos

relativos de administração serão seleccionados de modo a alcançar-se o efeito terapêutico combinado desejado. A administração de uma combinação de 6-amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, com outros agentes de tratamento pode ser pela administração, concomitantemente, numa composição farmacêutica unitária, incluindo ambos os compostos, ou em composições farmacêuticas separadas, cada incluindo um dos compostos. Alternativamente, a combinação pode ser administrada separadamente, num modo sequencial, em que um agente de tratamento é administrado em primeiro lugar e o outro em segundo lugar, ou vice-versa. Essa administração sequencial pode ser próxima no tempo ou remota no tempo.

A 6-amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, pode ser utilizada em combinação com um ou mais agentes úteis na prevenção ou tratamento das infecções virais. Os exemplos desses agentes incluem, sem limitação; inibidores de polimerase, tais como os divulgados no documento WO 2004/037818-A1, assim como os divulgados nos documentos WO 2004/037818 e WO 2006/045613; JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, assim como os divulgados nos 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 e agentes semelhantes; inibidores de replicação, tais como aciclovir, famciclovir, ganciclovir, cidofovir, lamivudina e agentes semelhantes; inibidores de protease, tais como os inibidores de protease de VIH saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir,

atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir e os inibidores de protease de HCV BILN2061, VX-950, SCH503034; e agentes semelhantes; inibidores de transcriptase inversa de nucleósidos e nucleótidos, tais como zidovudina, didanosina, zalcitabina, abacavir, estavidina, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudina, todoxil, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina e agentes semelhantes; inibidores de transcriptase inversa de não nucleósidos (incluindo um agente tendo actividade de antioxidação, tais como imunocal, oltipraz etc.), tais como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, imunocal, oltipraz, capravirina, TMC-278, TMC-125, etravirina e agentes semelhantes; inibidores de entrada, tais como enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix e agentes semelhantes; inibidores de integrase, tais como L-870,180 e agentes semelhantes; inibidores de gemulação, tais como PA-344 e PA-457, e agentes semelhantes; inibidores do receptor de quimiocina, tais como virciviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK-427,857), TAK449, assim como os divulgados nos documentos WO 02/74769, WO 2004/054974, WO 2004/055012, WO 2004/055010, WO 2004/055016, WO 2004/055011 e WO 2004/054581 e agentes semelhantes; inibidores de neuraminidase, tais como CS-8958, zanamivir, oseltamivir, peramivir e agentes semelhantes; bloqueadores de canais iónicos, tais como amantadina ou rimantadina e agentes semelhantes; e oligonucleótidos de ARN de interferência e anti-sentido, tal como ISIS-14803 e agentes semelhantes; agentes antivíricos de mecanismo de acção indeterminado, por exemplo, os divulgados nos documentos WO 2005/105761, WO 2003/085375, WO 2006/122011, ribavirina e agentes semelhantes. A 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, também pode ser utilizada em combinação com um ou vários outros agentes, os

quais podem ser úteis na prevenção ou tratamento de infecções virais, por exemplo, terapias imunitárias (e. g., interferão ou outras citocinas/quimiocinas, moduladores de receptores de citocina/quimiocina, agonistas ou antagonistas de citocina e agentes semelhantes); e vacinas terapêuticas, agentes antifibróticos, agentes anti-inflamatórios, tais como corticosteróides ou NSAID (agentes anti-inflamatórios não esteróides) e agentes semelhantes.

A 6-amino-2- $\{[(1S)-1\text{-metilbutil}]\text{oxi}\}$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, pode ser utilizada em combinação com um ou vários outros agentes, os quais podem ser úteis na prevenção ou tratamento de doença alérgica, doença inflamatória, doença auto-imune, por exemplo; imunoterapia de抗igénio, anti-histaminas, esteróides, NSAID, broncodilatadores (e. g., agonistas beta 2, agonistas adrenérgicos, agentes anticolinérgicos, teofilina), metotrexato, moduladores de leucotrieno e agentes semelhantes; terapia de anticorpo monoclonal, tais como anti-IgE, anti-TNF, anti-IL-5, anti-IL-6, anti-IL-12, anti-IL-1 e agentes semelhantes; terapias de receptor, e. g., entanercept e agentes semelhantes; imunoterapias não específicas de抗igénio (e. g., interferão ou outras citocinas/quimiocinas, moduladores de receptores de citocina/quimiocina, agonistas ou antagonistas de citocina, agonistas de TLR e agentes semelhantes).

A 6-amino-2- $\{[(1S)-1\text{-metilbutil}]\text{oxi}\}$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, pode ser utilizada em combinação com um ou vários outros agentes, os quais podem ser úteis na prevenção ou tratamento de cancro, por exemplo, quimioterapêutica, tais como

agentes alquilantes, inibidores de topoisomerase, antimetabolitos, agentes antimitóticos, inibidores de cinase e agentes semelhantes; terapia de anticorpo monoclonal, tais como trastuzumab, gemtuzumab e outros agentes semelhantes; e terapia hormonal, tais como tamoxifeno, goserelina e agentes semelhantes.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção também podem ser utilizadas isoladamente ou em combinação com, pelo menos, um outro agente terapêutico em outras áreas terapêuticas, por exemplo, doença gastrointestinal. As composições de acordo com a invenção também podem ser utilizadas em combinação com terapia de substituição gênica.

A invenção inclui, num aspecto adicional, uma combinação compreendendo 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}oxi\}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, juntamente com, pelo menos, um outro agente terapeuticamente activo.$

As combinações referidas acima podem ser convenientemente apresentadas para utilização na forma de uma composição farmacêutica e, deste modo, as composições farmacêuticas compreendendo uma combinação, como definida acima, juntamente com, pelo menos, um seu diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável, representam um aspecto adicional da invenção.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal de maleato de 6-amino-2- $\{(1S)-1\text{-metilbutil}\}oxi\}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona dependerá de vários factores. Por exemplo, a espécie, idade e peso do receptor, o estado preciso requerendo tratamento e a sua gravidade, a$

natureza da composição e a via de administração são tudo factores a considerar. Em última análise, a quantidade terapeuticamente eficaz ficará ao critério do médico assistente. De qualquer forma, uma quantidade eficaz de um sal de maleato de 6-amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona para o tratamento de humanos sofrendo de fraqueza deve, em geral, estar na gama de 0,0001 a 100 mg/kg de peso corporal do receptor por dia. Mais habitualmente, a quantidade eficaz deve estar na gama de 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal por dia. Deste modo, para um adulto de 70 kg, um exemplo de uma quantidade efectiva por dia seria, habitualmente, desde 7 a 700 mg. Para as vias de administração intranasal e inalada, as doses típicas para um adulto de 70 kg devem estar na gama de 1 micrograma a 1 mg por dia. Esta quantidade pode ser dada numa dose única por dia ou vários (tais como duas, três, quatro, cinco ou mais) de subdoses por dia, de modo que a dose diária total seja a mesma. Dosagens semelhantes devem ser apropriadas para tratamento dos outros estados aqui referidos.

A 6-amino-2-[(1S)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, também pode ser administrada a qualquer frequência apropriada, e. g., 1-7 vezes por semana. O regime de dosagem preciso irá, evidentemente, depender de factores, tais como a indicação terapêutica, a idade e estado do doente e a via de administração particular escolhida.

As composições farmacêuticas podem ser apresentadas em formas de dose unitária, contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente activo por dose unitária. Essa unidade pode conter, como um exemplo não limitativo, 0,5 mg a 1 g de um sal

de maleato de 6-amino-2- $\{[(1S)-1\text{-metilbutil}]\text{oxi}\}$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, dependendo do estado sendo tratado, da via de administração e da idade, peso e estado do doente. As composições de dosagem unitária preferidas são aquelas contendo uma dose ou subdoses diárias, como aquia exposto, ou uma sua fracção apropriada, de um ingrediente activo. Essas composições farmacêuticas podem ser preparadas por quaisquer dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia.

É, deste modo, ainda proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo 6-amino-2- $\{[(1S)-1\text{-metilbutil}]\text{oxi}\}$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, e um ou mais diluentes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis. Opcionalmente, a composição farmacêutica pode compreender, ainda, pelo menos, um outro agente terapeuticamente activo.

Também é proporcionado um processo para a preparação dessa composição farmacêutica, o qual compreende a mistura de 6-amino-2- $\{[(1S)-1\text{-metilbutil}]\text{oxi}\}$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, com um ou mais diluentes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis.

Também é proporcionado um processo para a preparação de um sal de maleato de 6-amino-2- $\{[(1S)-1\text{-metilbutil}]\text{oxi}\}$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, compreendendo fazer reagir 6-amino-2- $\{[(1S)-1\text{-metilbutil}]\text{oxi}\}$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona com uma fonte de anião maleato (por exemplo, ácido maleico, e. g., num solvente adequado) para produzir 6-amino-2- $\{[(1S)-1\text{-metilbutil}]\text{oxi}\}$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato. Num aspecto, o processo produz uma razão 1:1

de aníão maleato:6-amino-2-{{(1*S*)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona.

A 6-amino-2-{{(1*S*)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, pode ser preparada pela metodologia descrita a seguir.

Abreviaturas

A seguinte lista proporciona definições de determinadas abreviaturas, como aqui utilizadas. Será entendido que a lista não é exaustiva, mas o significado dessas abreviaturas não definidas aqui abaixo será facilmente evidente para os especialistas na técnica.

DMF	<i>N,N'</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
HPLC	Cromatografia líquida de alta resolução
MDAP HPLC	HPLC de fase inversa numa coluna C ₁₈ , utilizando um gradiente de dois solventes e análise das fracções por espectroscopia de massa de <i>electrospray</i> .
SPE	Extracção de fase sólida
min	minutos
Separação	Remoção de solvente sob pressão reduzida
TFA	Ácido trifluoroacético
t.a.	temperatura ambiente
vol	volumes
BSA	N,O-bis(Trimetilsilil)acetamida
CPME	Éter metilciclopentílico
TBME	Éter metil-terc-butílico

MeTHF

2-Metil tetra-hidrofurano

NMP

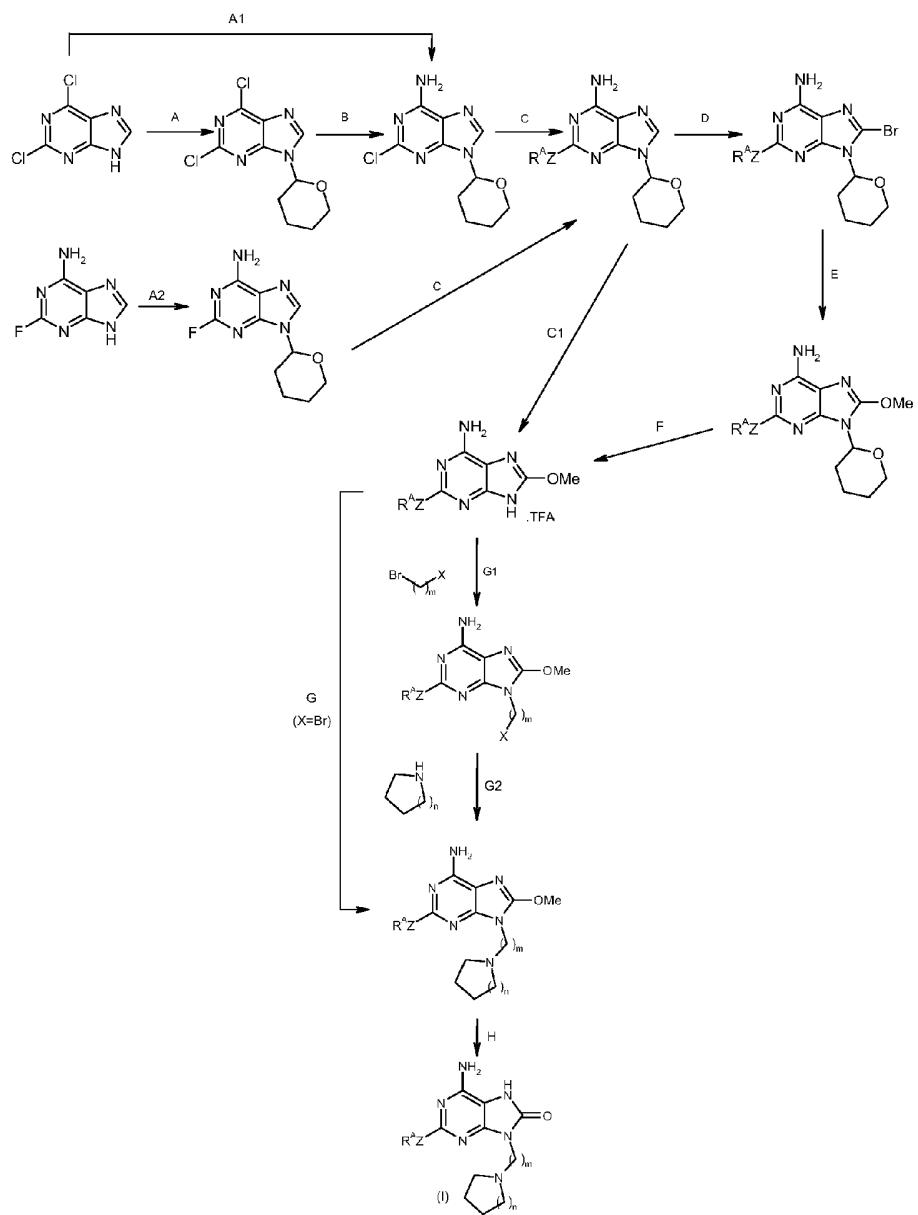
N-Metil pirrolidinona

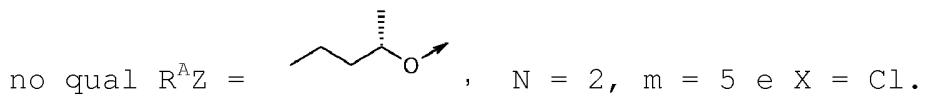
DCM

Diclorometano

O processo sintético para preparar a 6-amino-2-[(1*S*)-1-metilbutil]oxi]-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona e seus sais de maleato é sumariado no Esquema 1.

Esquema 1





As condições reaccionais típicas para cada das etapas sintéticas do Esquema 1 são proporcionadas abaixo:

A: Di-hidropirano/ácido paratoluenossulfónico, e. g., 50 °C, durante 3-6 horas.

A1: Di-hidropirano/ácido paratoluenossulfónico, e. g., 50 °C, durante 1 hora, depois, amónia/isopropanol, e. g., 60 °C, durante 4 horas, depois, adicionar água e arrefecer para a temperatura ambiente, durante 12-18 horas.

A2: BSA em acetonitrilo, refluxo, arrefecer para 0 °C, depois, acetato de tetra-hidropirano em acetonitrilo, aquecer para 10 °C, depois, hidrogenocarbonato de sódio aquoso.

B: Amónia/isopropanol, e. g., 50 °C, durante 5 horas, depois, temperatura ambiente, durante 12-18 horas, depois, 50 °C, durante 9 horas.

C: Para $Z = O$, $R^A = alquiloC_{1-6}$: $R^A ONa/butanol/dimetoxietano$, e. g., 93-110 °C, durante 12-18 horas.

C1: N-Bromosuccinimida em diclorometano, e. g., 0-5 °C, durante 30 minutos, depois, temperatura ambiente, durante 0,5-1 horas, depois, e. g., metóxido de sódio/metanol sob azoto/60-70 °C/12-18 horas, depois,

TFA/metanol, e. g., temperatura ambiente, durante 18-65 horas.

D: *N*-Bromosuccinimida em diclorometano, e. g., 0-5 °C, durante 30 minutos, depois, temperatura ambiente, durante 36-48 horas, ou *N*-bromosuccinimida em clorofórmio, a <5 °C, durante 4-6 horas.

E: Metóxido de sódio/metanol, e. g., refluxo, 4-6 horas.

F: TFA/metanol, e. g., temperatura ambiente, durante 18-65 horas, ou TFA/metanol, e. g., temperatura ambiente, durante 70-74 horas.

G: Carbonato de potássio/DMF, depois 50 °C, durante 1-1,5 horas, depois, adicionar (VI), agitar 40 minutos, depois, adicionar (IV)/trietylamina, depois, temperatura ambiente, durante 18 horas.

G1: Carbonato de potássio/DMF, depois, 50 °C, sob azoto, durante 30 minutos, depois, temperatura ambiente, adicionar (VI), agitar durante 20 horas.

G2: Solução em DMF com *N,N'*-diisopropiletilamina, depois, 50 °C, durante 48 horas, depois, mais (IV) adicionado, depois, mais 50 °C, durante 48 horas.

H: Cloreto de hidrogénio/metanol, depois, temperatura ambiente, durante 18 horas.

Os compostos das fórmulas (IV), (VI), (XIA), (XII), (XIII), (XIV) e (XV), são conhecidos na literatura ou estão

comercialmente disponíveis, por exemplo, a partir da *Sigma-Aldrich*, UK, ou podem ser preparados por analogia com processos conhecidos, por exemplo, os divulgados em textos de referência padrão de metodologia sintética, tais como *J. March, Advanced Organic Chemistry, 6^a Edição (2007)*, *WileyBlackwell*, ou *Comprehensive Organic Synthesis (Trost B.M. e Fleming I., (Ed.), Pergamon Press, 1991)*, cada aqui incorporado por referência, visto referir-se a tais processos.

A 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, também pode ser preparada mais em geral pela reacção de 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona com uma fonte do anião maleato, num solvente adequado, e. g., álcool isopropílico. Uma fonte adequada do anião maleato é o ácido maleico ou os sais de ácido maleico.

Os exemplos de outros grupos protectores que podem ser empregues nas vias sintéticas aqui descritas e os meios para a sua remoção podem consultar-se em *T. W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis"*, 4^a Edição, J. Wiley and Sons, 2006, aqui incorporado por referência, visto referir-se a tais processos.

Para quaisquer das reacções ou processos aqui acima descritos, podem ser empregues métodos de aquecimento e arrefecimento convencionais, por exemplo, banhos de óleo de temperatura regulada ou blocos de aquecimento de temperatura regulada e banhos de gelo/sal ou banhos de gelo seco/acetona, respectivamente. Podem ser utilizados métodos de isolamento convencionais, por exemplo, extracção de ou para solventes

aquosos ou não aquosos. Podem ser empregues métodos convencionais de secagem de solventes orgânicos, soluções ou extractos, tais como agitação com sulfato de magnésio anidro ou sulfato de sódio anidro ou passagem através de uma frita hidrófoba. Os métodos de purificação convencionais, por exemplo, cristalização e cromatografia, por exemplo, cromatografia de sílica ou cromatografia de fase inversa, podem ser utilizados como requerido. A cristalização pode ser realizada utilizando solventes convencionais, tais como acetato de etilo, metanol, etanol ou butanol, ou suas misturas aquosas. Será entendido que as temperaturas de tempos reaccionais específicos podem, tipicamente, ser determinadas por técnicas de monitorização de reacção, por exemplo, cromatografia de camada fina e LC-MS.

Onde apropriado, as formas isoméricas individuais de 6-amino-2-{{(1*S*)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona podem ser preparadas como isómeros individuais utilizando processos convencionais, tais como a cristalização fraccionada de derivados diastereoisoméricos ou cromatografia líquida de alta resolução quiral (HPLC quiral).

A estereoquímica absoluta dos compostos pode ser determinada utilizando métodos convencionais, tal como cristalografia de raios X.

Detalhes Experimentais Gerais

Os compostos foram denominados utilizando o software de denominação química ACD/Name PRO 6.02, da Advanced Chemistry Developments Inc., Toronto, Ontário, M5H2L3, Canadá.

Os detalhes experimentais de sistemas B-D de LCMS, como aqui referidos, como são como se segue:

Sistema B

Coluna: Coluna C₁₈ Sunfire de 3,5 µm, 30 mm x 4,6 mm ID

Caudal: 3 mL/min.

Temp: 30 °C

Gama de detecção UV: 210 a 350 nm

Espectro de massa: Registado num espectrómetro de massa utilizando ionização de *electrospray* de modo positivo e negativo de varrimento alternado

Solventes: A: Solução a 0,1%, v/v, de ácido fórmico em água

B: Solução a 0,1%, v/v, de ácido fórmico em acetonitrilo

Gradiente:	<u>Tempo (min.)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
	0	97	3
	0,1	97	3
	4,2	0	100
	4,8	0	100
	4,9	97	3
	5,0	97	3

Sistema C

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

Caudal: 1 mL/min.

Temp: 40 °C

Gama de detecção UV: 210 a 350 nm

Espectro de massa: Registado num espectrómetro de massa utilizando ionização de *electrospray* de modo positivo e negativo de varrimento alternado

Solventes: A: Bicarbonato de amónio a 10 mM em água, ajustado para pH 10 com solução de amónia

B: acetonitrilo

Gradiente:	<u>Tempo (min.)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
	0	99	1
	1,5	3	97
	1,9	3	97
	2,0	0	100

Sistema D

Coluna: Coluna C₁₈ XBridge de 3,5 µm, 50 mm x 4,6 mm ID

Caudal: 3 mL/min.

Temp: 30 °C

Gama de detecção UV: 210 a 350 nm

Espectro de massa: Registado num espectrómetro de massa utilizando ionização de *electrospray* de modo positivo e negativo de varrimento alternado

Solventes: A: Bicarbonato de amónio a 10 mM em água, ajustado para pH 10 com solução de amónia
B: acetonitrilo

Gradiente:	<u>Tempo (min.)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
	0	99	1
	0,1	99	1
	4,0	3	97
	5,0	3	97

A purificação cromatográfica foi, tipicamente, realizada utilizando cartuchos de gel de sílica pré-embalados. O Flashmaster II é um sistema de cromatografia flash multiutilizador automatizado, disponível a partir da Argonaut Technologies Ltd, o qual utiliza cartuchos de extração de fase sólida (SPE), descartáveis, de fase normal (2 g a 100 g). Proporciona mistura quaternária de solventes em linha, para permitir que sejam corridos métodos de gradiente. As amostras são colocadas em fila utilizando o software de acesso livre multifuncional, o qual faz a gestão de solventes, caudais, perfil de gradiente e condições de recolha. O sistema está equipado com um detector UV Knauer de comprimento de onda variável e dois colectores de fracções FC204 Gilson, permitindo o corte, recolha e localização de pico automatizados.

A remoção de solvente, utilizando uma corrente de azoto, foi realizada a 30-40 °C, num sistema GreenHouse Blowdown, disponível a partir da Radleys Discovery Technologies Saffron Walden, Essex, CB11 3AZ, UK

Os espectros de RMN de ^1H foram registados em CDCl_3 ou $\text{DMSO}-d_6$, num espectrómetro Bruker DPX 400 ou Bruker Avance DRX ou Varian Unity 400, todos trabalhando a 400 MHz. O padrão interno utilizado foi tetrametilsilano ou o solvente protonado residual, a 7,25 ppm para CDCl_3 ou 2,50 ppm para $\text{DMSO}-d_6$.

O HPLC autopreparativo direccional para massa foi empreendido sob as condições dadas abaixo. A detecção de UV foi um sinal médio, de comprimento de onda de 210 nm a 350 nm, e os espectros de massa foram registados num espectrómetro de massa, utilizando ionização de electrospray de modo positivo e negativo de varrimento alternado.

Método A

O Método A foi conduzido numa coluna C₁₈ XBridge (tipicamente, 150 mm x 19 mm, i.d., diâmetro de empacotamento de 5 μm), à temperatura ambiente. Os solventes empregues foram:

A = bicarbonato de amónio aquoso a 10 mM, ajustado para pH 10 com solução de amónia.

B = acetonitrilo.

Intermediários

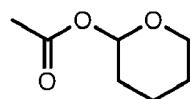
Intermediário 1: 2,6-Dicloro-9-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-9H-purina



A 2,6-dicloropurina (25,0 g) (comercialmente disponível a partir, por exemplo, de Aldrich) foi adicionado acetato de etilo (260 mL), seguido de ácido *p*-toluenossulfônico (0,253 g). A mistura foi aquecida para 50 °C e, depois, foi adicionado 3,4-di-hidro-2*H*-pirano (16,8 g) (comercialmente disponível a partir, por exemplo, de Aldrich). A mistura reaccional foi, depois, aquecida a 50 °C, durante 4 horas. A mistura reaccional foi evaporada *in vacuo*, para dar o composto de título como um sólido amarelo (36,9 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): 8,35 (1 H, s), 5,77 (1 H, dd), 4,20 (1 H, m), 3,79 (1 H, m), 2,20-1,65 (6H, m).

Intermediário 1A



Ácido acético (1,2 L, 1 eq) e *p*-toluenossulfonato de piridínio (530 g, 0,1 eq) foram dissolvidos em diclorometano

(6 L). A solução foi arrefecida para 0 °C. Uma solução do di-hidropirano (2,52 L, 1,35 eq) em diclorometano (2,5 L) foi carregada, cautelosamente, ao longo de, pelo menos, 15 min, mantendo a temperatura abaixo de 5 °C. Uma vez completada a adição, a solução foi aquecida para 20 °C e agitada, de um dia para o outro. Foi carregada água (5,0 L) e a bifase resultante foi agitada, vigorosamente, antes de remoção da camada aquosa. A fase orgânica foi, depois, lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (5,0 L) e seca sobre sulfato de magnésio. As fases orgânicas secas foram concentradas no evaporador rotativo, reduzindo a pressão para 20 mbar, a 50 °C, para garantir a remoção de DCM e di-hidropirano em excesso. O produto foi proporcionado como um líquido incolor a ligeiramente amarelo (2,61 kg, rendimento teórico de 95%).

Intermediário 2: 2-Cloro-9-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



2,6-Dicloro-9-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (36,9 g) (por exemplo, como preparada para o Intermediário 1) foi aquecida com amónia a 2 M em isopropanol (250 mL), a 50 °C, durante 5 horas. Após repousar, à temperatura ambiente, de um dia para o outro, foi adicionada uma quantidade adicional de amónia a 2 M em isopropanol (100 mL), para quebrar o bolo resultante e a mistura reaccional foi aquecida, durante 9 horas

adicionais, até à conclusão da reacção. À mistura reaccional foi adicionada água (70 mL) e o sólido amarelo removido por filtração. O sólido foi lavado com álcool isopropílico:água (5:1 (v/v), 60 mL) e, depois, seco ao ar, sob succão, para dar uma primeira colheita. O filtrado foi refiltrado após repousar, de um dia para o outro, para isolar o precipitado e ambos os sólidos foram secos *in vacuo*. A primeira colheita era pura, com o segundo material de colheita mostrando uma impureza muito pequena (sinal amplo isolado de 3,5 ppm não observado na primeira colheita) mas era, de outro modo, idêntica. Primeira colheita sólida (28,4 g), segunda colheita sólida (3,42 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): 8,01 (1 H, s), 5,98 (2H, broad s), 5,70 (1 H, dd), 4,16 (1 H, m), 3,78 (1 H, m), 2,15-1,60 (6H, sobreposição m).

Intermediário 2 (método alternativo): 2-Cloro-9-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



A uma solução de 2,6-dicloropurina (25 g) (comercialmente disponível a partir de, por exemplo, Aldrich) em acetato de etilo seco (200 mL) foi adicionado ácido *p*-toluenossulfónico mono-hidratado (235 mg) (comercialmente disponível a partir de, por exemplo, Aldrich). A reacção foi aquecida para 50 °C e 3,4-di-hidro-2H-pirano (18,1 mL) (comercialmente disponível a

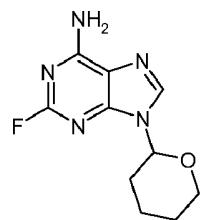
partir de, por exemplo, Aldrich) foi adicionado de uma só vez. A reacção foi deixada agitar, a 50 °C, durante 1 hora, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Isto proporcionou um sólido amarelo. Uma suspensão deste sólido (~36 g) em amónia a 2,0 M em isopropanol (460 mL) foi aquecida sob azoto, a 60 °C, durante 4 horas, com um condensador ligado. A reacção foi vertida em água (50 mL) e deixada arrefecer, de um dia para o outro. O precipitado foi filtrado e seco num evaporador rotativo (60 °C), durante 30 minutos, para proporcionar o *composto de título* como um sólido branco-escuro, 31 g (93%, 2 etapas).

MS calcd para $(C_{10}H_{12}ClN_5O)^+ = 254, 256$

MS verificada (electrospray): $(M)^+ = 254, 256$ (3:1)

RMN de 1H $((CD_3)_2SO)$: δ 8,43 (1 H, s), 7,82 (2H, s), 5,55 (1 H, dd), 4,00 (1 H, m), 3,69 (1 H, m), 2,21 (1 H, m), 1,95 (2H, m), 1,74 (1 H, m), 1,56 (2H, m).

Intermediário 3: 2-Fluoro-9-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina

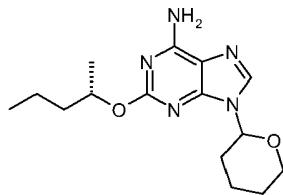


N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (975 mL, 3,988 mol) foi adicionada a uma suspensão agitada de 2-fluoro-1 H-purin-6-amina (200 g, 1,306 mmol) (comercialmente disponível a partir de, por exemplo, AlliedSignal), em acetonitrilo anidro (4 L), num reactor de laboratório controlado de 10 L e a mistura resultante

aquecida a refluxo e mantida a essa temperatura, durante 2 horas. O circulador foi, depois, reprogramado e a mistura reaccional arrefecida para 0 °C. Uma solução de acetato de tetra-hidropiranilo (preparação descrita em *Tetrahedron Letters*, 2006, 47(27), 4741 e também descrita no Intermediário 1A) (282 g, 1,959 mol) em acetonitrilo anidro (500 mL) foi, depois, adicionada lentamente, por meio de um funil de gotejamento, seguida de trifluorometanossulfonato de trimetilsililo (283 mL, 1,567 mol), gota a gota, por meio de um funil de gotejamento. Não foi observada exotérmica significativa. A temperatura de circulador foi reajustada para 10 °C e a agitação mantida, durante mais 1 hora. A mistura foi, depois, neutralizada por adição de carbonato de sódio a 1 M (4 L). Foi observado um precipitado sólido e verificou-se que o pH era básico. Foi adicionada água adicional à suspensão (1 L) e após repouso as camadas separaram-se, com a camada aquosa contendo inorgânicos sólidos significativos. A maioria do sólido aquoso e inorgânico foi separado. A camada orgânica ainda continha sólido significativo e foi arrefecida para 0 °C, com agitação, para promover precipitação adicional. O sólido foi o recolhido por filtração e o bloco foi lavado muito bem com água, depois, seco *in vacuo*, a 40 °C, de um dia para o outro, para dar o composto de título como um sólido colorido creme (152,8 g).

LCMS (Sistema D): $t_{RET} = 1,71$ min; $MH^+ = 238$

Intermediário 4: 2-{{(1S)-1-Metilbutil}oxi}-9-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



Método A

Terc-butóxido de sódio (48,5 g, 505 mmol) foi adicionado, às porções, a (S)-2-pentanol (185 mL) (comercialmente disponível a partir de, por exemplo, Julich Chiral Solutions), à temperatura ambiente, agitado até homogéneo (Nota: a reacção é exotérmica). 2-Cloro-9-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (32 g, 126 mmol) (por exemplo, como preparada para o Intermediário 2) foi adicionada e a mistura reaccional aquecida a 70 °C, durante 72 horas. A reacção foi arrefecida para a temperatura ambiente e particionada entre acetato de etilo (500 mL) e água (500 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (100 mL), seca ($MgSO_4$), filtrada e evaporada. O resíduo foi triturado com éter e o material sólido filtrado. O precipitado foi re-lavado com éter e os filtrados combinados e evaporados. O material em bruto (aproximadamente, 30 g) foi dissolvido em DMSO:metanol (1:1) e purificado por cromatografia numa coluna de fase inversa (C_{18}) (330 g), utilizando um gradiente de 25-65% de acetonitrilo (+ 0,1%TFA)-água (+ 0,1%TFA), ao longo de 8 volumes de coluna, as fracções foram imediatamente neutralizadas com solução saturada aquosa de carbonato de sódio. As fracções apropriadas foram combinadas e particionadas entre diclorometano e

hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado. A fase orgânica foi seca por passagem através de uma frita hidrófoba, filtrada e evaporada, para dar o *composto de título* como uma espuma creme pálida (14,97 g).

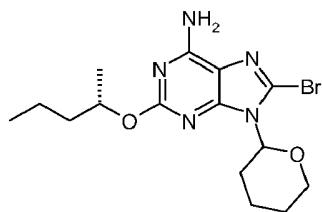
LCMS (Sistema B): $t_{RET} = 2,21$ min; $MH^+ 306$

Método B

Terc-butóxido de sódio (206 g, 2,144 mol) foi adicionado a (S)-2-pentanol (720 mL, 6,58 mol) (comercialmente disponível a partir de, por exemplo, Julich Chiral Solutions), num frasco de fundo arredondado de 2 L. A mistura foi agitada, a 50 °C, até todo o *terc*-butóxido de sódio se ter dissolvido. 2-Fluoro-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina (por exemplo, como preparada para o Intermediário 3) (130 g, 548 mmol) foi, depois, adicionada, em porções, ao longo de 5 minutos. Após 3 horas, a análise de LCMS indicou consumo completo do material de partida e a mistura foi vertida em gelo/água (3 L) e, depois, extraída com éter metil-*terc*-butílico. Isto resultou na formação de emulsão e a mistura foi filtrada através de Celite e a fase orgânica foi separada. A camada aquosa foi, depois, tratada com NaCl sólido e, depois, reextraída com éter metil-*terc*-butílico. Os extractos orgânicos foram combinados e lavados com solução saturada de cloreto de sódio, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e, depois, evaporados, para produzir o *composto de título* como uma goma castanha pálida (158,59 g).

LCMS (Sistema D): $t_{RET} = 2,65$ min; $MH^+ 306$

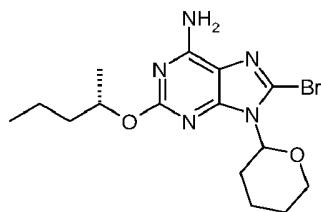
Intermediário 5: 8-Bromo-2-{[(1S)-1-metilbutil]oxi}-9-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



N-Bromosuccinimida (12,16 g, 68,3 mmol) foi adicionada, às porções, ao longo de 5 minutos, a uma solução agitada de 2-{[(1S)-1-metibutil]oxi}-9-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (14,9 g, 48,8 mmol) (por exemplo, como preparada para o Intermediário 4) em clorofórmio (80 mL), a <5 °C, sob uma atmosfera de azoto. A mistura reaccional foi agitada a <5 °C, durante 5 horas, depois, lavada com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (80 mL), depois, água (80 mL). A espuma foi dissolvida em diclorometano (50 mL) e lavada com água (50 mL), depois, solução saturada de cloreto de sódio (50 mL). As fases aquosas combinadas foram lavadas com diclorometano (50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas através de uma frita hidrófoba e o solvente removido *in vacuo*, para produzir o composto de título como uma espuma laranja (18,5 g).

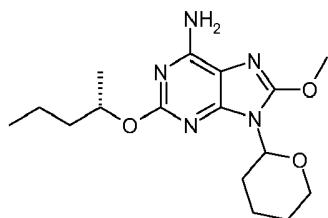
LCMS (Sistema D): $t_{RET} = 3,06$ min; $MH^+ 384/386$

Intermediário 5 (método alternativo): 8-Bromo-2-{{(1S)-1-metilbutil]oxi}-9-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



2-{{(1S)-1-Metilbutil]oxi}-9-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (1050 g) foi dissolvida em DCM (10,5 L), para dar uma solução amarela/laranja, a qual foi arrefecida para 0 °C. N-Bromosuccinimida (922 g, 1,5 eq) foi carregada em 3 porções iguais, com 20 min de intervalo, e a mistura reaccional resultante foi agitada, a 0-5 °C, durante 4 horas. A reacção foi, depois, neutralizada por adição de uma solução de 500 g de tiossulfato de sódio penta-hidratado em 5,0 L de água. A bifase resultante foi misturada exaustivamente, a 20 °C e, depois, as fases foram separadas. Os orgânicos foram lavados novamente com uma solução de 500 g de tiossulfato de sódio penta-hidratado em 5,0 L água, depois, 500 g de fosfato de dipotássio em 5,0 L de água e, finalmente, com 5,0 L de água. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio (822 g) e evaporada num evaporador rotativo, até que a espumagem se tornou proibitiva. À mistura foi, depois, trocado o solvente para metanol, por adição e remoção repetidas de metanol, até que DCM suficiente tivesse sido removido (como confirmado por RMN). O produto foi proporcionado como uma goma vermelha/castanha, contendo solvente arrastado (1,28 kg corrigido para solvente, rendimento teórico de 96%).

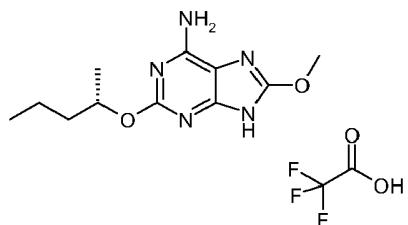
Intermediário 6: 2-{{(1S)-1-Metilbutil}oxi}-8-(metiloxi)-9-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina



8-Bromo-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-6-amina (por exemplo, como preparada para o Intermediário 5) (7,1 g, 18,48 mmol) foi dissolvida em metanol anidro (70 mL) e uma solução de metóxido de sódio (25%) em metanol (8 mL) foi adicionada, gota a gota, sob uma atmosfera de azoto. A solução foi aquecida a refluxo, a 90 °C, durante 4 horas, sob uma atmosfera de azoto. Foi adicionado metóxido de sódio adicional em metanol (solução a 25%, 3 mL) e a reacção foi agitada, a 60 °C, durante mais 16 horas. Foi adicionada uma porção adicional de metóxido de sódio em metanol (solução a 25%, 5 mL) e a reacção foi agitada, a 90 °C, durante mais 7 horas. O solvente foi removido no evaporador rotativo e o produto em bruto foi particionado entre acetato de etilo (75 mL) e solução saturada de cloreto de amónio (75 mL). A camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (75 mL). O solvente foi removido no evaporador rotativo, para produzir o composto de título como uma espuma laranja pálida (6 g).

LCMS (Sistema C): $t_{RET} = 1,14$ min; $MH^+ 336, 337$

Intermediário 7: 2-{{(1S)-1-Metilbutil}oxi}-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina, sal de trifluoroacetato



2-{{(1S)-1-Metilbutil}oxi}-8-(metiloxi)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina (6 g, 17,89 mmol) (por exemplo, como preparada para o Intermediário 6) foi dissolvida em metanol (50 mL). Foi adicionado ácido trifluoroacético (20,67 mL, 268 mmol), gota a gota, e a mistura agitada, a 20 °C, durante 72 horas, sob uma atmosfera de azoto. O solvente foi removido *in vacuo* e o sólido resultante foi lavado com acetato de etilo e filtrado. O filtrado foi submetido separação e o resíduo lavado com acetato de etilo. Os resíduos sólidos combinados foram secos na estufa a vácuo, durante 2 horas, para dar o composto de título como um sólido branco-escuro (5,3 g).

LCMS (Sistema C): $t_{\text{RET}} = 0,76 \text{ min}$; $\text{MH}^+ 252, 253$

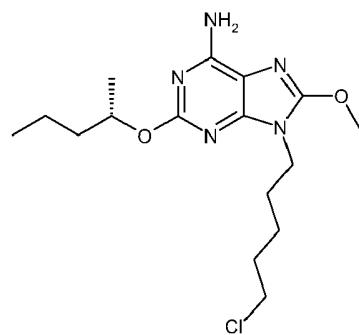
Intermediário 7 (método alternativo): 2-{{(1S)-1-Metilbutil}oxi}-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina, sal de trifluoroacetato

8-Bromo-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purin-6-amina (1,26 kg, corrigida para solvente residual) foi dissolvida em metil tetra-hidrofurano anidro (MeTHF) (11,4 L) e foi adicionado metóxido de sódio a 25% em

metanol (2,65 L, 3,5 eq). A mistura reaccional resultante foi aquecida para 65 $+/- 5$ °C, durante 3 h. A reacção completa foi arrefecida para a temperatura ambiente e lavada com solução aquosa de cloreto de amónio a 20%, p/v (2 x 6,3 L) e solução saturada de cloreto de sódio (6,3 L). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 (1,8 kg) e filtrada, lavando-se de modo exaustivo com MeTHF (6,3 L).

As fases orgânicas combinadas foram evaporadas para 6,3 L por destilação a vácuo. Foram adicionados MeOH (2,5 L) e TFA (1,26 L, 5 eq) e a mistura aquecida para 60 °C, durante 1,5 horas. Foi adicionado éter metilciclopentílico (CPME) (6,3 L) e a mistura reduzida para 6,3 L por destilação a vácuo. O CPME (6,3 L) foi, novamente, adicionado e a reacção adicionalmente concentrada para 6,3 L, quando os sólidos precipitaram. A pasta foi arrefecida para 10 °C, depois, envelhecida, durante 30 min. O produto foi filtrado e lavado com TBME (2 x 3,8 L) e seco *in vacuo*, a 40 °C, para proporcionar um sólido branco (886 g, rendimento teórico de 74%).

Intermediário 8: 9-(5-Cloropentil)-2-[(1S)-1-metiloxi)-oxi}-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina



2-{{(1S)-1-Metilbutil]oxi}-8-(metilxi)-9H-purin-6-amina, sal de trifluoroacetato (600 mg, 1,642 mmol) (por exemplo, como preparado para o Intermediário 7) e carbonato de potássio (567 mg, 4,11 mmol) foram agitados, a 60 °C, em DMF (10 mL), durante 1 hora, sob azoto. A reacção foi arrefecida para a temperatura ambiente, quando 1-bromo-5-cloropentano (comercialmente disponível, por exemplo, a partir de Aldrich) (0,216 mL, 1,642 mmol) e trietilamina (0,343 mL, 2,464 mmol) foram adicionados e a mistura agitada, a 20 °C, sob azoto, durante 16 horas. A mistura foi, depois, diluída com água (10 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (10 mL) e extraída com diclorometano (2 × 10 mL). Os extractos orgânicos combinados foram evaporados e o resíduo dissolvido em diclorometano e purificado por cromatografia de coluna, utilizando o Flashmaster II (cartucho de aminopropilo de 70 g), com um gradiente de acetato de etilo em ciclo-hexano de 0-100%, ao longo de 40 minutos. As fracções apropriadas foram combinadas e evaporadas *in vácuo*, para dar o composto de título como uma goma amarela (430 mg).

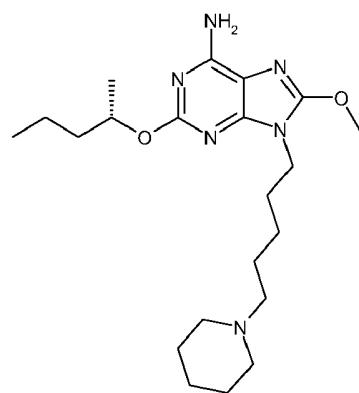
LCMS (Sistema D): $t_{RET} = 4,15$ min; $MH^+ = 356, 358$

Intermediário 8 (método alternativo como sal de ácido sulfúrico): 9-(5-Cloropentil)-2-{{(1S)-1-metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina, sal de ácido sulfúrico

Hidróxido de sódio (2 M, 2,52 L, 2,3 eq.) foi adicionado a uma solução de 2-{{(1S)-1-metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina, sal de trifluoroacetato (800 g, 1,0 eq.) em NMP (3,08 L). Foi adicionado 1-bromo-5-cloropentano (432 mL,

1,5 eq.). A mistura reaccional foi aquecida para 50 °C, durante 6 h. A mistura reaccional foi arrefecida para 20–25 °C. Foi adicionado acetato de etilo (8,0 L), seguido de água (1,6 L). Após agitação durante 10 minutos, as fases foram separadas e a fase orgânica foi, depois, lavada com água (1,6 L). A fase de acetato de etilo foi ainda diluída com acetato de etilo (4,0 L) e aquecida para 50 °C. Ácido sulfúrico (117 mL, 1 eq.) foi adicionado,gota a gota. A mistura reaccional foi arrefecida para 10 °C, ao longo de 1,5 horas, e envelhecida durante meia hora. O produto foi isolado por filtração como um sólido branco, lavado no filtro com acetato de etilo (2,4 L) e seco, sob pressão reduzida, a 40 °C (570 g, rendimento teórico de 57%).

Intermediário 9: 2-{{(1S)-1-Metilbutil}oxi}-8-(metiloxi)-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amina



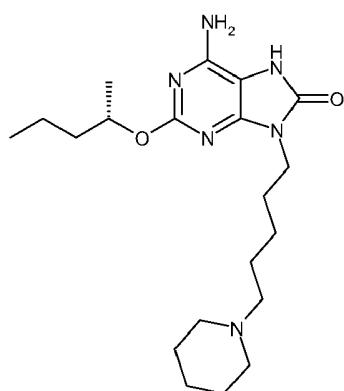
9-(5-Cloropentil)-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina (por exemplo, como preparada para o Intermediário 8) (80 mg, 0,225 mmol), trietilamina (0,031 mL, 0,225 mmol) e piperidina (0,045 mL, 0,45 mmol) foram suspensas em DMF (3 mL) e a mistura aquecida para 70 °C, durante 18 horas. O solvente foi removido e o resíduo particionado entre

diclorometano (4 mL) e bicarbonato de sódio saturado (4 mL). A fase aquosa foi reextraída com mais diclorometano e os extractos orgânicos combinados foram concentrados e o resíduo dissolvido em metanol:DMSO a 1:1 (1 mL) e purificado por MDAP (Método A). As fracções contendo produto foram combinadas e evaporadas sob uma corrente de azoto, para dar o *composto de título* (47,2 mg).

LCMS (Sistema D): t_{RET} = 3,11 min; MH⁺ = 405

Exemplos

Exemplo 1 de Referência: 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona



Uma solução de cloreto de hidrogénio em dioxano (4 M, 0,71 mL) foi adicionada a uma solução de 2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-8-(metiloxi)-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-9H-purin-6-amina (por exemplo, como preparada para o Intermediário 9) (0,046 g, 0,126 mmol) em metanol (3 mL). A mistura resultante foi deixada repousar, de um dia para o outro, à temperatura ambiente, e, depois, soprada sob azoto. O resíduo foi dissolvido em metanol e carregado num cartucho de SPE de

aminopropilo de 2 g (pré-condicionado com metanol), eluído com metanol e a solução resultante soprada sob azoto, para dar o *composto de título* como um sólido amarelo (40,97 mg).

LCMS (Sistema D): t_{RET} = 2,70 min; MH⁺ = 391

Uma amostra preparada de modo semelhante (1,7 g) foi recristalizada a partir de acetato de etilo (aproximadamente, 50 mL). Os cristais foram recolhidos, lavados com acetato de etilo gelado (15 mL) e secos *in vacuo*, a 50 °C, durante 3 horas, para dar o *composto de título* como um sólido cristalino creme (1,33 g).

Começo do ponto de fusão (DSC): 207,4 °C (ver a Fig. 2)

XRPD: (ver a Fig. 1 e a Tabela 1)

Exemplo 1 de Referência: (método alternativo): 6-amino-2-{{[(1S)-1-metilbutil]oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

9-(5-Cloropentil)-2-{{[(1S)-1-metilbutil]oxi}-8-(metiloxi)-9H-purin-6-amina, sal de ácido sulfúrico (254 g, 1,0 eq), foi dissolvida em DMSO (1,27 L) e piperidina (280 mL, 5 eq). A mistura reaccional foi aquecida para 70±3 °C, durante 15,5 h. A mistura reaccional foi arrefecida para 20±3 °C. Foi adicionado tolueno (2,5 L), seguido de água (1,25 L). Após agitação durante 10 minutos, as fases foram separadas e a fase de tolueno superior foi lavada com água (0,5 L). Foi adicionada uma solução de ácido clorídrico (2,24 mol) em água (1,5 L). A mistura foi agitada, durante 10 minutos, e, depois, deixada separar, com a fase inferior (aquosa) retida. A solução aquosa foi aquecida

para 50 ± 3 °C, durante 17 h, e, depois, arrefecida para 20 ± 3 °C. Hidróxido de sódio aquoso (2 M, ca. 840 mL) foi adicionado, gota a gota, até que a solução tivesse um pH de 10-11. A suspensão resultante foi arrefecida para 10 ± 3 °C, envelhecida durante mais 30 min., depois, filtrada. O bolo foi lavado com água (7,6 L) e o produto foi seco, sob pressão reduzida, a 60 °C, com um sangramento de azoto até peso constante (207 g, 95%th).

Polimorfismo

Difracção de raios X de pós (XRPD) e calorimetria de varrimento diferencial (DSC) foram realizadas em 6-amino-2-{{[(1S)-1-metilbutil]oxi}}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, de acordo com os seguintes métodos.

XRPD

Os dados de XRPD foram adquiridos num difractómetro de pós PANalytical X'Pert Pro, equipado com um detector X'Celerator. As condições de aquisição foram: radiação: Cu K α , tensão de gerador: 40 kV, corrente de gerador: 45 mA, ângulo de partida: $2,0^\circ$ 2 θ , ângulo de extremidade: $40,0^\circ$ 2 θ , tamanho de etapa: $0,0167^\circ$ 2 θ . O tempo por etapa foi 31,750 s. A amostra foi preparada pela montagem de alguns miligramas de amostra numa placa de disco de Si (fundo zero), resultando numa fina camada de pó.

As posições de pico características e espaçamentos d calculados são sumariados na Tabela 1. Estes foram calculados a partir de dados em bruto utilizando o software Highscore. O erro

experimental nas posições de pico é, aproximadamente, $\pm 0,1^\circ 2\theta$. As intensidades de pico relativas irão variar, devido a orientação preferida.

Tabela 1

Posições de Pico de XRPD Características Para a Forma 1 de Estado Sólido de 6-Amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona

Forma 1	
$2\theta / {}^\circ$	Espaçamento d / Å
5,0	17,6
10,0	8,8
12,7	7,0
13,5	6,5
13,8	6,4
16,6	5,3
18,9	4,7
20,0	4,4
22,2	4,0
23,3	3,8
24,2	3,7
26,1	3,4

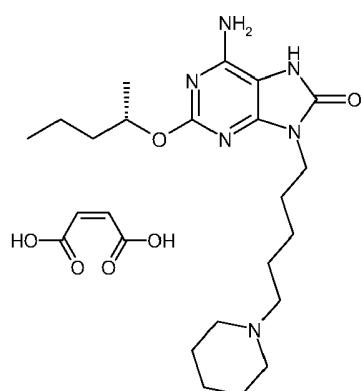
Um difractograma de XRPD representativo de 6-amino-2- $\{[(1S)-1\text{-metilbutil}]\text{oxi}\}$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona é mostrado na Fig. 1.

DSC

O termograma de DSC foi obtido utilizando um calorímetro TA Instruments. A amostra foi pesada num recipiente de alumínio, uma tampa de recipiente colocada no topo e ligeiramente frisada, sem vedar o recipiente. A experiência foi conduzida utilizando uma taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$.

Um termograma de DSC representativo de 6-amino-2- $\{[(1S)-1\text{-metilbutil}]\text{oxi}\}$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona é mostrado na Fig. 2.

Exemplo 2: 6-amino-2- $\{[(1S)-1\text{-metilbutil}]\text{oxi}\}$ -9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, sal de maleato



Preparação 1

6-Amino-2-{{(1*S*)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (por exemplo, como preparadas para o Exemplo 1 de Referência) (0,384 g, 0,98 mmol) foi dissolvida em álcool isopropílico (4,6 mL, 12 vol) e aquecida para 40 °C. Foi adicionado ácido maleico (0,114 g, 0,98 mmol). Uma solução límpida foi obtida. Durante o arrefecimento para a temperatura ambiente, ocorreu precipitação. A pasta foi filtrada, lavando-se com álcool isopropílico (5 mL) e seca, sob pressão reduzida, a 40 °C, até peso constante. Foi obtida 6-amino-2-{{(1*S*)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, sal de maleato (0,305 g, 61%th), como um sólido branco.

O RMN de ^1H confirma uma razão de 1:1 de ácido maleico: 6-amino-2-{{(1*S*)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm, 9,85 (1H, s, (CH₂)₃NHCO), 8,85 (1 H, br s, NH⁺), 6,39 (2H, s, NH₂), 6,02 (2H, s, HO₂C(CH)₂), 5,00 (1 H, m, J = 6,2 Hz, CH₃CH), 3,68 (2H, t, J = 6,8, Hz NCH₂), 3,40 (2H, m, NCH₂), 2,98 (2H, m, J = 8,1 Hz NCH₂), 2,82 (2H, br s, NCH₂), 1,85-1,24 (16H, m, 8 × CH₂), 1,21 (3H, d, J = 6,1 Hz, CHCH₃), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz, CH₂CH₃), 2,5 (solvente (DMSO)).

Preparação 2

Uma solução de 6-amino-2-{{(1*S*)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (por exemplo, como preparada para o Exemplo 1 de Referência) (1,46 g, 3,74 mmol) em álcool isopropílico (14,6 mL, 10 vol) foi

clarificada (filtrada, à temperatura ambiente, através de um cartucho BondElut) e, depois, aquecida para, aproximadamente, 50 °C. Foi adicionada uma solução de ácido maleico (0,434 g, 3,74 mmol) em álcool isopropílico (2,9 mL, 2 vol). A solução resultante foi, depois, semeada e arrefecida para 45 °C. Foi adicionada semente adicional. A pasta resultante foi arrefecida para a temperatura ambiente e mantida, de um dia para o outro (aproximadamente, 16 horas), depois, arrefecida em banho de gelo/água, durante 30 minutos. A pasta foi filtrada, lavando-se com álcool isopropílico (4,5 mL, 3 vol e, depois, 3 mL, 2 vol). O produto foi seco, sob pressão reduzida, a 40 °C, até peso constante, para dar 6-amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, sal de maleato (1,305 g, 69%th).

A análise por XRPD (figura 3) indicou que esta amostra era cristalina.

Dados Biológicos

O composto do Exemplo 1 de Referência foi testado para actividade biológica *in vitro*, de acordo com os seguintes ensaios, ou ensaios semelhantes:

Ensaio para a Indução de Interferão α utilizando Células Mononucleares de Sangue Periférico Humanas (PBMC) Criopreservadas

Preparação de Composto

O composto do Exemplo 1 de Referência foi dissolvido em DMSO. Foram preparadas diluições duplas em série com DMSO e 0,25 µL dispensados em placas de polipropileno transparente de 384 poços Greiner.

Preparação de PBMC

As amostras de sangue de até 200 mL foram obtidas a partir de dadores humanos saudáveis. Sangue total, em volumes de 25 mL, foi revestido sobre gradientes de Ficoll de 15 mL em tubos Leucosep e centrifugado, a 1000 g, durante 20 min. As células na banda na interface plasma/histopaque foram cuidadosamente removidas e lavadas, duas vezes, com PBS (centrifugadas a 400 g, durante 5 min, até à recolha). O sedimento final foi ressuspensão em meio de congelação (soro a 90% inactivado por calor, DMSO a 10%) para uma concentração celular de 4×10^7 células/mL. As células ressuspensas foram, depois, criopreservadas (congeladas), utilizando uma arca congeladora com velocidade controlada e armazenadas a -140 °C, durante até 4 meses.

Incubação e Ensaio para Interferão α

Imediatamente antes do ensaio, frasquinhos de PBMC criopreservadas (congeladas) foram descongeladas rapidamente num

banho-maria, a 37 °C. Uma diluição 1:10 das células em azul de tripano foi preparada e contada. As PBMC foram, depois, diluídas em meios de crescimento [RPMI 1640 contendo soro de vitelo fetal a 10% (Invitrogen), Penicilina+Estreptavidina (Gibco cat. nº 25030-024, 1:50), L-Glutamina a 2 mM e 1000 unidades/mL de IFN- γ humano recombinante (catálogo Preprotech nº 300-02)] para uma densidade de 1×10^6 células/mL e 50 μ L/poço dispensados em placas de polipropileno transparente de 384 poços Greiner, contendo 0,25 μ L de DMSO ou composto de teste em 0,25 μ L de DMSO. A concentração final de topo do composto foi, tipicamente, 50 μ M ou 5 μ M (para se obter o ajuste de curva para compostos altamente activos). As placas foram incubadas, durante 24 horas, a 37 °C, em CO₂ a 5%.

Um imunoensaio multi-isoforma foi utilizado para quantificar o IFN α em sobrenadantes de PBMC. Anticorpo policlonal de coelho contra IFN α humano (catálogo número 31101, Stratech Scientific) foi diluído 1:10000 em tampão de ensaio (RPMI 1640 contendo soro de vitelo fetal a 10%, Invitrogen) e 20 μ L foram adicionados a cada poço de uma placa de GAR (revestida com anticorpo de cabra anti-coelho) de 384 poços de único ponto pequeno MSD (Meso-Scale Discovery). A placa foi incubada, durante 1 hora, à temperatura ambiente, com agitação vigorosa. Após três lavagens com PBS, 20 μ L de sobrenadante celular foram adicionados a cada poço da placa. A placa foi, depois, incubada durante 1 hora, à temperatura ambiente, com agitação vigorosa. Um par de anticorpos monoclonais para IFN α (números de catálogo 21100 e 21112, Stratech Scientific) foi marcado com sulfo-TAG (MSD), diluído 1:1000 em tampão de ensaio e 20 μ L adicionados a cada poço da placa. A placa foi ainda incubada, durante 1 hora, à temperatura ambiente, com agitação vigorosa. Após três lavagens com PBS, 30 μ L de x2 tampão T (MSD)

foram adicionados a cada poço e a placa foi lida num leitor de placas Sector 6000, MSD.

Os dados foram normalizados para controlos de placa internos de resiquimod a 1 μ M (n=16) e DMSO (n=16). Os valores de pEC₅₀ foram derivados por ajuste de curva de 4 parâmetros com IRLS em ActivityBase, a partir de diluição em série dupla, de 11 pontos, dos compostos de teste.

Resultados

O Exemplo 1 de Referência teve uma pEC₅₀ média de >8,3

Ensaio para a Indução de Interferão α e TNF α utilizando Células Mononucleares de Sangue Periférico (PBMC) Humano Frescas

Preparação de composto

O composto do Exemplo 1 de Referência foi dissolvido e diluído serialmente em DMSO, para dar 100x a gama de concentração requerida, utilizando um Biomek 2000. 1 μ L do composto de teste foi transferido para placas de cultura de tecidos de 96 poços utilizando um Biomek FX. Cada composto foi ensaiado em duplicado para cada dador. Cada placa continha uma série de diluição do agonista de TLR7/8, resiquimod, como padrão e a Coluna 11 continha 1 μ L de resiquimod a 200 μ M (dando uma concentração final de 2 μ M, utilizada para definir a resposta máxima aproximada ao resiquimod).

Preparação de PBMC

As amostras de sangue de dois dadores humanos foram recolhidas em heparina de sódio (10 U/mL). Volumes de 25 mL de sangue total foram revestidos sobre 15 mL de Histopaque em tubos Leucosep, os quais foram centrifugados a 800 g, durante 20 min, e a banda na interface plasma/histopaque cuidadosamente removida. As células recolhidas foram centrifugadas a 2500 rpm, durante 10 min, e o sedimento ressuspenso em 10 mL de meios (RPMI 1640 (Pobre em endotoxina) suplementado com soro de vitelo fetal a 10% v/v (FCS, pobre em endotoxina), penicilina G a 100 U/mL, estreptomicina a 100 µg/mL, L-glutamina a 10 mM e 1 × aminoácidos não essenciais). Foi preparada uma diluição 1:20 das células utilizando azul de tripano e as células contadas utilizando um hemocitómetro. As PBMC foram diluídas para dar uma concentração final de 2×10^6 por mL e 100 µL desta suspensão de células foram adicionados a poços contendo 1 µL de composto de teste diluído.

Incubação e Ensaios para Interferão α e TNF α

As preparações celulares foram incubadas durante 24 h (37 °C, 95% de ar, 5% de CO₂), após o que uma amostra do sobrenadante foi removida utilizando o Biomek FX e ensaiada para IFN α e TNF α, utilizando a plataforma de ensaio de electroquimioluminescência MSD (Mesoscale Discovery). O ensaio de IFN α foi efectuado de modo semelhante ao descrito acima. O ensaio de TNF α foi efectuado de acordo com as instruções do kit (Cat. Nº K111 BHB).

A citocina libertada foi expressa como uma percentagem do controlo de resiquimod a 2 μM (coluna 11). Esta percentagem foi representada graficamente contra concentração de composto e a pEC_{50} para a resposta determinada por ajustamento não linear da curva de mínimos quadrados. Para as respostas de IFN α foi seleccionado, em geral, um modelo logístico de 4 parâmetros. Para as respostas de TNF, onde foi obtida uma clara resposta máxima (*i. e.*, foi observado um patamar bem definido na resposta), então, foi, em geral, utilizado um modelo de 4 parâmetros. Se a assimptota superior da curva não estivesse bem definida, então, o ajustamento de curva era, em geral, constrangido para uma resposta máxima de 100% (*i. e.*, para a resposta a resiquimod a 2 μM) ou para a resposta da concentração mais elevada testada se esta fosse superior à resposta de resiquimod. Algumas curvas eram em forma de sino para uma ou ambas as citocinas e os dados de citocina no declive descendente da resposta em forma de sino (*i. e.*, concentrações acima daquelas dando a resposta máxima) foram, em geral, excluídos do ajuste, habitualmente com a excepção da concentração imediatamente acima da resposta de pico. O ajustamento de curva concentrou-se, deste modo, no declive ascendente da curva de dose-resposta.

Resultados

O Exemplo 1 de Referência mostrou uma pEC_{50} média para indução de IFN α e TNF α de ≥ 9 e $\leq 6,5$, respectivamente.

Ensaio de Citocina Dirigido por Alergénio utilizando Células Mononucleares de Sangue Periférico (PBMC) Humano Frescas de Voluntários Atópicos

Foi desenvolvido um ensaio baseado em co-cultura de células mononucleares de sangue periférico (PBMC) derivadas de dador humano atópico com alergénio e compostos de teste. Após cultura de 5-6 dias, os sobrenadantes celulares foram ensaiados para uma gama de citocinas.

Preparação de composto

O composto do Exemplo 1 de Referência foi dissolvido em DMSO, depois, diluído serialmente em meio de crescimento (meio RPMI 1640 suplementado com penicilina G a 100 U/mL, estreptomicina a 100 µg/mL, L-glutamina a 10 mM), para dar 4x a gama de concentração requerida, na presença de DMSO a 0,04%. Cada composto foi ensaiado em triplicado, a todas as concentrações.

Preparação de PBMC

Sangue humano desfibrinado de voluntários que se sabe serem alérgicos a Erva-dos-prados foi centrifugado, a 2500 rpm, durante 15 minutos. A camada superior do soro foi recolhida e inactivada por calor, a 56 °C, durante 30 minutos (soro autólogo HI). A camada inferior de células foi ressuspensa em 50 mL de PBS (+Ca +Mg), 25 mL de sangue diluído foram revestidos sobre 20 mL de Lymphoprep em tubos de 50 mL, depois, centrifugados, a 2500 rpm, durante 20 minutos, à T.A. A banda na interface

soro/Lymphoprep foi cuidadosamente removida. As células recolhidas foram lavadas com PBS e ressuspensas, a 4×10^6 por mL, em meio de crescimento com soro autólogo HI. As PBMC foram semeadas, a $0,4 \times 10^6$ células por poço, em placas de 96 poços de fundo arredondado, na presença de antígeno de Erva-dos-prados, a 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Alk Abello) e compostos de teste a concentrações apropriadas, num volume total de 200 μL .

Ensaios de Incubação e Citocina

As placas foram incubadas, a 37 °C, em CO₂ a 5%, durante até 6 dias. O meio celular de cada poço foi recolhido e armazenado, a -20 °C, antes da análise. As citocinas e quimiocinas nos sobrenadantes foram detectadas utilizando placas de 10 pontos Meso Scale Discovery para citocinas TH1/Th2 Humanas.

No ensaio acima, os dados de estudos separados com PBMC de três dadores alérgico mostraram que o Exemplo 1 de Referência reduz a produção das citocinas Th2, IL-5 e IL-13, num modo de dose-resposta, com ≥50% de redução observada a 0,04 μM , em comparação com o controlo de alergénio.

O Exemplo 1 de Referência também foi testado para actividade biológica *in vivo* no seguinte modelo:

Ensaio para a Indução de Interferão α após dosagem intranasal no murganho

O composto do Exemplo 1 de Referência foi dissolvido em Tween 80 a 0,2% em solução salina e administrado intranasalmente (5 µL no total entre as narinas) a murganhos BALB/c fêmea (n=6), sob anestesia geral. Os animais foram eutanasiados 2 horas após a dosagem e uma amostra de sangue terminal foi retirada e os níveis séricos de Interferão α medidos utilizando um ensaio de ELISA.

Neste modelo, o Exemplo 1 de Referência mostrou níveis séricos médios de Interferão α de 21029 pg/mL. Não foi detectado Interferão α em controlos tratados com transportador.

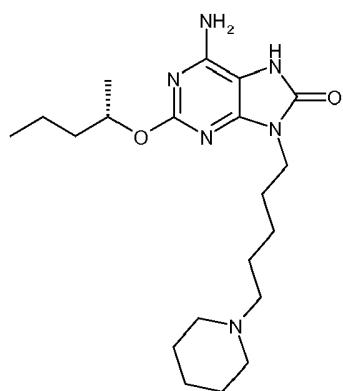
Teste de Estabilidade

A 6-amino-2-{[(1S)-1-metilbutil]oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, sal de maleato, não exibiu degradação significativa sob as condições especificadas nas Directrizes de Qualidade Q1A(R2) (Stability Testing of New Drug Substances and Products) e Q1B (Photostability Testing of New Drug Substances and Products) fixadas pelo International Conference for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

Lisboa, 15 de Dezembro de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, o qual é 6-amino-2-*{*[(1*S*)-1-metilbutil]oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona:



na forma de um sal de maleato.

2. Composto, o qual é 6-amino-2-*{*[(1*S*)-1-metilbutil]oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, para utilização em terapia.
3. Composto, o qual é 6-amino-2-*{*[(1*S*)-1-metilbutil]oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, para utilização no tratamento de doenças alérgicas e outros estados inflamatórios, doenças infecciosas e cancro.
4. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 3, em que a doença inflamatória ou alérgica é rinite alérgica.
5. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 3, em que a doença inflamatória ou alérgica é asma.

6. Adjuvante vacinal compreendendo um composto, o qual é 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato.
7. Composição imunogénica compreendendo um antigénio ou composição de antigénio e um composto, o qual é 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato.
8. Composição vacinal compreendendo um antigénio ou composição de antigénio e um composto, o qual é 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato.
9. Utilização de um composto, o qual é 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de maleato, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças alérgicas e outros estados inflamatórios, doenças infecciosas e cancro.
10. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 9, em que a doença inflamatória ou alérgica é rinite alérgica.
11. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 9, em que a doença inflamatória ou alérgica é asma.
12. Composição farmacêutica compreendendo um composto, o qual é 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, na forma de um sal de

maleato, e um ou mais diluentes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis.

13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, a qual é administrada por administração intranasal ou inalada.

Lisboa, 15 de Dezembro de 2014

Fig. 1:

Difractograma de XRPD de 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona (Exemplo de 1 Referência)

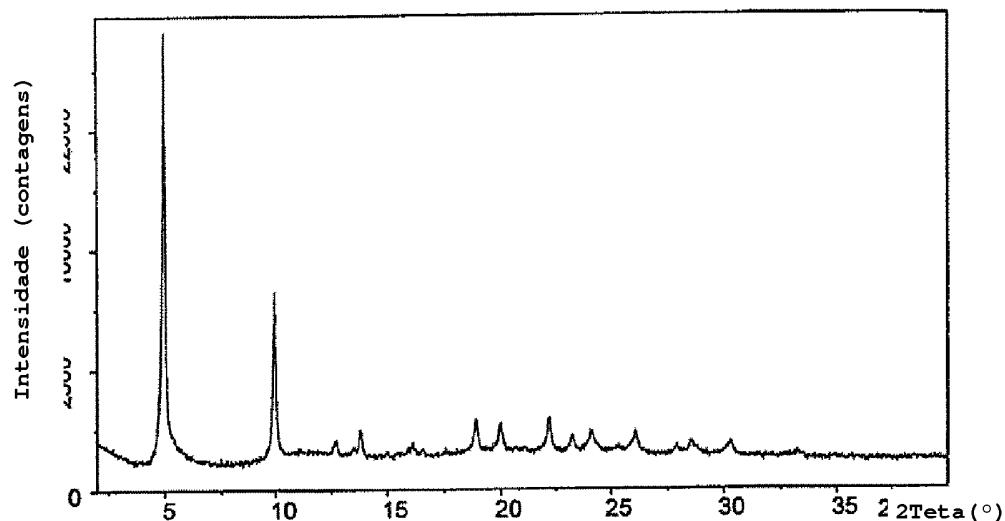


Fig. 2:

Termograma de DSC de 6-amino-2-{{(1S)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona (Exemplo de 1 Referência)

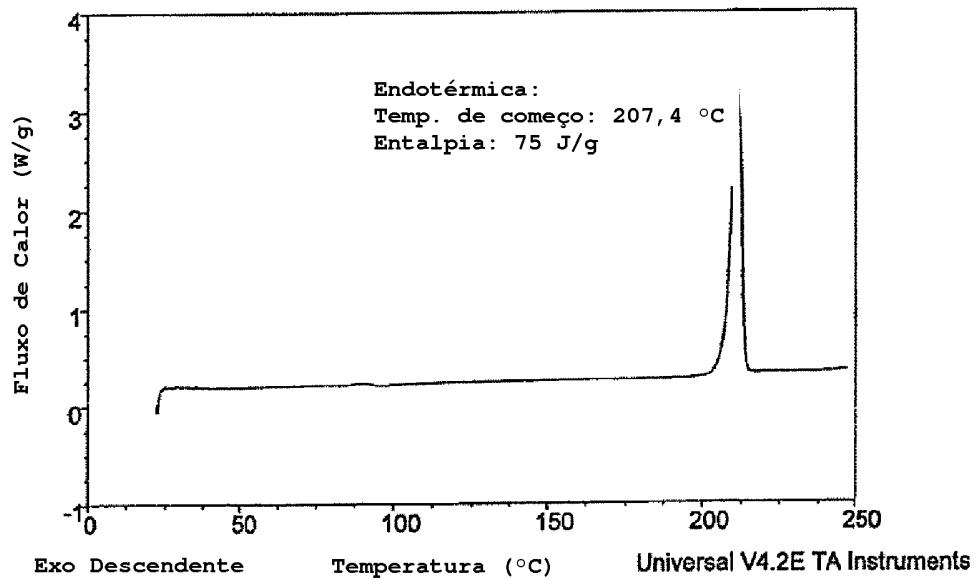


Fig. 3

Difractograma de XRPD de 6-amino-2-{{(1*S*)-1-metilbutil}oxi}-9-[5-(1-piperidinil)pentil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (Exemplo 2, preparação 2)

