



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 295 897**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)
C07D 475/04 (2006.01) **C07D 475/08** (2006.01)
C07D 475/00 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01) **A61P 37/06** (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04761485 .4**

86 Fecha de presentación : **27.08.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1658081**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.05.2006**

54

Título: **Efectos inmunodepresores de derivados de pteridina.**

30

Prioridad: **29.08.2003 US 651604**
22.04.2004 GB 0408955

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

73

Titular/es: **4 AZA IP N.V.**
Kapucijnenvoer 33
3000 Leuven, BE

72

Inventor/es: **Waer, Mark, Jozef, Albert;**
Herdewijn, Piet, André, Maurits, Maria;
Pfleiderer, Wolfgang, Eugen;
Marchand, Arnaud, Didier, Marie y
De Jonghe, Steven, Cesar, Alfons

74

Agente: **Aragonés Forner, Rafael Ángel**

ES 2 295 897 T3

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

DESCRIPCIÓN

Efectos inmunodepresores de derivados de pteridina.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una clase de nuevas pteridinas tal como se especifica en la reivindicación 1. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden dichas pteridinas destinadas especialmente a la prevención y/o el tratamiento de procesos patológicos tales como los trastornos inmunitarios y autoinmunitarios.

La presente invención se refiere además a preparaciones farmacéuticas combinadas que comprenden una o más pteridinas y uno o más fármacos inmunodepresores o fármacos reguladores de la respuesta inmunitaria, antihistamínicos y fármacos antialérgicos.

La presente invención se refiere además a la utilización de una cantidad eficaz de una pteridina específica combinada opcionalmente con uno o más fármacos inmunodepresores o fármacos reguladores de la respuesta inmunitaria, antihistamínicos y fármacos antialérgicos, en la fabricación de un medicamento destinado a la prevención y/o el tratamiento de la espondiloartritis anquilosante, el síndrome de Sjögren o el asma.

20 **Antecedentes de la invención**

Se conocen en la especialidad diversos derivados de la pteridina 2,4-diamino sustituidos en la posición 6- y/o en la posición 7- del anillo de la pteridina (según la numeración atómica estándar del anillo de la pteridina), por ejemplo a partir de diversas publicaciones, entre ellas la patente suiza n.º 231.852; la patente británica n.º 763.044; las patentes US n.º 2.512.572; n.º 2.581.889; n.º 2.665.275; n.º 2.667.486; n.º 2.940.972; n.º 3.081.230 y n.º 5.047.405. Algunos de dichos derivados sustituidos de la pteridina 2,4-diamino se han descrito en relación con diversas aplicaciones médicas, tales como la inhibición del crecimiento bacteriano, las sustancias antineoplásicas, la actividad antiesquistosomosis, la actividad en la dilatación coronaria, la actividad diurética e hipotensora, y la actividad antiamnésica. Particularmente, las patentes US n.º 2.940.972 y EP-A-362.645 describen unos derivados muy específicos de la pteridina 2,4-diamino sustituidos por los grupos piperidinilo, morfolinilo o pirrolidinilo en la posición 7- del anillo de la pteridina.

Los derivados específicos de la 2-aminopteridina en que la posición 4 del anillo de la pteridina se encuentra sustituida con un grupo alcoxi y la posición 6 se encuentra también sustituida resultan conocidos en la especialidad, aunque sin utilidad médica alguna. Por ejemplo la patente US n.º 2.740.784 describe dichos derivados en los que el sustituyente en la posición 6 es un grupo acetal; *J. Chem. Soc.* (1957) 2146-2158 describe la 2-dimetilamino-4-etoxi-6-fenil pteridina como un compuesto con un punto de fusión de 200°C; *Arm. Khim. J.* da a conocer la 2-amino-4-etoxi-6,7-difenil pteridina; *Helv. Chem. Acta* (1992) 75: 2317-2326 describe la 2-amino-4-pentoxi-6-metil pteridina. Además, la solicitud de patente internacional publicada como WO 01/19825 describe 2-fenilamino y 2-fenilsulfóxido pteridinas en las que la posición 7 se encuentra sustituida con una amina que resultan útiles como inhibidoras de las cinasas reguladoras del ciclo celular. Se conoce que las 2-amino-4-morfolino-6-fenil pteridinas sustituidas opcionalmente en el anillo fenilo con cloro, p-metoxi o 3,4-dimetoxi resultan útiles en el tratamiento de trastornos alérgicos (WO 00/39129) y trastornos autoinmunitarios (WO 01/21619).

Sin embargo, todavía existe la necesidad en la especialidad de principios activos específicos y muy terapéuticos, tales como fármacos destinados a la prevención o el tratamiento de los trastornos inmunitarios y autoinmunitarios. Particularmente, existe la necesidad en la especialidad de proporcionar compuestos inmunodepresores que resulten activos en una dosis inferior a fin de sustituir los fármacos actuales que presentan unos efectos secundarios significativos y disminuir los costes del tratamiento.

Actualmente, los fármacos inmunodepresores utilizados comprenden agentes antiproliferativos tales como el metotrexato (un derivado de la 2,4-diamino pteridina dado a conocer en la patente US n.º 2.512.572), la azatioprina y la ciclofosfamida. Debido a que dichos fármacos perjudican a la mitosis y la división celular, provocan unos efectos tóxicos graves en las células normales con un ciclo metabólico elevado tal como las células de la médula ósea y del epitelio del tracto gastrointestinal. Por consiguiente, la insuficiencia medular y las lesiones hepáticas constituyen unos efectos secundarios comunes de dichos fármacos antiproliferativos.

Los compuestos antiinflamatorios utilizados para provocar la inmunodepresión comprenden esteroides corticosteroides tales como la dexametasona y la prednisona. Los efectos secundarios comunes que se observan cuando se utilizan dichos compuestos comprenden las infecciones frecuentes, un metabolismo anómalo, la hipertensión y la diabetes.

Otros compuestos inmunodepresores utilizados actualmente para inhibir la activación linfocítica y la posterior proliferación comprenden la ciclosporina, el tacrolímus y la rapamicina. La ciclosporina y sustancias relacionadas se encuentran entre los fármacos inmunodepresores utilizados más habitualmente. La ciclosporina se utiliza normalmente para prevenir o tratar el rechazo de un órgano en trasplantes de riñón, hígado, corazón, páncreas, médula ósea y trasplantes de corazón y pulmones, así como en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios tales como la enfermedad de Crohn, la anemia aplásica, la esclerosis múltiple, la miastenia grave, la uveítis, la cirrosis

biliar, etc. Sin embargo, las ciclosporinas adolecen de unos márgenes muy estrechos de dosificación terapéutica y de unos efectos tóxicos graves que comprenden la nefrotoxicidad, la hepatotoxicidad, la hipertensión, el hirsutismo, el cáncer y la neurotoxicidad.

5 En el campo de la alergología, la IgE resulta muy conocida por provocar alergias principalmente estimulando los mastocitos para que liberen histamina. Asimismo, el asma, que se caracteriza por la inflamación de las vías respiratorias y los broncospasmos, lo provocan principalmente las citocinas Th2 tales como la IL-5, la IL-10 o la IL-13. Por lo tanto, existe la necesidad en la especialidad de compuestos que inhiban eficientemente la liberación de dichas citocinas Th2.

10 Existe también la necesidad en la especialidad de mejorar la eficiencia terapéutica proporcionando composiciones farmacéuticas o preparaciones combinadas que presenten un efecto sinérgico como resultado de la combinación de dos o más fármacos inmunodepresores o fármacos antihistamínicos.

15 Satisfacer dichas diversas necesidades en la especialidad constituye el principal objetivo de la presente invención.

Sumario de la invención

20 En una primer forma de realización, la presente invención se refiere a un grupo de nuevos derivados de la pteridina según la reivindicación 1. La mayoría de dichos compuestos pertenecen a un grupo que presenta la fórmula general (I):



en la que X representa un grupo con la fórmula NZ y en la que:

- 35
- R₁ es un grupo seleccionado de entre el grupo que consiste en los grupos alquilo C₁₋₇ y arilalquilo;
 - Z es hidrógeno o el grupo NZ junto con R₁ es morfolino;
 - R₂ es el grupo amino;

40

 - R₄ es hidrógeno; y
 - R₃ es un grupo arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes;

45 y/o sales de adición y/o estereoisómeros y/o mono- o di-N-óxidos de los mismos y/o solvatos de lo mismos y/o derivados de la dihidro- o tetrahidropteridina de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Los nuevos compuestos anteriores presentan en común un perfil potencial de actividad biológica específica y la consiguiente utilidad en la química médica.

50 En una segunda forma de realización, la presente invención se refiere al inesperado descubrimiento de que por lo menos una propiedad biológica conveniente tal como la capacidad de disminuir la proliferación de los linfocitos, o de disminuir la activación de los linfocitos T, o de disminuir la activación de los linfocitos B o los monocitos o los macrófagos, o de inhibir la liberación de determinadas citocinas, constituye una característica común presente en dicho grupo de nuevos compuestos tal como se definen en la reivindicación 1. Como consecuencia de ello, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden como principio activo por lo menos un derivado de la pteridina tal como se define en la reivindicación 1.

55 Dichos compuestos son fármacos inmunodepresores muy activos o fármacos antialérgicos que, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, se pueden formular en composiciones farmacéuticas destinadas a la prevención o el tratamiento de procesos patológicos tal como se define en la reivindicación 6.

60 En una forma de realización adicional, la presente invención se refiere a preparaciones combinadas que comprenden por lo menos uno o más fármacos tales como fármacos inmunodepresores y/o reguladores de la respuesta inmunitaria, antihistamínicos o inhibidores de agentes que provocan trastornos alérgicos. En una forma de realización adicional, la presente invención se refiere a la prevención o el tratamiento de los procesos patológicos mencionados anteriormente administrando al paciente que necesita el mismo una cantidad eficaz del compuesto tal como se define en la reivindicación 1, opcionalmente en forma de una composición farmacéutica o preparación combinada con otro fármaco apropiado.

ES 2 295 897 T3

Se describen también diversos procesos y métodos para realizar los nuevos derivados de la pteridina de la reivindicación 1, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, solvatos, enantiómeros y dihidro- y tetrahidro-derivados.

5 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa un esquema de la preparación de derivados de la pteridina 2,4,6-trisustituidos según una forma de realización de la presente invención.

10 Las figuras 2 a 5 representan esquemas alternativos de la preparación de derivados de la pteridina 2,4,6-trisustituidos según otras formas de realización de la presente invención.

15 La figura 6 representa un esquema de la preparación de derivados de la pteridina 2,4,6-trisustituidos según una forma de realización de la presente invención, en los que el sustituyente de la posición 6 del anillo de la pteridina es un grupo fenilo sustituido mediante un grupo funcional que contiene nitrógeno.

20 La figura 7 representa un esquema de la preparación de derivados de la pteridina 2,4,6-trisustituidos según otra forma de realización de la presente invención, en los que el sustituyente de la posición 6 del anillo de la pteridina es un grupo fenilo sustituido por un grupo funcional que contiene oxígeno.

Definiciones

25 Excepto cuando se indique lo contrario en la presente memoria, el término “trisustituido” significa que tres de los átomos de carbono que se encuentran en las posiciones 2, 4 y 6 del anillo de la pteridina (según la numeración atómica estándar del anillo de la pteridina) se sustituyen con un átomo o un grupo distinto del hidrógeno.

30 Tal como se utilizan en la presente memoria en relación con el radical sustituyente, y excepto cuando se indique lo contrario, los términos “alquilo C_{1-7} ” o “radicales hidrocarbúricos saturados alifáticos con 1 a 7 átomos de carbono” significan radicales monovalentes hidrocarbúricos acíclicos saturados de cadena lineal o ramificada que presentan entre 1 y 7 átomos de carbono tales como, por ejemplo, los grupos metilo, etilo, propilo, n-butilo, 1-metiletilo (isopropilo), 2-metilpropilo (isobutilo), 1,1-dimetiletilo (terc-butilo), 2-metilbutilo, n-pentilo, dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, n-heptilo; el término “alquilo C_{1-4} ” designa los radicales correspondientes con únicamente 1 a 4 átomos de carbono, y así sucesivamente.

35 Tal como se utiliza en la presente memoria en relación con un radical sustituyente, y excepto cuando se indique lo contrario, el término alquileo C_{1-7} indica el radical hidrocarbúrico divalente correspondiente al alquilo C_{1-7} definido anteriormente, tal como los grupos metileno, bis(metileno), tris(metileno), tetrametileno, hexametileno.

40 Tal como se utilizan en la presente memoria en relación con un radical sustituyente, y excepto cuando se indique lo contrario, los términos “cicloalquilo C_{3-10} ” y “radical hidrocarbúrico saturado cicloalifático con 3 a 10 carbonos” indica un radical monovalente hidrocarbúrico saturado monocíclico que presenta un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 10, tal como por ejemplo los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, o un radical monovalente hidrocarbúrico saturado policíclico C_{7-10} que presenta un número de átomos de carbono comprendido entre 7 y 10, tal como, por ejemplo, los grupos norbornilo, fenquilo, trimetiltricicloheptilo o adamantilo.

45 Tal como se utiliza en la presente memoria en relación con un radical sustituyente, y excepto cuando se indique lo contrario, el término “cicloalquileo C_{3-10} ” indica un radical hidrocarbúrico divalente correspondiente al cicloalquilo C_{3-10} .

50 Tal como se utilizan en la presente memoria en relación con un radical sustituyente, y excepto cuando se indique lo contrario, los términos “arilo” y “sustituyente aromático” se pueden intercambiar e indican cualquier radical hidrocarbúrico monovalente mono- o poliaromático que presente un número de átomos de carbono comprendido entre 6 y 30, tal como los grupos fenilo, naftilo, anthracenilo, adamantilo, fenantracilo, fluorantenilo, crisenilo, pirenilo, bifenililo, terfenilo, picenilo, comprendiendo radicales hidrocarbúricos espiro y radicales benzocicloalquilo C_{5-8} fundidos (siendo estos últimos tal como se han definido anteriormente) tales como, por ejemplo, los grupos indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo, fluorenilo.

60 Tal como se utiliza en la presente memoria en relación con un radical sustituyente, y excepto cuando se indique lo contrario, el término “homocíclico” indica un radical de hidrocarburo monovalente saturado mono o policíclico o monoinsaturado o poliinsaturado, que presenta un número de átomos de carbono comprendido entre 4 y 15 pero que no comprende heteroátomo alguno en dicho anillo.

65 Tal como se utiliza en la presente memoria en relación con un radical sustituyente, y excepto cuando se indique lo contrario, el término “heterocíclico” indica un radical de hidrocarburo monovalente saturado, monoinsaturado o poliinsaturado, monocíclico o policíclico, que presenta un número de átomos de carbono comprendido entre 2 y 15 y que comprende uno o más heteroátomos en un anillo de 3 a 10 elementos (y opcionalmente uno o más heteroátomos enlazados a uno o más átomos de carbono de dicho anillo, por ejemplo en forma de un grupo carbonilo o tiocarbo-

nilo) y/o a uno o más heteroátomos de dicho anillo, por ejemplo en forma de sulfona, sulfóxido, N-óxido, fosfato, fosfonato u óxido de selenio, seleccionándose cada uno de dichos heteroátomos independientemente de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, azufre, selenio y fósforo, comprendiendo radicales benzoheterocíclicos fundidos, tales como, pero sin limitarse a los mismos, los grupos oxabicycloheptilo, azabenzimidazolilo, azacicloheptilo, azaciclooctilo, azaciclononilo, azabicyclononilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tetrahidropironilo, tetrahidroquinoleinilo, tetrahidrotienilo y dióxidos de los mismos, dióxido de dihidrotienilo, dioxindolilo, dioxinilo, dioxenilo, dioxazinilo, tioxanilo, tióxolilo, tiourazolilo, tiotriazolilo, tiopirano, tiopironilo, coumarinilo, quinoleinilo, oxiquinoleinilo, quinuclidinilo, xantinilo, dihidropirano, benzodihidrofurilo, benzotiopironilo, benzotiopirano, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxano, benzotiadiazolilo, benzotriazinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, fenotioxinilo, fenotiazolilo, fenotienilo (benzotiofuranilo), fenopironilo, fenoxazolilo, piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomotfolinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, furilo, dihidrofurilo, furoilo, hidantoinilo, dioxolanilo, dioxolilo, ditiano, ditieno, ditiinilo, tienilo, indolilo, indazolilo, benzofurilo, quinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, xantenilo, purinilo, benzotienilo, naftotienilo, tiantrenilo, pirano, pironilo, benzopironilo, isobenzofuranilo, cromenilo, fenoxatiinilo, indolizino, quinolizino, isoquinolilo, ftalazino, naftiridinilo, cinolino, pteridinilo, carbolino, acridinilo, perimidinilo, fenantrolino, fenazino, fenotiazinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, benzimidazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolino, pirrolidinilo, piperazino, uridinilo, timidinilo, citidinilo, azirino, aziridinilo, diazirino, diaziridinilo, oxirano, oxaziridinilo, dioxirano, tiirano, acetilo, dihidroacetilo, acetidinilo, oxetilo, oxetano, tietilo, tietano, diazabicyclooctilo, diacetilo, diaziridinonilo, diaziridinetionilo, cromano, cromano, tiocromano, tiocromano, tiocromano, tiocromano, benzofurano, benzisotiazolilo, benzocarbazolilo, benzocromonilo, benzisaloaxazinilo, benzocoumarinilo, tiocoumarinilo, fenometoxazinilo, fenoparoxazinilo, fentriazinilo, tiodiazinilo, tiodiazolilo, indoxilo, tioindoxilo, benzodiazinilo (por ejemplo ftalazino), ftalidilo, ftalimidinilo, ftalazonilo, aloxazinilo, dibenzopironilo (es decir xantonilo), xantionilo, isatilo, isopirazolilo, isopirazolonilo, urazolilo, urazino, uretino, uretidinilo, succinilo, succinimido, bencilsultimulo, bencilsultamilo, comprendiendo todos las posibles formas isoméricas de los mismos, en las que cada átomo de carbono de dicho anillo se puede sustituir con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en en los grupos halógeno, nitro, alquilo C_{1-7} (que opcionalmente comprende uno o más grupos funcionales o radicales de entre el grupo que consiste en los grupos (oxo) carbonilo, alcohol (hidroxilico), (alcoxi) éter, acetal, amino, imino, oximino, alquiloximino, aminoácido, ciano, éster o amida del ácido carboxílico, nitro, tioalquilo C_{1-7} , tiocicloalquilo C_{3-10} , alquilamino C_{1-7} , cicloalquilamino, alqueniloamino, cicloalqueniloamino, alquinoamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo, sulfonamido y halógeno), alqueno C_{3-7} , alquino C_{2-7} , haloalquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilacilo, arilacilo, hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-7} , cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, amino heterocíclico, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfhidrilo, alcoxi C_{1-7} , cicloalcoxi C_{3-10} , ariloxi, arilalquilo, oxiheterocíclico, alquilo heterocíclico sustituido, tioalquilo C_{1-7} , tiocicloalquilo C_{3-10} , tioarilo, tioheterocíclico, arilalquilitio, alquilitio heterocíclico sustituido, formilo, hidroxilamino, ciano, ácido carboxílico o ésteres o tioésteres o amidas de los mismos, ácido tiocarboxílico o ésteres o tioésteres o amidas de los mismos; en función del número de insaturaciones del anillo de 3 a 10 elementos, los radicales heterocíclicos se pueden subdividir en radicales heteroaromáticos (o "heteroarilos") y los radicales heterocíclicos no aromáticos; cuando un heteroátomo de dicho radical heterocíclico no aromático es el nitrógeno, este último se puede sustituir con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en el alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, arilalquilo y alquilarilo.

Tal como se utilizan en la presente memoria en relación con un radical sustituyente, y excepto cuando se indique lo contrario, los términos "alcoxi C_{1-7} ", "cicloalcoxi C_{3-10} ", "ariloxi" "arilalquilo", "oxiheterocíclico", "tioalquilo C_{1-7} ", "tiocicloalquilo C_{3-10} ", "arilitio", "arilalquilitio" y "tioheterocíclico" se refieren a sustituyentes en los que el radical alquilo C_{1-7} , respectivamente un radical cicloalquilo C_{3-10} , arilo, arilalquilo o heterocíclico (cada uno de los mismos tal como se ha definido en la presente memoria), se unen a un átomo de oxígeno o a un átomo de azufre mediante un enlace simple, tal como los grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, tioetilo, tiometilo, fenilo, bencilo, mercaptobencilo, cresoxi.

Tal como se utiliza en la presente memoria en relación con un átomo sustituyente, y excepto cuando se indique lo contrario, el término halógeno indica cualquier átomo seleccionado de entre el grupo que consiste en el flúor, el cloro, el bromo y el yodo.

Tal como se utiliza en la presente memoria en relación con un radical sustituyente, y excepto cuando se indique lo contrario, el término "haloalquilo C_{1-7} " indica un radical alquilo C_{1-7} (tal como se ha definido anteriormente) en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido independientemente por uno o más halógenos (preferentemente flúor, cloro o bromo), tal como los grupos difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, octafluoropentilo, dodecafluoroheptilo, diclorometilo; el término "haloalquilo C_{1-4} " indica el radical correspondiente con únicamente 1 a 4 átomos de carbono, y así sucesivamente.

Tal como se utilizan en la presente memoria en relación con un radical sustituyente, y excepto cuando se indique lo contrario, los términos "alqueno C_{2-7} " y "radical de hidrocarburo insaturado alifático con 2 a 7 átomos de carbono" se pueden intercambiar e indican un radical monovalente de hidrocarburo acíclico lineal y ramificado que presenta una o más insaturaciones etilénicas y que presenta un número de átomos de carbono comprendido entre 2 y 7 tales como, como por ejemplo, los grupos vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metilo-2-butenilo, 3-hexenilo, 2-hexenilo, 2-heptenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, heptadienilo, heptatrienilo, com-

ES 2 295 897 T3

prendiendo todos los posibles isómeros de los mismos; el término “alquenilo C₃₋₇” indica el radical correspondiente con únicamente 3 a 7 átomos de carbono.

5 Tal como se utilizan en la presente memoria en relación con un radical sustituyente, y excepto cuando se indique lo contrario, los términos “cicloalquenilo C₃₋₁₀” y “radical de hidrocarburo insaturado cicloalifático con 3 a 10 átomos de carbono” se pueden intercambiar e indican un radical monovalente de hidrocarburo monoinsaturado o poliinsaturado monocíclico que presenta un número de átomos de carbono comprendido entre 3 y 8 tales como, como por ejemplo, los grupos ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, clohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo y similares, o un radical monovalente de hidrocarburo monoinsaturado o poliinsaturado policíclico C₇₋₁₀ que presenta un número de átomos de carbono comprendido entre 7 y 10 tal como los grupos dicitlopentadienilo, fenquenilo (comprendiendo todos los isómeros de los mismos, tales como el α -pinolenilo), biciclo[2.2.1]hepta-2-enilo, biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dienilo, ciclo-fenquenilo.

15 Tal como se utiliza en la presente memoria en relación con un radical sustituyente, y excepto cuando se indique lo contrario, el término “alquinilo C₂₋₇” define radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprenden uno o más triples enlaces y que presentan un número de átomos de carbono comprendido entre 2 y 20 tales como, por ejemplo, los grupos acetilenilo, 2-propinilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 3-metil-2-butenilo, 3-hexinilo, 2-hexinilo y todos los posibles isómeros de los mismos.

20 Tal como se utilizan en la presente memoria en relación con un radical sustituyente, y excepto cuando se indique lo contrario, los términos “arilalquilo”, y “alquilo heterocíclico sustituido” se refieren a un radical monovalente de hidrocarburo saturado alifático, preferentemente un grupo alquilo C₁₋₇ o un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ tal como se han definido anteriormente, en el que ya se encuentra enlazado un radical arilo o un radical heterocíclico (tal como se ha definido anteriormente) respectivamente, tal como los grupos bencilo, piridilmetilo, piridiletilo, 2-(2-piridil)isopropilo, oxazolilbutilo, 2-tienilmetilo y 2-furilmetilo.

30 Tal como se utilizan en la presente memoria en relación con un radical sustituyente, y excepto cuando se indique lo contrario, los términos “alquilalquilo” y “alquilo heterocíclico sustituido” se refieren a un radical arilo o a un radical heterocíclico respectivamente (tal como se han definido anteriormente) en el que ya se encuentra(n) enlazado(s) uno o más radicales monovalentes de hidrocarburos saturados alifáticos, preferentemente radicales alquilo C₁₋₇ o radicales cicloalquilo C₃₋₁₀ tal como se han definido anteriormente, tales como los grupos o-toluilo, m-toluilo, p-toluilo, mesitilo y 2,4,6-trimetilfenilo.

35 Tal como se utilizan en la presente memoria en relación con un radical sustituyente, y excepto cuando se indique lo contrario, los términos “alquilamino”, “cicloalquilamino”, “alquenilamino”, “cicloalquenilamino”, “arilamino”, “arilalquilamino”, “amino heterocíclico”, “hidroxialquilamino”, “mercaptoalquilamino” y “alquililamino” indican que respectivamente uno (de este modo amino monosustituido) o dos (de este modo amino disustituido) radical (es) alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquenilo C₂₋₇, cicloalquenilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo, radical(es) heterocíclicos mono- o polihidroxialquilo C₁₋₇, mono- o polimercaptoalquilo C₁₋₇, o alquenilo C₂₋₇, (cada uno de ellos tal como se han definido respectivamente en la presente memoria) se encuentra(n) enlazado(s) a un átomo de nitrógeno mediante un enlace simple o, en el caso del grupo heterocíclico, comprende un átomo de nitrógeno, tal como los grupos anilino, bencilamino, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, propenilamino, n-butilamino, terc-butilamino, dibutilamino, morfolinoalquilamino, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidroximetilamino, β -hidroxietilamino y etinilamino; dicha definición comprende asimismo radicales amino disustituidos mixtos en los que el átomo de nitrógeno se encuentra enlazado con dos de dichos radicales que pertenecen a dos subconjuntos distintos de radicales, por ejemplo, un radical alquilo y un radical alquenilo, o dos radicales distintos del mismo subconjunto de radicales, por ejemplo, metiletilamino; el término “alquilamino C₃₋₇” indica el correspondiente radical con un número de átomos de carbono únicamente comprendido entre 3 y 7 del/de los grupo(s) alquilo enlazado(s) con el nitrógeno, por ejemplo diisopropilamino, y así sucesivamente; entre los radicales amino disustituidos, se prefieren habitualmente los sustituidos simétricamente y resultan más fácilmente accesibles.

55 Tal como se utilizan en la presente memoria en relación con un radical sustituyente, y excepto cuando se indique lo contrario, los términos “éster ácido (tio)carboxílico”, “tioéster ácido (tio)carboxílico” y “amida ácida (tio)carboxílico”, se refieren a radicales en los que el grupo carboxilo o tiocarboxilo se encuentran enlazados directamente con el anillo de pteridina (por ejemplo en la posición 6 y/o 7) y en los que dicho grupo carboxilo o triocarboxilo se encuentra enlazado con un residuo de hidrocarbonilo de un alcohol, un tiol, un poliol, un fenol, tiofenol, una amina primaria o secundaria, una poliamina, un aminoalcohol o amoníaco, seleccionándose dicho residuo de hidrocarbonilo de entre el grupo que consiste en los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, alquiloarilo, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, arilamino, arilalquilamino, amino heterocíclico, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino o alquililamino (respectivamente tal como se han definido anteriormente).

65 Tal como se utiliza en la presente memoria en relación con un radical sustituyente, y excepto cuando se indique lo contrario, el término “aminoácido” se refiere a un radical derivado de una molécula que presenta la fórmula química H₂N-CHR-COOH, en la que R es el grupo lateral de átomos que caracteriza el tipo de aminoácido; dicha molécula puede ser uno de los 20 aminoácidos naturales o cualquier aminoácido sintético similar.

Tal como se utiliza en la presente memoria y excepto cuando se indique lo contrario, el término “estereoisómero” se refiere a todas las posibles distintas formas isoméricas así como conformacionales que pueden presentar los derivados

de la pteridina que presentan la fórmula (I) o (II), particularmente todas las posibles formas estereoquímicamente y conformacionalmente isoméricas, todos los diastereómeros, enantiómeros y/o confórmeros de la estructura molecular básica. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en distintas formas tautoméricas, todas estas últimas encontrándose comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

5 Tal como se utiliza en la presente memoria y excepto cuando se indique lo contrario, el término “enantiómero” indica cualquier forma individual ópticamente activa de un compuesto de la presente invención, que presenta una pureza óptica o un excedente enantiomérico (tal como se determina mediante métodos estándar en la técnica) de por lo menos el 80% (es decir por lo menos el 90% de un enantiómero y como máximo el 10% del otro enantiómero),
10 preferentemente por lo menos el 90% y más preferentemente por lo menos el 98%.

Tal como se utiliza en la presente memoria y excepto cuando se indique lo contrario, el término “solvato” comprende cualquier combinación que se pueda formar mediante un derivado de la pteridina de la presente invención con un disolvente inorgánico apto (por ejemplo, hidratos) o un disolvente orgánico, tal como alcoholes, acetonas y ésteres.

15 Tal como se utiliza en la presente memoria y excepto cuando se indique lo contrario, los términos “derivado de la dihidropteridina” y “derivado de la tetrahidropteridina” se refieren a los productos de la hidrogenación de los derivados de la pteridina que presentan la fórmula general (I), es decir, los derivados en los que dos átomos de hidrógeno se encuentran presentes en las posiciones 5 y 6, ó 7 y 8 del anillo de pteridina, o en los que cuatro átomos de hidrógeno se encuentran presentes en las posiciones 5, 6, 7 y 8 de dicho anillo; dichos derivados hidrogenados resultan fácilmente accesibles a partir de derivados de la pteridina utilizando métodos de hidrogenación muy conocidos en la técnica.

Descripción detallada de la invención

25 Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que presente una elevada actividad inmunodepresora. Por lo tanto, la presente invención se refiere particularmente a las aplicaciones médicas de un grupo de derivados de la pteridina, sus sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, solvatos, polimorfos, dihidro- y tetrahidroderivados y enantiómeros, que presentan inesperadamente unas propiedades farmacéuticas deseables, particularmente que constituyen unos fármacos inmunodepresores altamente activos y que como tales resulta útiles en el
30 tratamiento de determinadas enfermedades inflamatorias.

Sorprendentemente, los compuestos de la presente invención presentan un espectro terapéutico más amplio que una simple actividad inmunodepresora, tal como se demuestra con los resultados obtenidos en los diversos ensayos descritos posteriormente. Otra característica ventajosa de los compuestos de la presente invención radica en su excelente
35 actividad por vía oral.

Cuando se obtiene durante la síntesis una mezcla de enantiómeros de un derivado de la pteridina según la presente invención, se puede separar dicha mezcla por medios y métodos estándar en la técnica, por ejemplo cromatografía líquida utilizando una o más fases estacionarias quirales aptas. Estas últimas comprenden, por ejemplo, polisacáridos,
40 particularmente los derivados de la celulosa o de la amilosa. Las fases estacionarias quirales basadas en los polisacáridos que se encuentran disponibles comercialmente aptas para dicho propósito son ChiralCel™ CA, OA, OB, OC, OD, OF, OG, OJ y OK, y Chiralpak™ AD, AS, OP(+) y OT(+). Los eluyentes o fases móviles apropiados para utilizar junto con dichas fases estacionarias quirales basadas en los polisacáridos son hidrocarburos tales como el hexano y similares, opcionalmente mezclado con un alcohol tal como el etanol o el isopropanol. Dicha mezcla de enantiómeros
45 puede separarse alternativamente formando diastereoisómeros, y a continuación separarse los diastereoisómeros, por ejemplo mediante cristalización diferencial o cromatografía. El agente de resolución se puede separar de los diastereoisómeros separados, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos o bases, a fin de producir los enantiómeros puros de los compuestos de la presente invención.

50 Algunos derivados preferidos de la pteridina según la presente invención se ilustran más específicamente en los siguientes ejemplos y se definen en las siguientes reivindicaciones.

Se describen asimismo procesos y métodos de realización de los nuevos derivados de la pteridina. Como regla general, la preparación de dichos compuestos se basa en el principio de que, partiendo de un precursor apto de la
55 pteridina, cada uno de los sustituyentes XR₁, R₂, R₃ y R₄ se puede introducir por separado sin influir negativamente en la presencia de uno o más sustituyentes ya introducidos en otras posiciones del anillo de la pteridina o en la capacidad de introducir más sustituyentes en el mismo.

Los presentes inventores han desarrollado métodos de síntesis que se pueden utilizar alternativamente a, o en combinación con, los métodos de síntesis ya conocidos en la técnica de los derivados de la pteridina (en función del compuesto final pretendido). La síntesis de mono- y di-N-óxidos de los derivados de la pteridina de la presente invención se puede conseguir fácilmente tratando dichos derivados con un agente oxidante tal como, pero sin limitarse a los mismos, peróxido de hidrógeno (por ejemplo en presencia de ácido acético) o un perácido tal como el ácido cloroperbenzoico. Los derivados de la dihidropteridina y la tetrahidropteridina de la presente invención se pueden
65 obtener fácilmente mediante la hidrogenación catalítica de los derivados de la pteridina correspondientes, por ejemplo, disponiendo estos últimos en una atmósfera de hidrógeno en presencia de óxido de platino o en presencia de platino. Los métodos para realizar los derivados de la pteridina de la presente invención se describirán a continuación más detalladamente haciendo referencia a las figuras adjuntas 1 a 7 en las que, excepto cuando se indique lo contrario a

partir de ahora, cada uno de los grupos o átomos sustituyentes X, Z, R₁, R₂, R₃ y R₄ es tal como se define en la fórmula (I) del sumario de la presente invención y, más específicamente, puede corresponder a cualquiera de los significados individuales descritos anteriormente. Se pueden aplicar los mismos métodos de síntesis, si resulta necesario, cuando se parte de derivados de la pteridina que resultan conocidos en la técnica. En la descripción de las etapas de las reacciones de cada figura, se hace referencia a la utilización de determinados catalizadores y/o determinados tipos de disolventes. Se ha de comprender que cada catalizador mencionado se ha de utilizar en una cantidad catalítica muy conocida por los expertos en la materia con respecto al tipo de reacción implicada. Los disolventes que se pueden utilizar en las siguientes etapas de reacción comprenden diversos tipos de disolventes orgánicos tales como los disolventes próticos, los disolventes apróticos polares y los disolventes no polares así como los disolventes acuosos que resultan inertes bajo las condiciones de reacción apropiadas. Los ejemplos más específicos comprenden hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos clorados, éteres, hidrocarburos alifáticos, alcoholes, ésteres, cetonas, amidas, agua o mezclas de los mismos, así como disolventes supercríticos tales como el dióxido de carbono (cuando se realiza la reacción bajo unas condiciones supercríticas). Las condiciones apropiadas de temperatura y de presión aplicables a cada tipo de reacción no se detallarán en la presente memoria pero no se apartan de las condiciones apropiadas ya conocidas por los expertos en la materia con respecto al tipo de reacción implicado y al tipo de disolvente utilizado (particularmente su temperatura de ebullición).

La figura 1 representa un esquema de la preparación de pteridinas 2,4,6-trisustituidas con diversos sustituyentes R₂ y R₃ en las posiciones 2 y 6 del anillo de la pteridina. En la primera etapa (a), se hace reaccionar una cloropirimidina 1, en la que R₂ puede ser, entre otros, los grupos amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, mercaptoalquilo o mercaptoarilo, con un nucleófilo R₁XH apropiado, seleccionándose dicho nucleófilo de entre el grupo que consiste en alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, isopropanol o alcohol bencílico), tioles, aminas primarias y aminas secundarias en las que R₁ puede ser, entre otros, los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo. La introducción de un grupo nitroso en el la pirimidina intermediaria 2 se produce en la etapa (b) bajo unas condiciones acuosas ácidas en presencia de nitrito de sodio NaNO₂. La reducción del grupo funcional nitroso de la pirimidina intermedia 3 en un grupo amino libre del producto intermedio 4 se realiza en la etapa (c) mediante agentes reductores (tales como Na₂S₂O₄ y (NH₄)₂S) en agua, o catalíticamente (Pt/H₂) en presencia de un disolvente prótico. En la etapa (d) se realiza el cierre del anillo mediante el tratamiento de la diaminopirimidina 4 con glioxal a fin de formar el anillo de la pteridina. En la etapa (e), se oxida el átomo de nitrógeno de la posición 8 del anillo de la pteridina del compuesto 5, por ejemplo utilizando H₂O₂ bajo unas condiciones ácidas. En la etapa (f), se introduce un átomo de cloro con selección de región en la posición 6 del anillo de pteridina del compuesto 6 mediante el tratamiento con un cloruro de un ácido carboxílico tal como el cloruro de acetilo bajo unas condiciones ácidas. A continuación en la etapa (g) la pteridina 6-clorosustituida 7 se hace reaccionar con un ácido borónico que presenta la fórmula general R₃B(OH)₂, en la que R₃ puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, bajo unas condiciones básicas (tales como en presencia de una disolución alcalina acuosa) y un catalizador basado en el paladio, produciendo de este modo el derivado 8 de la presente invención que se pretendía.

La figura 2 representa un esquema de la preparación de derivados de la pteridina 2,4,6- ó 2,4,7-trisustituidos (referencia) o 2,4,6,7-tetrasustituidos (referencia) con diversos sustituyentes R₁, R₂, R₃ y/o R₄. En la etapa (a) se procede a la alquilación del grupo funcional tiol de la 2-mercapto-4,6-diaminopirimidina, preferentemente se procede a la metilación mediante la reacción con yoduro de metilo en presencia de un disolvente tal como el etanol, a fin de producir 2-tiometil-4,6-diaminopirimidina. La introducción de un grupo nitroso en la posición 5 del anillo de la pirimidina se consigue a continuación en la etapa (b) utilizando nitrito de sodio bajo unas condiciones ácidas acuosas. En la etapa (c), el grupo metiltio de la posición 2 se intercambia con un grupo R₂ mediante la reacción con un nucleófilo apropiado, definiéndose R₂ tal como se ha realizado anteriormente y siendo preferentemente un grupo amino primario o secundario, alcoxi C₁₋₇, ariloxi, cicloalcoxi C₃₋₁₀, heteroariloxi, mercaptoalquilo C₁₋₇, mercaptoarilo, mercaptocicloalquilo C₃₋₁₀ o mercaptoheteroarilo. Se consigue la reducción del grupo nitroso en la etapa (d) tanto catalíticamente (Pt/H₂) en presencia de un disolvente prótico como químicamente utilizando ditionito sódico o sulfuro amónico en presencia de agua. A continuación, en la etapa (e), se condensa la 2-R₂-sustituido-4,5,6-triaminopirimidina, bajo unas condiciones ácidas en presencia de un disolvente tal como el metanol, con una α-cetoaldoxima que presenta el grupo R₃, pudiendo ser el grupo R₃ un grupo alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo o heteroarilo, en un derivado 2,6-sustituido-4-aminopirimidina. Alternativamente, el correspondiente derivado 2,7-sustituido-4-aminopirimidina se puede obtener en la etapa (f) haciendo reaccionar la 2-R₂-sustituido-4,5,6-triaminopirimidina con un glioxal monosustituido que presenta un grupo R₄, pudiendo ser R₄, entre otros, un grupo alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo o heteroarilo. Alternativamente, un derivado de la pteridina 2-R₂-sustituido-4-amino-6,7-disustituido se puede obtener en la etapa (g) haciendo reaccionar la 2-R₂-sustituido-4,5,6-triaminopirimidina con un glioxal disustituido que presente los grupos R₃ y R₄, seleccionándose R₃ y R₄ independientemente (es decir R₃ y R₄ pueden ser idénticos o distintos) de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo o heteroarilo, bajo unas condiciones neutras o básicas. En la etapa (h) se realiza la hidrólisis ácida o básica del grupo amino de la posición 4 del anillo de la pteridina y se produce el correspondiente derivado 4-oxopteridina. En la etapa (i), el grupo hidroxilo de la forma tautomérica de este último se activa por desplazamiento nucleófilo, por ejemplo, preparando el derivado 4-[(1,2,4)-triazolil]pteridina. Por último, en una primera parte de la etapa (j) se realiza un desplazamiento nucleófilo mezclando dicho derivado 4-triazolil pteridina con un nucleófilo que presenta la fórmula general R₁XH, tal como por ejemplo un grupo amina primaria o secundaria, alcoxi C₁₋₇, ariloxi, cicloalcoxi C₃₋₁₀, heteroariloxi, mercaptoalquilo C₁₋₇, mercaptoarilo, mercaptocicloalquilo C₃₋₁₀ o mercaptoheteroarilo produciendo de este modo los derivados finales de la pteridina que se pretendían.

La figura 3 representa un esquema para la preparación de derivados de la pteridina 2,4,6- ó 2,4,7-trisustituidos (referencia) o 2,4,6,7-tetrasustituidos (referencia) con diversos sustituyentes en el anillo de la pteridina, partiendo de

la 2-tiometil-5-nitroso-4,6-diaminopirimidina obtenida tras la etapa (b) del esquema representado en la figura 2. La reducción del grupo nitroso se consigue en la etapa (a) tanto catalíticamente (Pt/H₂) en presencia de un disolvente prótico como químicamente utilizando ditionito sódico o sulfuro amónico en presencia de agua. A continuación, en la etapa (b), se condensa la 2-tiometil-4,5,6-triamino-4,6-diaminopirimidina, bajo unas condiciones ácidas en presencia de un disolvente tal como el metanol, con una α -cetoaloxima que presenta el grupo R₃, pudiendo ser el grupo R₃, entre otros, un grupo alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo o heteroarilo, produciendo de este modo con selección de región un derivado de la pteridina 2-tiometil-4-amino-6-R₃-sustituido. Alternativamente, el correspondiente derivado de la pteridina 2-tiometil-4-amino-7-R₄-sustituido se obtiene en la etapa (c) haciendo reaccionar la 2-tiometil-4,5,6-triamino-pirimidina con un glioxal monosustituido que presenta un grupo R₄, pudiendo ser R₄, entre otros, un grupo alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo o heteroarilo. Alternativamente, la correspondiente pteridina 2-tiometil-4-amino-6-R₃-7-R₄-sustituido se obtiene en la etapa (d) haciendo reaccionar la 2-tiometil-4,5,6-triaminopirimidina con un glioxal disustituido que presente los grupos R₃ y R₄, seleccionándose R₃ y R₄ independientemente (es decir R₃ y R₄ pueden ser idénticos o distintos) de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo o heteroarilo, bajo unas condiciones neutras o básicas. En la etapa (e) se realiza la oxidación del grupo metilto de la posición 2 en la correspondiente sulfona utilizando agentes oxidantes tales como el ácido cloroperoxisbenzoico en cloroformo o peróxido de hidrógeno en ácido acético. El grupo metilsulfonilo se intercambia fácilmente en la etapa (f) mediante la reacción con un nucleófilo, tal como por ejemplo un grupo amina primaria o secundaria, alcoxi C₁₋₇, ariloxi, cicloalcoxi C₃₋₁₀, heteroariloxi, mercaptoalquilo C₁₋₇, mercaptoarilo, mercaptocicloalquilo C₃₋₁₀ o mercaptoheteroarilo. En la etapa (g) se realiza la hidrólisis ácida o básica del grupo amino de la posición 4 del anillo de la pteridina y se produce el correspondiente derivado 4-oxopteridina. En la etapa (h), el grupo hidroxilo de la forma tautomérica de este último se activa por desplazamiento nucleófilo, por ejemplo, preparando el derivado 4-[(1,2,4)-triazolil]pteridina. En la última etapa (i) se realiza un desplazamiento nucleófilo mezclando dicho derivado 4-triazolilpteridina con un nucleófilo que presenta la fórmula general R₁XH, tal como por ejemplo un grupo amina primaria o secundaria, alcoxi C₁₋₇, ariloxi, cicloalcoxi C₃₋₁₀, heteroariloxi, mercaptoalquilo C₁₋₇, mercaptoarilo, mercaptocicloalquilo C₃₋₁₀ o mercaptoheteroarilo.

La figura 4 representa un esquema para la síntesis de derivados asimétricos de la pteridina 2,4,6-trisustituidos y 2,4,7-trisustituidos (referencia) así como 2,4,6,7-tetrasustituidos (referencia) con diversos sustituyentes R₁, R₂, R₃ y/o R₄ en las posiciones 2, 4, 6 y/o 7 del anillo de la pteridina, respectivamente. En la etapa (a) se condensa una 2-R₂-sustituido-4,5,6-triamino-pirimidina con una α -cetoaloxima que presenta el grupo R₃, pudiendo seleccionarse R₃, entre otros, de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo o heteroarilo, en un disolvente prótico tal como el metanol bajo condiciones ácidas produciendo con selección de región una 4-amino pteridina que presenta un sustituyente R₂ en la posición 2 y un sustituyente R₃ en la posición 6 del anillo de la pteridina. Alternativamente, un derivado de la pteridina 2-R₂-sustituido-4-amino-7-R₄-sustituido se puede obtener en la etapa (b) haciendo reaccionar la 2-R₂-sustituido-4, 5, 6-triamino-pirimidina con un glioxal monosustituido que presenta un grupo R₄, pudiendo ser R₄, entre otros, un grupo alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo o heteroarilo, bajo unas condiciones neutras o básicas. Alternativamente, se puede obtener un derivado de la pteridina 2-R₂-sustituido-4-amino-6,7-disustituido en la etapa (c) haciendo reaccionar la 2-R₂-sustituido-4, 5, 6-triaminopirimidina con un glioxal disustituido que presente los grupos R₃ y R₄, seleccionándose R₃ y R₄ independientemente (es decir R₃ y R₄ pueden ser idénticos o distintos) de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo o heteroarilo, bajo unas condiciones neutras o básicas. En la etapa (d) se realiza la hidrólisis ácida o básica del grupo amino de la posición 4 del anillo de la pteridina y se produce el correspondiente derivado 4-oxopteridina. En la etapa (e), el grupo hidroxilo de la forma tautomérica de este último se activa por desplazamiento nucleófilo, por ejemplo, preparando el derivado 4-[(1,2,4)-triazolil]pteridina. En la última etapa (f) se hace reaccionar dicho derivado 4-triazolil pteridina con un nucleófilo que presenta la fórmula general R₁XH, tal como por ejemplo un grupo amina primaria o secundaria, alcoxi C₁₋₇, ariloxi, cicloalcoxi C₃₋₁₀, heteroariloxi, mercaptoalquilo C₁₋₇, mercaptoarilo, mercaptocicloalquilo C₃₋₁₀ o mercaptoheteroarilo.

La figura 5 representa un esquema para la síntesis de derivados simétricos de la pteridina 2,4,6-trisustituidos y 2,4,7-trisustituidos (referencia) así como 2,4,6,7-tetrasustituidos (referencia) con diversos sustituyentes R₁, R₂, R₃ y/o R₄ en las posiciones 2, 4, 6 y/o 7 del anillo de la pteridina. En la etapa (a) se incorpora un grupo nitroso en la posición 5 del anillo de la pirimidina de una 2-R₂-sustituido-4-oxo-6-aminopirimidina utilizando nitrito sódico bajo unas condiciones ácidas acuosas. La reducción del grupo nitroso de la etapa (b) se alcanza tanto catalíticamente (Pt/H₂) en presencia de un disolvente prótico como químicamente utilizando ditionito sódico o sulfuro amónico en agua. A continuación, en la siguiente etapa (c), se condensa la 2-R₂-sustituido-4-oxo-5,6-diamino-pirimidina resultante con una α -cetoaloxima que presenta el grupo R₃, pudiendo ser el grupo R₃, entre otros, un grupo alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo o heteroarilo, en un disolvente prótico tal como el metanol bajo unas condiciones ácidas produciendo con selección de región una 4-oxopteridina que presenta un sustituyente R₂ en la posición 2 y un sustituyente R₃ en la posición 6 del anillo de la pteridina. Alternativamente, un derivado de la pteridina 2-R₂-sustituido-4-oxo-7-R₄-sustituido se puede obtener en la etapa (d) haciendo reaccionar la 2-R₂-sustituido-4-oxo-5,6-diaminopirimidina con un glioxal monosustituido que presenta un grupo Ro pudiendo ser Ro entre otros, un grupo alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo o heteroarilo, bajo unas condiciones neutras o básicas. Alternativamente, se puede obtener un derivado de la pteridina 2-R₂-sustituido-4-oxo-6,7-disustituido en la etapa (e) haciendo reaccionar la 2-R₂-sustituido-4-oxo-5,6-diamino-pirimidina con un glioxal disustituido que presente los grupos R₃ y R₄, seleccionándose R₃ y R₄ independientemente (es decir R₃ y R₄ pueden ser idénticos o distintos) de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo o heteroarilo, bajo unas condiciones neutras o básicas. Se produce la activación del sustituyente hidroxilo (tautomérico) de la posición 4 del anillo de la pteridina produciéndose la reacción de desplazamiento nucleófilo en la etapa (f) preparando el derivado correspondiente 4-[(1,2,4)-triazolil]pteridina, por ejemplo, utilizando POC13 o 4-

clorofenilfosforicloridato y 1,2,4-triazol en la piridina como disolvente. Cuando R₂ es un grupo amino, puede resultar necesaria además la protección de R₂ antes de realizar dicha reacción. El grupo amino se puede proteger por ejemplo en un grupo acetilo, que se puede hidrolizar de nuevo al grupo amino en la etapa siguiente. Se realiza la sustitución nucleófila en la etapa siguiente (g) mezclando el derivado triazolil pteridina con un nucleófilo R₁XH, (tal como por ejemplo un grupo amina primaria o secundaria, alcoxi C₁₋₇, ariloxi, cicloalcoxi C₃₋₁₀, heteroariloxi, mercaptoalquilo C₁₋₇, mercaptoarilo, mercaptocicloalquilo C₃₋₁₀ o mercaptoheteroarilo) a temperatura ambiente en un disolvente aprótico polar tal como el 1,4-dioxano.

La figura 6 representa un esquema para la preparación de derivados de la pteridina 2,4,6-trisustituidos en los que el sustituyente de la posición 6 del anillo de la pteridina es un grupo fenilo sustituido por un grupo funcional que comprende nitrógeno. En la etapa (a), el cloro de la posición 4 del anillo de la pirimidina se desplaza mediante un nucleófilo apropiado, que presenta la fórmula general R₁XH (tal como por un grupo amina primaria o secundaria, alcoxi C₁₋₇, ariloxi, cicloalcoxi C₃₋₁₀, heteroariloxi, mercaptoalquilo C₁₋₇, mercaptoarilo, mercaptocicloalquilo C₃₋₁₀ o mercaptoheteroarilo). Se consigue la introducción del grupo nitroso en la posición 5 del anillo de la pirimidina mediante el tratamiento con nitrito sódico bajo unas condiciones ácidas acuosas. Se consigue la reducción del grupo nitroso en la etapa (c) tanto catalíticamente (Pt/H₂) en presencia de un disolvente prótico como químicamente utilizando ditionito sódico o sulfuro amónico en agua. En la etapa (d), se condensa el análogo 2-R₂-4-XR₁-sustituido-5,6-triamino-pirimidina con acetamidofenilglioalmonoxima en un disolvente prótico tal como el metanol bajo condiciones ácidas para producir un análogo de la pteridina con selección de región que presenta un grupo acetamidofenilo en la posición 6 del anillo de la pteridina. La desprotección ácida del grupo acetilo permite la formación del grupo amino libre. Dicho grupo amino se puede transformar en amidas (mediante la reacción con ácidos carboxílicos o cloruros ácidos) o en sulfamidas (mediante la reacción con sulfonilcloruros) reaccionando en un disolvente aprótico polar (por ejemplo piridina, dimetilformamida o diclorometano) y opcionalmente también en presencia de una base (por ejemplo trietilamina).

La figura 7 representa un esquema para la preparación de derivados de la pteridina 2,4,6-trisustituidos en los que el sustituyente de la posición 6 del anillo de la pteridina es un grupo fenilo sustituido por un grupo funcional que comprende oxígeno. En la etapa (a), una 2-R₂-4-XR₁-sustituido-5,6-triaminopirimidina, que se puede obtener por ejemplo tras la etapa (c) descrita en la figura 6, se condensa con una hidroxifenil-glioalmonoxima en un disolvente prótico tal como el metanol bajo unas condiciones ácidas para producir un análogo de la pteridina con selección de región que presenta un grupo hidroxifenilo en la posición 6 del anillo de la pteridina. Se puede alquilar el grupo hidroxilo libre en un disolvente aprótico polar (por ejemplo dimetilformamida) utilizando una base (tal como carbonato potásico, carbonato de cesio o hidruro sódico) y un alquilhaluro o arilalquilhaluro apropiado.

Cuando sea el caso, y en función de los sustituyentes específicos presentes, los nuevos derivados de la pteridina se pueden encontrar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Ésta última comprende cualquier sal de adición atóxica terapéuticamente activa que los compuestos pueden formar con un agente formador de sales. Dichas sales de adición se pueden obtener convenientemente tratando los derivados de la pteridina de la presente invención con un ácido o una base apropiados formadores de sales. Por ejemplo, los derivados de la pteridina con propiedades básicas se pueden convertir en la correspondiente forma salina de adición ácida atóxica terapéuticamente activa tratando la forma básica con una cantidad adecuada de un ácido apropiado siguiendo procedimientos convencionales. Los ejemplos de dichos ácidos apropiados formadores de sales comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos que permiten formar sales tales como los hidroháluros (por ejemplo hidrocloreuro y hidrobromuro), sulfato, nitrato, fosfato, difosfato, carbonato, bicarbonato; y ácidos orgánicos monocarboxílicos o dicarboxílicos que permiten formar sales tales como, por ejemplo, acetato, propanoato, hidroxiacetato, 2-hidroxiopropanoato, 2-oxopropanoato, lactato, piruvato, oxalato, malonato, succinato, maleato, fumarato, malato, tartrato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzoato, 2-hidroxibenzoato, 4-amino-2-hidroxibenzoato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, salicilato, p-aminosalicilato, pamoato, bitartrato, camforsulfonato, edetato, 1,2-etanodisulfonato, fumarato, glucoheptonato, gluconato, glutamato, hexilresorcinato, hidroxinaftoato, hidroxietanosulfonato, mandelato, metilsulfato, pantotenato, estearato, así como sales derivadas de los ácidos etanodioico, propanodioico, butanodioico, (Z)-2-butenodioico, (E)-2-butenodioico, 2-hidroxibutanodioico, 2,3-dihidroxibutanodioico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico y ciclohexanosulfámico.

Los derivados de la pteridina que presentan propiedades ácidas se pueden convertir de un modo similar en la correspondiente forma salina de adición básica atóxica terapéuticamente activa. Los ejemplos de bases apropiadas formadoras de sales comprenden, por ejemplo, bases inorgánicas del tipo hidróxidos metálicos tales como los metales alcalinos y alcalinotérreos como el calcio, el litio, el magnesio, el potasio y el sodio, o el cinc, produciendo la correspondiente sal metálica; bases orgánicas tales como amoníaco, alquilaminas, benzatine, hidrabamina, arginina, lisina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína.

Las condiciones de reacción para tratar los derivados de la pteridina de la presente invención con un ácido o una base apropiados formadores de sales resultan similares a las condiciones estándar que implican al mismo ácido o base pero distintos compuestos orgánicos con propiedades básicas o ácidas, respectivamente. Preferentemente, se diseñará la sal farmacéuticamente aceptable tomando en consideración su utilización en una composición farmacéutica o en la síntesis de un medicamento para tratar enfermedades específicas, es decir, el ácido o base formadores de sales se seleccionarán de tal modo que proporcionen una mayor hidrosolubilidad, una menor toxicidad, una mayor estabilidad y/o una menor velocidad de disolución al derivado de la pteridina de la presente invención.

ES 2 295 897 T3

La presente invención proporciona además la utilización de un derivado de la pteridina según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para sintetizar un medicamento para la prevención o el tratamiento de un proceso patológico tal como se define en la reivindicación 6.

5 Los procesos patológicos y trastornos afectados por dicha utilización se detallarán posteriormente.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende:

- 10 (a) una o más pteridinas, y
(b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una tercera forma de realización, la presente invención proporciona combinaciones, preferentemente combinaciones sinérgicas, de uno o más derivados de la pteridina con uno o más fármacos biológicamente activos que se seleccionan de entre el grupo de los fármacos inmunodepresores y/o los fármacos reguladores de la respuesta inmunitaria, antihistamínicos e inhibidores de los alérgenos (fármacos antialérgicos). Tal como resulta habitual en la especialidad, el análisis de un efecto sinérgico de una combinación de fármacos se puede realizar analizando la determinación cuantitativa de las interacciones entre fármacos individuales, utilizando el principio de la mediana del efecto descrito por Chou *et al. en Adv. Enzyme Reg.* (1984) 22: 27. De un modo resumido, dicho principio afirma que las interacciones (sinergia, aditividad, antagonismo) entre dos fármacos se puede determinar cuantitativamente utilizando el índice de combinación (al que de ahora en adelante se hará referencia como CI) definido por la siguiente ecuación:

$$25 \quad CI_x = \frac{ED_x^{1c}}{ED_x^{1a}} + \frac{ED_x^{2c}}{ED_x^{2a}}$$

30 en la que ED_x es la dosis del primero o segundo fármaco respectivamente utilizados por separado (1a, 2a), o en combinación con el segundo o primer fármaco respectivamente (1c, 2c), que se necesita para obtener un efecto determinado. Dichos primer y segundo fármacos presentan un efecto sinérgico, aditivo o antagonista en función de si $CI < 1$, $CI = 1$ o $CI > 1$ respectivamente. Tal como se describirá con más detalle posteriormente, dicho principio se puede aplicar a un cierto número de efectos pretendidos tales como la actividad contra los rechazos en los trasplantes, una actividad contra la inmunodepresión o la regulación de la actividad inmunitaria, o una actividad contra las alergias.

Por ejemplo, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o preparación combinada que presenta efectos sinérgicos contra la inmunodepresión o la regulación de la respuesta inmunitaria y que comprenden:

- 40 (a) uno o más fármacos inmunodepresores y/o de regulación de la respuesta inmunitaria, y
(b) por lo menos un derivado de la pteridina según la reivindicación 1, y
(c) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos o vehículos farmacéuticamente aceptables, para utilizar simultáneamente, por separado o secuencialmente en el tratamiento o prevención de la espondiloartritis anquilosante o el síndrome de Sjögren.

Los fármacos inmunodepresores apropiados para incorporarlos a composiciones sinérgicas o preparaciones combinadas de la presente invención pertenecen a una clase terapéutica muy conocida. Se seleccionan preferentemente de entre el grupo que consiste en la ciclosporina A, xantinas sustituidas (por ejemplo metilxantinas tales como la pentoxifilina), el daltrobán, el sirolimús, el tacrolimús, la rapamicina (y derivados de la misma tal como se define posteriormente), leflunomida (o su metabolito activo principal A771726, o análogos del mismo denominados malononitridamidas), el ácido micofenólico y sales del mismo (comprendiendo la sal sódica comercializada con la denominación comercial de Mofetil[®]), esteroides corticoadrenales, la azatioprina, el brequinar, el gusperimús, la 6-mercaptopurina, la mizoribina, la cloroquina, la hidroxiclороquina y anticuerpos monoclonales con propiedades inmunodepresoras (por ejemplo el etanercept, el infliximab o el kineret). Los esteroides corticoadrenales con el significado de la presente invención comprenden principalmente glucocorticoides tales como la ciprocinonida, la desoxicorticosterona, la fludrocortisona, la flumoxonida, la hidrocortisona, el naflocort, la procinonida, la timobesona, el tipredano, la dexametasona, la metilprednisolona, el metotrexato, la prednisona, la prednisolona, la triamcinolona y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En la presente memoria se hace referencia a los derivados de la rapamicina como derivados O-alkilados, particularmente las 9-desoxorrapamicinas, las 26-dihidrorrapamicinas, las rapamicinas 40-O-sustituidas y las rapamicinas 28,40-O,O-disustituidas (tal como se describe en la patente US n.º 5.665.772) tales como la 40-O-(2-hidroxi) etil rapamicina (conocida también como SDZ-RAD), la rapamicina pegilada (tal como se describe en la patente US n.º 5.780.462), éteres de la 7-desmetilrapamicina (tal como se describe en la patente US n.º 6.440.991) y ésteres del macrogol y de la SDZ-RAD (tal como se describe en la patente US n.º 6.331.547).

Los fármacos reguladores de la respuesta inmunitaria que se pueden incorporar a las composiciones farmacéuticas o preparaciones combinadas de regulación de la respuesta inmunitaria de la presente invención se seleccionan

ES 2 295 897 T3

preferentemente de entre el grupo que consiste en el acemanán, la amiprilosa, la bucilamina, el ditiocarbo sódico, el imiquimod, la inosina Pranobex, el interferón- β , el interferón- γ , el lentinano, el levamisol, la lisofilina, el pidotimod, la romurtida, la platonina, el procodazol, el propagermanio, la timomodulina, la timopentina y el ubenimex.

5 La actividad sinérgica de las composiciones farmacéuticas o preparaciones combinadas de la presente invención contra la inmunodepresión o la regulación de la respuesta inmunitaria se puede determinar fácilmente mediante uno o más ensayos de activación linfocítica. Habitualmente la activación se determina mediante la multiplicación de los linfocitos. La inhibición de la multiplicación, por lo tanto, significa siempre inmunodepresión bajo las condiciones experimentales aplicadas. Existen distintos estímulos de activación linfocítica, particularmente:

- 10 a) el cultivo conjunto de linfocitos de distintas especies (reacción linfocítica mixta, a la que de ahora en adelante se hará referencia como MLR) en el denominado ensayo de un cultivo linfocítico mixto; los linfocitos que expresan distintos antígenos secundarios y principales del tipo HLA-DR (= aloantígenos) se activan entre sí de un modo no específico;
- 15 b) un ensayo con CD3 en que se produce la activación de los linfocitos T mediante un anticuerpo añadido de un modo exógeno (OKT3). Dicho anticuerpo reacciona contra la molécula CD3 que se encuentra en la membrana de los linfocitos y que presenta una función coestimulante. La interacción entre el OKT3 y la CD3 provoca la activación de los linfocitos T que prosigue mediante el sistema Ca^{2+} /calmodulina/calcineurina y que se puede inhibir por ejemplo con la ciclosporina A (a la que de ahora en adelante se hará referencia como CyA);
- 20 c) un ensayo con CD28 en el que la activación específica de los linfocitos T se realiza mediante un anticuerpo añadido de modo exógeno contra una molécula CD28 que se encuentra también en la membrana de los linfocitos y que produce fuertes señales coestimulantes. Dicha activación es independiente del Ca^{2+} y por lo tanto no se puede inhibir con CyA.

25 La determinación de la actividad inmunodepresora o de regulación de la respuesta inmunitaria por parte de los derivados de la pteridina de la presente invención, así como las combinaciones sinérgicas que comprenden los mismos, se basa preferentemente en la determinación de uno o más, preferentemente por lo menos tres ensayos *in vitro* de activación linfocítica, más preferentemente comprendiendo por lo menos uno de entre el ensayo con MLR, el ensayo con CD3 y el ensayo con CD28 mencionados anteriormente. Preferentemente los ensayos *in vitro* de activación linfocítica utilizados comprenden dos ensayos para dos grupos distintos de diferenciación que pertenecen preferentemente al mismo tipo general de dichos grupos y más preferentemente pertenecen a las proteínas transmembrana de tipo I. Opcionalmente, la determinación de la actividad inmunodepresora o de ajuste de la respuesta inmunitaria se realiza basándose en otros ensayos *in vitro* de activación linfocítica, por ejemplo realizando un ensayo con TNF- α o un ensayo con IL-1 o un ensayo con IL-6 o un ensayo con IL-10 o un ensayo con IL-12 o un ensayo para un grupo de diferenciación a otro tipo general tal de dichos grupos y que pertenece más preferentemente al tipo II de proteínas transmembrana tales como CD69, CD 71 o CD1 34.

40 El efecto sinérgico se puede analizar mediante el método de análisis de la mediana del efecto descrito anteriormente en la presente memoria. Dichos análisis pueden, por ejemplo, según la práctica habitual en la especialidad, implicar la utilización de un equipo, tal como un citómetro de flujo, que puede separar y clasificar un cierto número de subcategorías celulares al final del análisis, antes de que dichos grupos se continúen analizando.

45 La composición farmacéutica o preparación combinada con actividad sinérgica contra la inmunodepresión o la regulación de la respuesta inmunitaria según la presente invención puede comprender el derivado de la pteridina en un amplio intervalo de contenido en función de la utilización prevista y el efecto esperado de la preparación. En líneas generales, el contenido de derivado de la pteridina en la preparación combinada se encuentra comprendido entre el 0,1 y el 99,9% en peso, preferentemente entre el 1 y el 99% en peso, más preferentemente entre el 5 y el 95% en peso.

50 Las composiciones farmacéuticas o preparaciones combinadas según la presente invención se pueden administrar por vía oral o de cualquier otro modo adecuado. Se prefiere la administración oral y la preparación puede presentar la forma de comprimido, dispersión acuosa, polvo o gránulos dispersables, emulsión, cápsula dura o blanda, jarabe, elixir o gel. Las dosis se pueden preparar utilizando cualquier métodos conocido en la técnica para fabricar dichas composiciones farmacéuticas y pueden comprender como aditivos edulcorantes, aromatizantes, colorantes, conservantes y similares. Los vehículos o excipientes se detallarán a continuación y pueden comprender, entre otros, el carbonato cálcico, el carbonato sódico, la lactosa, el fosfato cálcico o el fosfato sódico; agentes de granulación o disgregantes, aglutinantes y similares. La composición farmacéutica o preparación combinada de la presente invención se puede introducir en una cápsula de gelatina mezclada con cualquier diluyente sólido inerte o excipiente, o presentar la forma de una cápsula de gelatina blanda, en la que se mezcla el ingrediente con agua o medio de aceite. Las dispersiones acuosas pueden comprender la composición o preparación combinada biológicamente activa en combinación con un agente dispersante o un agente humectante. Las dispersiones de aceite pueden comprender agentes dispersantes tales como un aceite vegetal. También se puede utilizar la administración rectal, por ejemplo en forma de supositorios o geles. También se pueden utilizar las inyecciones (por ejemplo intramusculares o intraperitoneales) como modo de administración, por ejemplo, en forma de disoluciones o dispersiones inyectables, en función del trastorno a tratar y del estado del paciente.

Los trastornos autoinmunitarios a prevenir o tratar mediante las composiciones farmacéuticas o preparaciones combinadas de la presente invención se seleccionan de entre las enfermedades autoinmunitarias multiorgánicas, la espondiloartritis anquilosante y el síndrome de Sjögren.

5 Los trastornos alérgicos a prevenir o tratar mediante las composiciones farmacéuticas de la presente invención se seleccionan de entre las formas graves, tales como el asma, caracterizada por la inflamación de las vías respiratorias y broncoespasmos. Sin pretender limitarse a la teoría, el efecto antialérgico de los compuestos de la presente invención puede estar relacionado con la supresión de determinadas vías de activación de los linfocitos B, que puede provocar la supresión de la liberación de la IgE. Puede estar relacionado también con sus propiedades inhibitoras de determinadas
10 citocinas Th2, tales como la IL-5, la IL-13 o la IL-10, que participan en el asma.

El término “vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier material o sustancia con el que se puede formular el principio activo, es decir, el derivado de la pteridina, y opcionalmente el fármaco inmunodepresor o de regulación de la respuesta inmunitaria, se puede formular
15 a fin de facilitar su aplicación o difusión hasta el lugar a tratar, por ejemplo disolviendo, dispersando o difundiendo dicha composición, y/o para facilitar su almacenamiento, transporte o manipulación sin disminuir su efectividad. El excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser un sólido o un líquido o un gas que se ha comprimido para formar un líquido, es decir, las composiciones de la presente invención se pueden utilizar adecuadamente como concentrados, emulsiones, disoluciones, granulados, polvos, sustancias atomizadas, aerosoles, miniesferas o sustancias pulverizadas.
20

Los excipientes farmacéuticos adecuados para utilizar en dichas composiciones farmacéuticas y su formulación resultan muy conocidas para los expertos en la materia. No existe una restricción particular para su selección en la presente invención aunque, debido a la hidrosolubilidad habitualmente baja o muy baja de los derivados de la pteridina de la presente invención, se prestará especial atención a la selección de combinaciones adecuadas de excipientes que
25 puedan contribuir a formular apropiadamente los mismos considerando el perfil de liberación en el período esperado. Los excipientes farmacéuticos adecuados comprenden aditivos tales como humectantes, dispersantes, pegatinas, adhesivos, emulsionantes o agentes tensoactivos, espesantes, agentes formadores de complejos, gelificantes, disolventes, revestimientos, agentes antibióticos o antimicóticos (por ejemplo fenol, ácido sórbico, clorobutanol), agentes isotónicos (tales como glúcidos o cloruro sódico) y similares, siempre que los mismos resulten coherentes con la práctica farmacéutica, es decir, excipientes y aditivos que no provoquen daños permanentes a los mamíferos. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar de cualquier modo conocido, por ejemplo mediante la
30 mezcla homogénea, la disolución, la deshidratación por aspersion, el revestimiento y/o la trituración de los principios activos, en un procedimiento de una etapa o de múltiples etapas, con el excipiente seleccionado y, cuando resulta apropiado, los otros aditivos tales como agentes tensoactivos se pueden preparar también por micronización, por ejemplo a fin de obtener los mismos en forma de microsferas que presentan habitualmente un diámetro de aproximadamente 1 a 10 μm , es decir, para la fabricación de microcápsulas para una liberación controlada o sostenida del/de los principio(s) biológicamente activo(s).
35

Los agentes tensoactivos adecuados para utilizar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son materiales no iónicos, catiónicos y/o aniónicos que presentan unas buenas propiedades emulsionantes, dispersantes y/o humectantes. Los tensoactivos adecuados comprenden tanto detergentes hidrosolubles como agentes tensoactivos sintéticos hidrosolubles. Los detergentes adecuados son sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, sales amónicas sustituidas o sin sustituir de ácidos grasos de cadena larga ($\text{C}_{10}\text{-C}_{22}$), por ejemplo sales sódicas o potásicas del ácido oleico o del estearico, o de mezclas de ácidos grasos naturales que se pueden obtener a partir del aceite de coco o del
45 aceite de sebo. Los tensoactivos sintéticos comprenden las sales sódicas o cálcicas de ácidos poliacrílicos; sulfonatos y sulfatos grasos, derivados sulfonados del bencimidazol y alquilarilsulfonatos. Los sulfonatos o sulfatos grasos se utilizan habitualmente en forma de sales metálicas alcalinas o alcalinotérreas, sales amónicas sin sustituir o sales amónicas sustituidas con un radical alquilo o acilo que presente un número de átomos de carbono comprendido entre 8 y 22, por ejemplo, la sal sádica o cálcica del ácido lignosulfónico o del ácido dodecilsulfónico o una mezcla de sulfatos alcohólicos grasos obtenidos a partir de ácidos grasos naturales, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de ésteres del ácido sulfúrico o sulfúrico (tales como el laurilsulfato sódico) y ácidos sulfónicos de aductos de óxidos grasos de alcohol y etileno. Los derivados adecuados del bencimidazol sulfonado presentan preferentemente un número de átomos
50 de carbono comprendido entre 8 y 22. Los ejemplos de alquilarilsulfonatos son las sales sódicas, cálcicas o alcanolamínicas del ácido dodecilsulfónico o del ácido dibutilnaftalensulfónico o de un producto de condensación del ácido naftalensulfónico y el formaldehído. Resultan apropiados también los fosfatos correspondientes, por ejemplo sales de ésteres ácidos fosfóricos y un aducto de p-nonilfenol con óxido de etileno y/o propileno, o fosfolípidos. Los fosfolípidos adecuados para dicho propósito son los naturales (obtenidos a partir de células animales o vegetales) o los fosfolípidos sintéticos del tipo de la cefalina o de la lecitina tales como por ejemplo la fosfatidiletanolamina, la fosfatidilserina, la fosfatidilglicerina, la lisolecitina, la cardiolipina, la dioctanilfosfatidilcolina, la dipalmitoilfosfatidilcolina
60 y sus mezclas.

Los tensoactivos no iónicos adecuados comprenden los derivados polietoxilados y polipropoxilados de alquilfenoles, alcoholes grasos, aminas alifáticas o amidas que comprenden por lo menos 12 átomos de carbono en la molécula, alquilarensulfonatos y dialquisulfonosuccinatos, tales como derivados poliglicol éter de alcoholes alifáticos y cicloalifáticos, ácidos grasos saturados e insaturados y alquilfenoles, comprendiendo preferentemente dichos derivados un número de grupos glicol éter comprendido entre 3 y 10 y un número de átomos de carbono comprendido entre 8 y 20 en la parte hidrocarbúrica (alifática) y un número de átomos de carbono comprendido entre 6 y 18 en la parte alquilo del alquilfenol. Otros tensoactivos no iónicos adecuados son los aductos hidrosolubles del óxido de polietileno con

ES 2 295 897 T3

5 el polipropilenglicol, el etilendiaminopolipropilenglicol que presenta un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 10 en la cadena alquilo, cuyos aductos comprenden un número de grupos etilenglicol éter comprendido entre 20 y 250 y un número de grupos propilenglicol éter comprendido entre 10 y 100. Dichos compuestos comprenden habitualmente de 1 a 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol. Los ejemplos representativos de tensoactivos no iónicos son el nonilfenolpolietoxietanol, los éteres poliglicólicos de aceite de ricino, los aductos de óxido polipropileno y de polietileno, el tributil-fenoxipolietoxietanol, el macrogol polietilenglicol y el octilfenoxipolietoxietanol. Los ésteres de ácidos grasos del polietilensorbitán (tales como el trioleato de polioxietilensorbitán), la glicerina, el sorbitán, la sacarosa y la pentaeritrita son también tensoactivos no iónicos adecuados.

10 Los tensoactivos catiónicos adecuados comprenden las sales amónicas cuaternarias, preferentemente haluros, que presentan 4 radicales de hidrocarburos opcionalmente sustituidos con grupos halo, fenilo, fenilo sustituido o hidroxilo; por ejemplo sales amónicas cuaternarias que comprenden como sustituyente del N por lo menos un radical alquilo C₈-C₂₂ (por ejemplo cetilo, laurilo, palmitilo, miristilo, oleílo y similares) y, como otros sustituyentes, radicales alquilo de cadena corta sin sustituir o halogenados, bencilo y/o hidroxialquilo de cadena corta.

15 Una descripción más detallada de los agentes tensoactivos adecuados para dicho propósito se puede encontrar por ejemplo en *McCutcheon's Detergents y Emulsifiers Annual* (MC Publishing Crop., Ridgewood, New Jersey, 1981), "Tensid-Taschenbuch", 2ª ed. (Hanser Verlag, Viena, 1981) y *Enciclopedia of Surfactants* (Chemical Publishing Co., Nueva York, 1981).

20 Se pueden incorporar a las composiciones farmacéuticas y preparaciones combinadas de la presente invención agentes formadores de estructuras, espesantes o gelificantes. Los tipos adecuados de dichos agentes comprenden particularmente el ácido silícico muy dispersado, tal como el producto disponible comercialmente con el nombre comercial de Aerosil; bentonitas; sales amónicas tetraalquílicas de montmorillonitas (por ejemplo, productos disponibles comercialmente con el nombre comercial de Bentone), en las que cada grupo alquilo puede presentar un número de átomos de carbono comprendido entre 1 y 20; alcohol cetosteárico y productos modificados del aceite de ricino (por ejemplo el producto disponible comercialmente con el nombre comercial de Antissettle).

30 Los gelificantes que se pueden incorporar a las composiciones farmacéuticas y preparaciones combinadas de la presente invención comprenden derivados de la celulosa tales como la carmelosa (carboximetilcelulosa), el acetato de celulosa y similares; gomas naturales tales como la goma arábiga, la goma de xantana, la goma de tragacanto, la goma de guar y similares; gelatina; dióxido de silicio; polímeros sintéticos tales como los carbómeros y mezclas de los mismos. La gelatina y las celulosas modificadas representan la clase preferida de gelificantes.

35 Otros excipientes opcionales que se pueden incorporar a las composiciones farmacéuticas y preparaciones combinadas de la presente invención comprenden aditivos tales como el óxido magnésico; azocolorantes; pigmentos orgánicos e inorgánicos tales como el dióxido de titanio; absorbentes de ultravioletas; estabilizantes; agentes desodorantes; potenciadores de la viscosidad; antioxidantes tales como, por ejemplo, el palmitato de ascorbilo, el bisulfito sódico, el metabisulfito sódico y mezclas de los mismos; conservantes tales como, por ejemplo, el sorbato potásico, el benzoato sódico, el ácido sórbico, el galato de propilo, el alcohol bencilico, el metilparabén, el propilparabén y similares; agentes complejantes tales como el ácido edético (ácido tetraacético de etileno-diamina; aromatizantes tales como la vainillina natural; amortiguadores del pH tales como el ácido cítrico y el ácido acético; cargas o materiales no digeribles tales como silicatos, tierras de diatomeas, óxido magnésico u óxido de aluminio; agentes de densificación tales como las sales magnésicas; y mezclas de las mismas.

45 Los ingredientes adicionales se pueden incorporar a fin de controlar la duración de la acción del principio biológicamente activo de las composiciones de la presente invención. Se puede conseguir controlar de este modo la liberación de las composiciones seleccionando los excipientes poliméricos apropiados tales como por ejemplo poliésteres, poliaminoácidos, povidona (polivinilpirrolidona), copolímeros de etileno-acetato de vinilo, metilcelulosa, carmelosa (carboximetilcelulosa), sulfato de protamina. La velocidad de liberación del fármaco y la duración de la acción se puede controlar asimismo incorporando el principio activo en partículas, por ejemplo, microcápsulas, de una sustancia polimérica tal como hidrogeles, ácido poliláctico, hidroximetilcelulosa, polimetacrilato de metilo y otros polímeros descritos anteriormente. Dichos métodos comprenden sistemas coloidales de liberación de fármacos tales como liposomas, microsferas, microemulsiones, nanopartículas, nanocápsulas, etc. En función de la vía de administración, la composición farmacéutica o preparación combinada de la presente invención puede requerir asimismo revestimientos protectores.

60 Las formas farmacéuticas adecuadas para utilizar en inyecciones comprenden disoluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles sin preparación previa de los mismos. Los excipientes habituales para dicho propósito comprenden por lo tanto disoluciones amortiguadoras acuosas biocompatibles, etanol, glicerina, propilenglicol, macrogol (polietilenglicol), agentes formadores de complejos tales como ciclodextrinas y similares, y mezclas de los mismos.

65 Debido a que en el caso de las preparaciones combinadas que comprenden el derivado de la pteridina de la presente invención y un fármaco inmunodepresor o de regulación de la respuesta inmunitaria o antihistamínico, ambos ingredientes no expresan necesariamente su efecto terapéutico sinérgico directamente al mismo tiempo en el paciente a tratar, pudiéndose encontrar dicha preparación combinada en forma de un kit o paquete médico que comprende los dos ingredientes por separado pero adyacentes. En este último contexto, cada ingrediente se puede formular por lo

ES 2 295 897 T3

tanto de un modo adecuado para una vía de administración distinta de la del otro ingrediente, por ejemplo, uno de ellos puede presentarse en forma de formulación oral o parenteral mientras que el otro se encuentra en una ampolla para inyección intravenosa o en un aerosol.

5 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención.

Ejemplo 66

Síntesis del dihidrocloruro de la 4,5,6-triamino-2-metilmercaptopirimidina (producto intermedio)

10

A una suspensión de sulfato de 2-metilmercapto-4,5,6-triamino-pirimidina (44,3 mmoles), que se puede preparar y caracterizar por ejemplo tal como se describe en Taylor *et al. en J. Am. Chem. Soc.* (1952) 74: 1644-1647, en agua (135 ml) a 80°C se añadió gota a gota una disolución de cloruro de bario dihidratado (39,8 mmoles) en agua (25 ml). Se agitó la suspensión durante 30 minutos a 80°C. Se enfrió la mezcla de la reacción y se separó el sulfato de bario por filtración sobre celita. Se evaporó el filtrado al vacío y se evaporó conjuntamente con tolueno produciendo el compuesto del título como un polvo amarillo (10,2 g, 94% de rendimiento).

15

Ejemplo 67

20 *Síntesis de la 4-amino-2-metilmercapto-6-(3, 4-dimetoxifenil)pteridina (producto intermedio)*

A una suspensión de dihidrocloruro de 4,5,6-triamino-2-metilmercaptopirimidina (7,42 mmoles, 1,81 g) en metanol (20 ml) se añadió una disolución de 3,4-dimetoxifenilglioxaloxima (5,94 mmoles, 1,24 g) en metanol. Se sometió a reflujo la mezcla de la reacción resultante durante 3 horas. Se neutralizó la mezcla de la reacción con una disolución acuosa concentrada de amoníaco hasta que se alcanzó un pH de 9. Se separó el precipitado resultante por filtración y se siguió purificando mediante cromatografía flash (sílice, utilizando una mezcla de acetato de etilo y hexano en una proporción de 4:6) produciendo el compuesto del título puro como un polvo amarillo que se caracterizó del siguiente modo: MS: m/z (%) 330 ([M+H]⁺, 100), 681 ([2M+Na]⁺, 30); UV (MeOH, nm): 292, 397.

25

30 Ejemplo 68

Síntesis de la 2,4-di(tienil-2-metilamino)-6-(3,4-dimetoxifenil)pteridina

Una disolución del compuesto del ejemplo 67 (100 mg, 0,304 mmoles) en 2-tiofenometilamina (12 ml) se sometió a reflujo durante la noche. Se eliminaron los disolventes al vacío y se purificó el residuo en primer lugar mediante cromatografía flash (sílice, gradiente de 2:98 a 3:97 CH₃OH y CH₂Cl₂) y a continuación mediante TLC preparativa (sílice, EtOAc y hexano 1:1) proporcionando el compuesto del título como un polvo de color amarillo (85 mg, 57% de rendimiento) caracterizado del siguiente modo: MS: m/z (%): 491 ([M+H]⁺, 100); UV (MeOH, nm): 229, 296, 414.

35

40 Ejemplo 69

Síntesis del dihidrocloruro de 2,5,6-triamino-4-morfolino-pirimidina (producto intermedio)

En un matraz de 10 l con 4 bocas provisto de un agitador mecánico, un termómetro y una manta calentadora se puso 2,6-diamino-4-cloropirimidina (870,5 g; 6,0 moles) en agua (3190 ml). Se añadió en una parte de morfolina (1113 g; 12,8 moles) a la suspensión blanca resultante agitada. La temperatura aumentó de 14 a 28°C y se calentó la mezcla hasta 75°C obteniéndose una disolución clara que se sometió a reflujo durante 16 horas. Tras la conversión completa del material inicial (controlado mediante análisis por HPLC) se enfrió la mezcla de la reacción a temperatura ambiente y se añadió en tres partes NaNO₂ (465 g, 6,74 moles). No se observó efecto térmico alguno pero el producto se separó precipitándose de la mezcla. Durante la adición posterior de ácido acético gota a gota (600 g, 9,0 moles) la mezcla se volvió tan espesa que resultó necesaria una agitación más rápida y agua adicional (850 ml) para conseguir una suspensión que pudiera mezclarse. Se determinó un aumento de temperatura de 15 a 28°C. tras agitar durante 2 horas, el análisis mediante HPLC demostró la conversión completa. A continuación se dejó enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente y se transfirió a un matraz de 20 l. A la suspensión acuosa espesa ácida (pH de 4) de color púrpura se añadió agua (3500 ml) y a continuación una disolución acuosa de NaOH (165 g en 825 ml) a fin de neutralizar hasta un pH de 7. Se enfrió la suspensión hasta 10 a 12°C en un baño de agua helada y se añadió Na₂S₂O₄ (4,68 kg, 26,9 moles) en partes de aproximadamente 500 g a intervalos de 5 minutos. Se observó un incremento de temperatura hasta los 30°C. Se dejó la mezcla agitándose durante la noche a temperatura ambiente antes de analizarla (HPLC: 99,3% de conversión). Se filtró la suspensión en un filtro de tela y se lavó la torta húmeda con 2,77 l de agua dejando 1,5 kg de material húmedo que se suspendió en isopropanol (10,2 l) y se añadió gota a gota a la suspensión HCl al 36% y H₂O (1,16 l) aumentando la temperatura de 15 a 30°C. El calentamiento posterior de la suspensión acuosa espesa hasta 40°C proporcionó una disolución casi clara y la cristalización se inició súbitamente presentando un exotermo hasta 50°C. Se enfrió la suspensión hasta la temperatura ambiente antes de filtrar la suspensión con un filtro de tela. Se suspendió de nuevo la torta húmeda en isopropanol (5,0 l), se filtró de nuevo con el filtro de tela y se secó a 40°C al vacío (200 mbar) durante varios días. Según el presente procedimiento se obtuvieron 1,2 kg (rendimiento 54,1%) de dihidrocloruro de 2,5,6-triamino-4-morfolino-pirimidina con una pureza superior al 99,9% y caracterizado del siguiente modo: UV (MeOH, nm): 225, 254.

45

50

55

60

65

ES 2 295 897 T3

Ejemplo 70

Síntesis de la 4-acetamidofenilglioxalmonoxima (producto intermedio)

5 Se suspendieron SeO_2 (34,18 g, 0,308 moles) y 4-acetamidoacetofenona (49,62 g, 0,28 moles) en una mezcla de dioxano (250 ml) y agua (10 ml) y se calentó la disolución hasta 100°C durante 16 horas. La disolución caliente se filtró en un papel de filtro y evaporó el filtrado hasta secarlo. El residuo aceitoso se separó en CHCl_3 (400 ml) y una disolución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (200 ml). Se produce una precipitación en la capa acuosa. Se recogió la fase orgánica y se filtró la fase acuosa en vidrio poroso. El sólido (4-acetamidoglioxaldehído) se lavó con
10 agua y se conservó para la siguiente etapa. Se realizó varias veces la extracción de la capa acuosa con CHCl_3 , se recogieron todas las fracciones y se evaporaron hasta secarlas. Se juntaron el residuo aceitoso y el precipitado y se suspendieron en una mezcla de agua (240 ml) y MeOH (60 ml). A continuación se añadió acetoxima (20,46 g, 0,28 moles) y se ajustó el pH hasta unos valores de 3 a 4 con 1 N HCl. Se calentó la disolución hasta 70°C durante 1 hora, a continuación se enfrió a 0°C y se recogieron los cristales resultantes. Tras lavar con agua fría, a continuación con éter dietílico, secar en un equipo de vacío sobre P_2O_5 se obtuvieron 33,6 g del compuesto pretendido (rendimiento 58%)
15 como unos cristales amarillentos con una pureza del 95%, que se caracterizaron del siguiente modo: MS: m/z (%): 207 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); UV (MeOH, nm): 241, 6, 278, 3.

20 Ejemplo 71

Síntesis de la 3-acetamidofenilglioxalmonoxima (producto intermedio)

25 Se suspendieron SeO_2 (36,62 g, 0,33 moles) y 3-acetamidoacetofenona (53,16 g, 0,30 moles) en una mezcla de dioxano (250 ml) y agua (10 ml) y se calentó la disolución hasta 100°C durante 16 horas. La disolución caliente se filtró en un papel de filtro y evaporó el filtrado hasta secarlo. El residuo aceitoso se suspendió en una mezcla de agua (240 ml) y MeOH (60 ml) y se añadió acetoxima (21,93 g, 0,30 moles) y se ajustó el pH hasta unos valores de 3 a 4 con 6 N HCl. Se calentó la disolución hasta 70°C durante 2 horas, y tras enfriar, el precipitado pardo se filtró y se
30 recristalizó a partir de tolueno para producir 45,0 g del compuesto pretendido (rendimiento 72%) con una pureza del 98%, que se caracterizó del siguiente modo: MS: m/z (%): 207 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); 229 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 80); W (MeOH, nm): 239,2.

Ejemplo 72

Síntesis de la 2-amino-4-morfolino-6-(4-acetanilida)pteridina

35 Se sometió a reflujo el dihidrocloruro de 2,4,5-triamino-6-morfolinopirimidina (14,1 g, 50 mmoles) en MeOH (300 ml) y se añadió el compuesto del ejemplo 70 (11,33 g, 55 mmoles) en NeOH (150 ml). Se sometió la mezcla a reflujo durante 3 horas y tras enfriar, se filtró el precipitado amarillento, se lavó con agua, metanol y éter, se secó a 110°C durante 3 horas para producir 15,7 g del producto pretendido (rendimiento 86%) que, tras la recristalización a partir de DMF y H_2O , se obtuvo con una pureza del 97% y se caracterizó del siguiente modo: MS: m/z (%): 366 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 753 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 15); UV (MeOH, nm): 213, 307, 408.

45 Ejemplo 73

Síntesis de la 2-amino-4-morfolino-6-(3-acetanilida)pteridina

50 Repitiendo el procedimiento del ejemplo 72 pero partiendo del compuesto del ejemplo 71, se obtuvo el derivado de la pteridina del título (16,1 g) con un rendimiento del 88% y una pureza del 97%, y se caracterizó del siguiente modo: MS: m/z (%): 366 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 753 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 80); UV (MeOH, nm): 220, 294, 402.

55 Ejemplo 74

Síntesis de la 2-amino-4-morfolino-6-(4-aminofenil)pteridina

60 Se sometió a reflujo el compuesto en bruto del ejemplo 72 (20 mmoles) en una mezcla de MeOH /HCl 6N - 1/1 (400 ml) durante 2 horas y se enfrió en un baño con hielo. Se filtró el sólido restante y se ajustó el pH a 10 con NaOH (10 N). Se filtró el precipitado naranja, se lavó con agua, etanol y éter y se secó en un equipo de vacío sobre P_2O_5 para producir 4,7 g (rendimiento: 73%) del compuesto pretendido como un sólido de color naranja con una pureza del 98% que se caracterizó del siguiente modo: MS: m/z (%): 324 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); UV (MeOH, nm): 216, 316, 422; ^1H NMR (200 MHz, en DMSO- d_6 , ppm): 3,78 (br s, 4H); 4,33 (br s, 4H); 5,54 (br s, 2H); 6,63 (br s, 2H); 6,67 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,75 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 9,15 (s, 1 H).

ES 2 295 897 T3

Ejemplo 75

Síntesis de la 2-amino-4-morfolino-6-(3-aminofenil)pteridina

5 Repitiendo el procedimiento del ejemplo 74 pero partiendo del compuesto del ejemplo 73, se obtuvo el derivado de la pteridina del título (4,88 g) con un rendimiento del 74% y una pureza del 99,34%, y se caracterizó del siguiente modo: MS: m/z (%): 324 ([M+H]⁺, 100); UV (MeOH, nm): 218, 292, 403.

Ejemplos 76 a 82

10

Reacción de acoplamiento entre una 2-amino-4-morfolino-6-(4-aminofenil)pteridina y un cloruro ácido carboxílico, de sulfonilo © de carbamoilo

15 Se suspendió el compuesto del ejemplo 74 (162 mg, 0,5 mmoles) en dioxano (10 ml) y se añadió trietilamina (84 µl, 0,6 mmoles). A continuación se añadió un cloruro de ácido carboxílico de sulfonilo o de carbamoilo apropiado (0,55 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Tras la evaporación hasta secar, el producto resultante en bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de MeOH (1 a 5%) en diclorometano. Los rendimientos variaron del 50 al 80%. Se prepararon los siguientes derivados de la pteridina utilizando dicho procedimiento:

20

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-benzoilaminofenil)pteridina (ejemplo 76), con una pureza del 98,94%, caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 428 ([M+H]⁺, 100), 877 ([2M+Na]⁺, 40); UV (MeOH, nm): 313, 408;

25

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-fenoxiacetilaminofenil)pteridina (ejemplo 77), con una pureza del 97,18%, caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 458 ([M+H]⁺, 100); UV (MeOH, nm): 305, 407;

30

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-propionilaminofenil)pteridina (ejemplo 78), con una pureza del 98,86%, caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 380 ([M+H]⁺, 100), 781 ([2M+Na]⁺, 20); UV (MeOH, nm): 213, 307, 408;

35

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-ciclohexanoilaminofenil)pteridina (ejemplo 80), con una pureza del 96,91%, caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 434 ([M+H]⁺, 100), 889 ([2M+Na]⁺, 10); UV (MeOH, nm): 308, 408;

40

- 2-amino-4-morfolino-6-[4-(4-clorobenzoi)aminofenil]pteridina (ejemplo 81), con una pureza del 96,48%, caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 462 ([M+H]⁺, 100); UV (MeOH, nm): 313, 9, 407; y

45

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-benciloxiacetilaminofenil)pteridina (ejemplo 82), con una pureza del 98,45%, caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 472 ([M+H]⁺, 100), 942 ([2M+H]⁺, 5), 965 ([2M+Na]⁺, 10); UV (MeOH, nm): 307, 407.

Ejemplos 83 a 97

Reacción de acoplamiento entre una 2-amino-4-morfolino-6-aminofenil pteridina y un cloruro de ácido carboxílico, de sulfonilo o de carbamoilo

50

55 Se suspendió el compuesto del ejemplo 74 o del ejemplo 75 (162 mg, 0,5 mmoles) en piridina (10 ml). A continuación se añadió un cloruro de ácido carboxílico, de sulfonilo o de carbamoilo apropiado (0,55 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Tras la evaporación hasta secar, el producto resultante en bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente de MeOH (1 a 5%) en diclorometano. Los rendimientos variaron del 20 hasta el 80%. Se prepararon los siguientes derivados de la pteridina utilizando dicho procedimiento:

60

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-isonicotinoilaminofenil)pteridina (ejemplo 83) caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 429 ([M+H]⁺, 100), 879 ([2M+Na]⁺, 5); UV (MeOH, nm): 213, 313, 407; con una pureza del 95,01%;

65

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-naftoilaminofenil)pteridina (ejemplo 84) caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 478 ([M+H]⁺, 100), 977 ([2M+Na]⁺, 5); UV (MeOH, nm): 213, 313, 407; con una pureza del 95,01%;

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-metilsulfonilaminofenil)pteridina (ejemplo 85) caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 502 ([M+H]⁺, 100); UV (MeOH, nm): 301, 422; con una pureza del 96,81%;

ES 2 295 897 T3

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-etilsuccinilaminofenil)pteridina (ejemplo 86) caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 452 ([M+H]⁺, 100), 925 ([2M+Na]⁺, 15); UV (MeOH, nm): 213, 308, 408; con una pureza del: 98,98%;
- 5 - 2-amino-4-morfolino-6-[4-(4-metilbenzoato)aminofenil]pteridina (ejemplo 87) caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 486 ([M+H]⁺, 100); UV (MeOH, nm): 236, 315, 407; con una pureza del 99, 57%;
- 2-amino-4-morfolino-6-(3-benzoilaminofenil)pteridina (ejemplo 88) caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 428 ([M+H]⁺, 100); UV (MeOH, nm): 216, 293, 402; con una pureza del: 96,46%;
- 10 - 2-amino-4-morfolino-6-(3-bencensulfonilaminofenil)pteridina (ejemplo 89) caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 464 ([M+H]⁺, 100); UV (MeOH, nm): 216, 295, 402; con una pureza del: 97,49%;
- 2-amino-4-morfolino-6-(3-fenoxiacetilaminofenil)pteridina (ejemplo 90) caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 458 ([M+H]⁺, 100); UV (MeOH, nm): 219, 294, 402; con una pureza del 98,96%;
- 15 - 2-amino-4-morfolino-6-(3-isonicotinoilaminofenil)pteridina (ejemplo 91) caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 429 ([M+H]⁺, 100); UV (MeOH, nm): 216, 294, 402; con una pureza del 93,92%;
- 20 - 2-amino-4-morfolino-6-(3-ciclohexanoilaminofenil)pteridina (ejemplo 92) caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 434 ([M+H]⁺, 100); UV (MeOH, nm): 222, 245, 294, 402; con una pureza del 99,50%;
- 2-amino-4-morfolino-6-[3-(4-metilbenzoato)aminofenil]pteridina (ejemplo 93) caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 486 ([M+H]⁺, 100); UV (MeOH, nm): 218, 238, 294, 402; con una pureza del 97,44%;
- 25 - 2-amino-4-morfolino-6-(3-etilsuccinilaminofenil)pteridina (ejemplo 94) caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 452 ([M+H]⁺, 100); UV (MeOH, nm): 222, 245, 294, 402; con una pureza del 94,16%;
- 2-amino-4-morfolino-6-(3-etilmalonilaminofenil)pteridina (ejemplo 95) caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 438 ([M+H]⁺, 100); UV (MeOH, nm): 220, 244, 294, 402; con una pureza del 90,89%;
- 30 - 2-amino-4-morfolino-6-(3-benciloxiacetilaminofenil)pteridina (ejemplo 96) caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 472 ([M+H]⁺, 100); UV (MeOH, nm): 216, 243, 294, 402; con una pureza del 99,70%; y
- 35 - 2-amino-4-morfolino-6-(3-etilsulfonilaminofenil)pteridina (ejemplo 97) caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 4716 ([M+H]⁺, 100); UV (MeOH, nm): 218, 295, 402; con una pureza del 92,54%.

Ejemplos 98 a 101

40 *Reacción de acoplamiento entre una 2-amino-4-morfolino-6-(3-aminofenil)pteridina y diversos ácidos carboxílicos*

El compuesto del ejemplo 75 (323 mg, 1 mmol), un ácido carboxílico (1,1 mmoles) y DIEA (2 mmoles) se suspendieron en DMF seca (10 ml) y se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris(dimetilamino)fosfonio (1,1 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción y a continuación se diluyó con agua. Se extrajo la capa acuosa con cloroformo y se evaporó la capa orgánica hasta secarla. Se purificó el producto resultante en gel de sílice utilizando un gradiente de MeOH (1 a 5%) en diclorometano. Los rendimientos variaron del 20 al 50%. Se realizaron los siguientes derivados de la pteridina utilizando dicho procedimiento:

- 50 - 2-amino-4-morfolino-6-[3-Boc-(L)-fenilalanina-aminofenil]pteridina (ejemplo 98) caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 1141 ([2M+H]⁺, 10), 571 ([M+H]⁺, 100), 515 ([M-tBu+H]⁺, 50), 471 ([M-Boc+H]⁺, 10); UV (MeOH, nm): 213, 245, 294, 402; con una pureza del 96,72%;
- 55 - 2-amino-4-morfolino-6-[3-Boc-(D)-fenilalanina-aminofenil]pteridina (ejemplo 99) caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 571 ([M+H]⁺, 100), 515 ([M-tBu+H]⁺, 50), 471 ([M-Boc+H]⁺, 10); UV (MeOH, nm): 213, 245, 294, 402; con una pureza del: 95, 30%;
- 2-amino-4-morfolino-6-[3-Boc-(L)-triptófano-aminofenil]pteridina (ejemplo 100) caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 610 ([M+H]⁺, 100), 554 ([M-tBu+H]⁺, 50), 510 ([M-Boc+H]⁺, 10); UV (MeOH, nm): 220, 291,402; con una pureza del 91,74%; y
- 60 - 2-amino-4-morfolino-6-[3-Boc-(D)-triptófano-aminofenil]pteridina (ejemplo 101) caracterizada del siguiente modo: MS: m/z (%): 610 ([M+H]⁺, 100), 554 ([M-tBu+H]⁺, 50), 510 ([M-Boc+H]⁺, 10); UV (MeOH, nm): 220, 291, 402; con una pureza del 84,25%.

65

ES 2 295 897 T3

Ejemplo 102

Síntesis de la 2-amino-4-morfolino-6-(4-hidroxifenil)pteridina

5 A una disolución de una sal de dihidrocloruro de 2,5,6-triamino-4-morfolino-pirimidina (5,05 g, 17,8 mmoles) en metanol (120 ml) se añadió 4-hidroxifenilglioalmonoxima (2,95 g, 17,8 mmoles). Se sometió a reflujo la mezcla de la reacción durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se separó por filtración el precipitado amarillo, se lavó con agua produciendo el compuesto del título como un polvo amarillo cromatográficamente puro que se caracterizó del siguiente modo: MS: m/z (%): 671 ([2M+Na]⁺, 5), 325 ([M+H]⁺, 100); UV (MeOH, nm): 213, 302, 411.

10

Ejemplos 103 a 111

Síntesis de 2-amino-4-morfolino-6-(4-alcoxifenil)pteridinas

15 A una disolución del compuesto del ejemplo 102 (0,65 mmoles, 210 mg) en DMF se añadió K₂CO₃ (0,78 mmoles, 108 mg) y haluro alquílico apropiado (0,78 mmoles). Se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se amortiguó la reacción con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se evaporó al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (sílice, gradiente desde 1:99 hasta 3:97 de CH₃OH y CH₂Cl₂) produciendo los compuestos del título como un polvo amarillo con unos rendimientos comprendidos entre el 15 y el 55%. Se realizaron los siguientes derivados de la pteridina utilizando dicho procedimiento:

20

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-etoxifenil)pteridina (ejemplo 103) se obtuvo a partir de yodoetano y se caracterizó del siguiente modo: MS: m/z (%): 727 ([2M+Na]⁺, 5), 353 ([M+H]⁺, 100); UV (MeOH, nm): 211, 302, 410;

25

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-benciloxifenil)pteridina (ejemplo 104) se obtuvo a partir de bromuro de bencilo y se caracterizó del siguiente modo: MS: m/z (%): 727 ([2M+Na]⁺, 5), 353 ([M+H]⁺, 100); UV (MeOH, nm): 245, 302, 410;

30

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-(fenetiloxi)-fenil)pteridina (ejemplo 105) se obtuvo a partir de bromuro de feniletilo y se caracterizó del siguiente modo: MS: m/z (%): 428 ([M+H]⁺, 100); UV (MeOH, nm): 245, 303, 410;

35

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-fenoxi-butironitrilo)pteridina (ejemplo 106) se obtuvo a partir de 4-bromobutironitrilo se caracterizó del siguiente modo: MS: m/z (%): 391 ([M+H]⁺, 100);

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-propoxifenil)pteridina (ejemplo 107) se obtuvo a partir de yoduro de propilo se caracterizó del siguiente modo: MS: m/z (%): 367 ([M+H]⁺, 100);

40

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-fenoxi-éster etílico de ácido butírico)pteridina (ejemplo 108) se obtuvo a partir del etil-4-bromobutirato se caracterizó del siguiente modo: MS: m/z (%): 439 ([M+H]⁺, 100);

45

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-fenoxi-éster etílico de ácido acético)pteridina (ejemplo 109) se obtuvo a partir de bromoacetato de etilo se caracterizó del siguiente modo: MS: m/z (%): 843 ([2M+H]⁺, 100), 411 ([M+H]⁺, 100);

50

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-(2-metoxietoxi)-fenil)pteridina (ejemplo 110) se obtuvo a partir del 2-bromoetilmetiléter y se caracterizó del siguiente modo: MS: m/z (%): 787 ([2M+H]⁺, 25), 383 ([M+H]⁺, 100); y

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-butoxifenil)-pteridina (ejemplo 111) se obtuvo a partir de bromobutano y se caracterizó del siguiente modo: MS: m/z (%): 381 ([M+H]⁺, 100).

55 Ejemplos 112 a 120

Síntesis de 2-amino-4-alquilamino-6-aril-pteridinas y de 2-amino-4-alquilarilamino-6-aril pteridinas

60 A una suspensión de 2-acetilamino-4-(1,2,4-triazolil)-6-[3,4-(dimetoxifenil)]pteridina (0,5 mmoles) en dioxano (5 ml) se añadió la cantidad pretendida de alquilamina o de arilalquilamina (1 mmol). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó al vacío produciendo 2-acetilamino-4-alquilamino-6-[3,4-(dimetoxifenil)]pteridina o 2-acetilamino-4-arilalquilamino-6-[3,4-(dimetoxifenil)]pteridina en bruto. Se consiguió la desprotección del grupo acetilo disolviendo el residuo en bruto en una mezcla de CH₃OH y K₂CO₃ al 20% en agua (1:1). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 16 horas. La evaporación de los disolventes al vacío, seguido por la purificación del residuo mediante TLC preparativa (sílice, utilizando una mezcla de CH₃OH y CH₂Cl₂ (5:95) como eluyente) proporcionó el compuesto pretendido como un polvo amarillo con unos rendimientos comprendidos entre el 30 y el 65%, en función de si se había iniciado con alquilamina o con arilalquilamina.

65

ES 2 295 897 T3

Se sintetizaron los siguientes compuestos según el presente procedimiento y se caracterizaron del siguiente modo:

- 5 - 2-amino-4-(dietanolamino)-6-[[3,4-(dimetoxifenil)]pteridina (ejemplo 112) sintetizada a partir de dietanolamina; MS: m/z (%): 387 ($[M+H]^+$, 100);
- 2-amino-4-(bencilamino)-6-[[3,4-(dimetoxifenil)]pteridina (ejemplo 113) sintetizada a partir de bencilamina; MS: m/z (%): 389 ($[M+H]^+$, 100);
- 10 - 2-amino-4-(feniletilamino)-6-[[3,4-(dimetoxifenil)]pteridina (ejemplo 114) sintetizada a partir de fenetilamina; MS: m/z (%): 403 ($[M+H]^+$, 100);
- 2-amino-4-(4-metilpiperidina)-6-[[3,4-(dimetoxifenil)]pteridina (ejemplo 115) sintetizada a partir de 4-metilpiperidina; MS: m/z (%): 381 ($[M+H]^+$, 100);
- 15 - 2-amino-4-(2-tienilmetilamino)-6-[[3,4-(dimetoxifenil)]pteridina (ejemplo 116) sintetizada a partir de 2-tienilamina; MS: m/z (%): 395 ($[M+H]^+$, 100);
- 2-amino-4-tiomorfolina-6-[[3,4-(dimetoxifenil)]pteridina (ejemplo 118) sintetizada a partir de tiomorfolina; MS: m/z (%): 385 ($[M+H]^+$, 100);
- 20 - 2-amino-4-((*R*)-sec-butilamina)-6-[[3,4-(dimetoxifenil)]pteridina (ejemplo 119) sintetizada a partir de (*R*)-sec-butilamina; MS: m/z (%): 355 ($[M+H]^+$, 100); y
- 25 - 2-amino-4-((*S*)-sec-butilamina)-6-[[3,4-(dimetoxifenil)]pteridina (ejemplo 120) sintetizada a partir de (*S*)-sec-butilamina; MS: m/z (%): 355 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 121

30 *Ensayo de la reacción de linfocitos mixtos*

En primer lugar se disolvieron los derivados de la pteridina (10 mM) en sulfóxido de dimetilo (al que de ahora en adelante se hará referencia como DMSO) y a continuación se diluyeron en medio de cultivo antes de utilizarlas en los siguientes experimentos *in vitro*. El medio de cultivo disponible comercialmente consistía en RPMI-1640 + suero fetal de ternera (FCS) al 10%. Algunos derivados de la pteridina descritos en los ejemplos anteriores (tal como se indica en la tabla 3) se analizaron en el siguiente ensayo de la reacción de linfocitos mixtos (MLR).

Las células mononucleares de la sangre de la circulación general (a las que de ahora en adelante se hará referencia como PBMC) se aislaron a partir de sangre de la circulación general heparinizada mediante centrifugación por gradiente de densidad sobre Lymphoprep (Nycomed, Maorstua, Noruega). Las PBMC alógenas o linfocitos B humanos transformados mediante el virus de Epstein-Barr [disponible comercialmente con el nombre comercial de RPMI 1788 (denominación ATCC: CCL156)] que expresan intensamente los antígenos B7-1 y B7-2 se utilizaron como células estimulantes tras la irradiación con 30 Gy. Se realizó la MLR en pocillos por triplicado. Tras 5 días de incubación a 37°C, se añadió 1 μ Ci de [³H]-timidina a cada recipiente. Tras 16 horas adicionales de incubación se cultivaron las células y se realizó el recuento en con contador R. La inhibición de la proliferación por parte de un compuesto (fármaco) descrita en algunos de los ejemplos previos se cuantificó utilizando la fórmula:

$$\% \text{inhibición} = \frac{(\text{cpm} + \text{fármacos}) - (\text{cpm medio de cultivo})}{(\text{cpm} - \text{fármacos}) - (\text{OD medio de cultivo})} \times 100$$

55 en la que cpm representa los recuentos por minuto de la timidina. Los expertos en la materia contemplan el ensayo de la MLR como un análogo *in vitro* del rechazo del trasplante debido a que se basa en el reconocimiento de los antígenos principales de histocompatibilidad alógena de los leucocitos estimulantes, mediante los linfocitos respondedores.

60 La siguiente Tabla 3 presenta los valores de la CI_{50} de los diversos derivados de la pteridina en el ensayo de la MLR. Los valores de la CI_{50} representan la concentración mínima del derivado de la pteridina (expresado en μ moles/l) que provoca una reducción del 50% de la MLR.

65

ES 2 295 897 T3

TABLA 3

Ejemplo n°	MLR	Ejemplo n°	MLR	Ejemplo n°	MLR
68	0.8	72	8.6	73	6.4
74	1.1	75	4.1	76	2.1
77	2.5	78	6.5	79	7.8
80	4.1	83	3.9	84	4.0
88	4.9	89	0.8	90	10.0
91	10.0	92	2.9	96	4.1
97	3.3	98	3.9	99	4.1
100	0.9	101	0.6	102	4.3
103	3.7	107	6.8	110	5.4
112	6.0	114	6.0	115	0.8
116	4.1	117	0.9	118	0.4
119	0.5	120	0.2		

Ejemplo 122

Ensayo del TNF- α

Las células mononucleares de la sangre de la circulación general (a las que de ahora en adelante se hará referencia como PBMC), como respuesta a la estimulación mediante lipopolisacáridos (a los que de ahora en adelante se hará referencia como LPS), una endotoxina de bacterias gramnegativas, producen diversas quimiocinas, en particular el TNF- α humano. La inhibición de la activación de las PBMC se puede determinar mediante el nivel de reducción del TNF- α por parte de las PBMC como respuesta a la estimulación por LPS.

La determinación de dicha inhibición se realizó del siguiente modo: se aislaron PBMC de sangre de la circulación general heparinizada mediante centrifugación por gradiente de densidad sobre Lymphoprep (Nycomed, Maorstua, Noruega). A continuación se añadieron LPS a la suspensión de PMBC en un medio completo (10^6 células/ml) hasta una concentración final de 1 μ g/ml. El derivado de la pteridina a analizar se añadió a distintas concentraciones (0,1 pM, 1 μ M y 10 μ M) y se incubaron las células a 37°C durante 72 horas en CO₂ al 5%. Se recogieron los sobrenadantes y se determinaron las concentraciones de TNF-a con el anticuerpo anti-TNF- α en una prueba ELISA (prueba de inmunoadsorción enzimática) de tipo intercalado (Duo Set ELISA de TNF- α humano, disponible comercialmente en R&D Systems, Reino Unido). La lectura colorimétrica de la prueba ELISA se realizó mediante un lector de placas Multiskan RC (disponible comercialmente en ThermoLabsystems, Finlandia) a 450 nm (longitud de onda de referencia: 690 nm). Se realizó el análisis de los datos con el software Ascent 2.6. (también de ThermoLabsystems, Finlandia): se trazó una curva normal (TNF- α humano recombinante) y se determinó la cantidad (pg/ml) de cada muestra en la curva normal.

Se calculó el % de inhibición de la producción del TNF- α humano por parte de los derivados de la pteridina de la presente invención (fármacos) utilizando la fórmula:

$$\% \text{ inhibición} = \frac{\text{pg/ml de los fármacos} - \text{pg/ml en el medio de cultivo}}{\text{(pg/ml en el medio de cultivo + LPS)} - \text{pg/ml en el medio de cultivo}}$$

La siguiente tabla 4 presenta los valores de la IC50 (expresados en μ M) de los derivados de la pteridina analizados en el ensayo del TNF- α .

ES 2 295 897 T3

TABLA 4

Ejemplo n°	TNF- α	Ejemplo n°	TNF- α	Ejemplo n°	TNF- α
72	8.4	74	2.5	77	4.8
83	4.4	88	4.3	89	0.5
91	7.3	92	5.0	94	5.5
96	7.7	97	10.0	98	2.9
102	2.1	103	10.0	107	10.0
108	0.9	109	0.6	110	7.2
112	3.4	113	6.5	114	7.1
115	0.3	116	7.2	117	0.5
118	0.5	119	0.2	120	0.3

Referencias citadas en la presente memoria

La lista de referencias citadas por el presente solicitante se presenta únicamente para una mayor comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. A pesar de que se ha tenido mucho cuidado al recopilar las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO declina toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la presente memoria

- CH 2318662 [0004]
- EP 362645 A [0004]
- GB 763044 A [0004]
- US 2740784 A [0005]
- Us 2512572 A [0004] [0007]
- WO 0119825 A [0005]
- US 2581889 A [0004]
- WO 0039129 A [0105]
- US 2665275 A [0004]
- WO 0121619A[0105]
- US 2667486 A [0004]
- US 5665772 A [0064]
- US 2940972 A [0004] [0004]
- US 5780462 A [0064]
- US 3081230 A [0004]
- US 6440991 B [0064]
- US 5047405 A [0004]
- US 6331547 B [0064]

Publicaciones que no corresponden a patentes citadas en la presente memoria

- *J. Chem. Soc.*, 1957, 2146-2158 [0005]
- *Hely. Chem. Acta*, 1992, vol. 75, 2317-2326 [0005]
- **CHOU** et al. *Adv. Enzyme Reg.*, 1984, vol. 22, 27 [0062]
- McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual. 1981 [0078]
- Tensad-Taso henbuch. Hanser Verlag, 1981 [0078]
- Encyclopaedia of Surfactants. Chemical Publishing Co, 1981 [0078]
- **TAYLOR** et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, vol. 74, 1644.1647 [0086]

REIVINDICACIONES

1. Derivado de la pteridina seleccionado de entre el grupo que consiste en:

- 5
- 2-amino-4-morfolino-6-(4-acetanilida)pteridina,
 - 2-amino-4-morfolino-6-(3-acetanilida)pteridina,
 - 10 - 2-amino-4-morfolino-6-(4-aminofenil)pteridina,
 - 2-amino-4-morfolino-6-(3-aminofenil)pteridina,
 - 2-amino-4-morfolino-6-(4-benzoilaminofenil)pteridina,
 - 15 - 2-amino-4-morfolino-6-(4-fenoxiacetilaminofenil)pteridina,
 - 2-amino-4-morfolino-6-(4-propionilaminofenil)pteridina,
 - 20 - 2-amino-4-morfolino-6-(4-furoilaminofenil)pteridina,
 - 2-amino-4-morfolino-6-(4-ciclohexanoilaminofenil)pteridina,
 - 2-amino-4-morfolino-6-[4-(4-clorobenzoil)aminofenil]pteridina,
 - 25 - 2-amino-4-morfolino-6-(4-benciloxiacetilaminofenil)pteridina,
 - 2-amino-4-morfolino-6-(4-isonicotinoilaminofenil)pteridina;
 - 30 - 2-amino-4-morfolino-6-(4-naftoilaminofenil)pteridina;
 - 2-amino-4-morfolino-6-(4-metilsulfonilaminofenil)pteridina;
 - 2-amino-4-morfolino-6-(4-etilsuccinilaminofenil)pteridina;
 - 35 - 2-amino-4-morfolino-6-[4-(4-metilbenzoato)aminofenil]pteridina;
 - 2-amino-4-morfolino-6-(3-benzoilaminofenil)pteridina;
 - 40 - 2-amino-4-morfolino-6-(3-bencensulfonilaminofenil)pteridina,
 - 2-amino-4-morfolino-6-(3-fenoxiacetilaminofenil)pteridina;
 - 2-amino-4-morfolino-6-(3-isonicotinoilaminofenil)pteridina;
 - 45 - 2-amino-4-morfolino-6-(3-ciclohexanoilaminofenil)pteridina;
 - 2-amino-4-morfolino-6-[3-(4-metilbenzoato)aminofenil]pteridina;
 - 50 - 2-amino-4-morfolino-6-(3-etilsuccinilaminofenil)pteridina;
 - 2-amino-4-morfolino-6-(3-etilmalonilaminofenil)pteridina;
 - 2-amino-4-morfolino-6-(3-benciloxiacetilaminofenil)pteridina,
 - 55 - 2-amino-4-morfolino-6-(3-etilsulfonilaminofenil)pteridina,
 - 2-amino-4-morfolino-6-[3-Boc-(L)-fenilalanina-aminofenil]pteridina;
 - 60 - 2-amino-4-morfolino-6-[3-Boc-(D)-fenilalanina-aminofenil]pteridina;
 - 2-amino-4-morfolino-6-[3-Boc-(L)-triptófano-aminofenil]pteridina;
 - 2-amino-4-morfolino-6-[3-Boc-(D)-triptófano-aminofenil]pteridina,
 - 65 - 2-amino-4-morfolino-6-(4-hidroxifenil)pteridina,
 - 2,4-di-(tienil-2-metilamino)-6-(3,4-dimetoxi-fenil)pteridina,

ES 2 295 897 T3

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-etoxifenil)pteridina;

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-benciloxifenil)pteridina;

5 - 2-amino-4-morfolino-6-(4-(fenetiloxi)-fenil)pteridina,

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-fenoxibutironitril)pteridina;

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-propoxifenil)pteridina;

10

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-fenoxi-éster etílico del ácido butírico)pteridina;

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-fenoxi-éster etílico del ácido acético)pteridina;

15

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-(2-metoxietoxi)-fenil)pteridina;

- 2-amino-4-morfolino-6-(4-butoxifenil)pteridina;

- 2-amino-4-(dietanolamino)-6-[[3,4-(dimetoxifenil)]pteridina;

20

- 2-amino-4-(bencilamino)-6-[[3,4-(dimetoxifenil)]pteridina;

- 2-amino-4-(feniletilamino)-6-[[3,4-(dimetoxifenil)]pteridina;

25

- 2-amino-4-(4-metil-piperidina)-6-[[3,4-(dimetoxifenil)]pteridina;

- 2-amino-4-(2-tienilmetilamino)-6-[[3,4-(dimetoxifenil)]pteridina;

- 2-amino-4-tiomorfolino-6-[[3,4-(dimetoxifenil)]pteridina;

30

- 2-amino-4-((R)-sec-butilamina)-6-[[3,4-(dimetoxifenil)]pteridina; y

- 2-amino-4-((S)-sec-butilamina)-6-[[3,4-(dimetoxifenil)]pteridina.

35

2. Composición farmacéutica que comprende como principio activo por lo menos un derivado de la pteridina según la reivindicación 1.

40

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, que comprende además uno o más fármacos biológicamente activos seleccionados de entre el grupo que consiste en los fármacos inmunodepresores y/o reguladores de la respuesta inmunitaria, antihistamínicos y fármacos antialérgicos.

45

4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que dicho fármaco inmunodepresor es un fármaco seleccionado de entre el grupo que comprende ciclosporina A; pentoxifilina; daltrobán, sirolimús, tacrolimús, rapamicina; leflunomida; ácido micofenólico y sales del mismo; azatioprina, brequinar; gusperimús, 6-mercaptopurina; mizoribina; cloroquina; hidroxicloroquina; etanercept; infliximab; y kineret.

50

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que dicho fármaco regulador de la respuesta inmunitaria se selecciona de entre el grupo que consiste en acemanán, amiprilosa, bucilamina, ditiocarbo sódico, imiquimod, inosina Pranobex, interferón- β , interferón- γ , lentinano, levamisol, pidotimod, romurtida, platonina, procodazol, propagermano, timomodulina, timopentina y ubenimex.

55

6. Utilización del derivado de la pteridina según la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento destinado a la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre el grupo que consiste en espondiloartritis anquilosante, síndrome de Sjögren y asma.

60

65

65

Figura 1

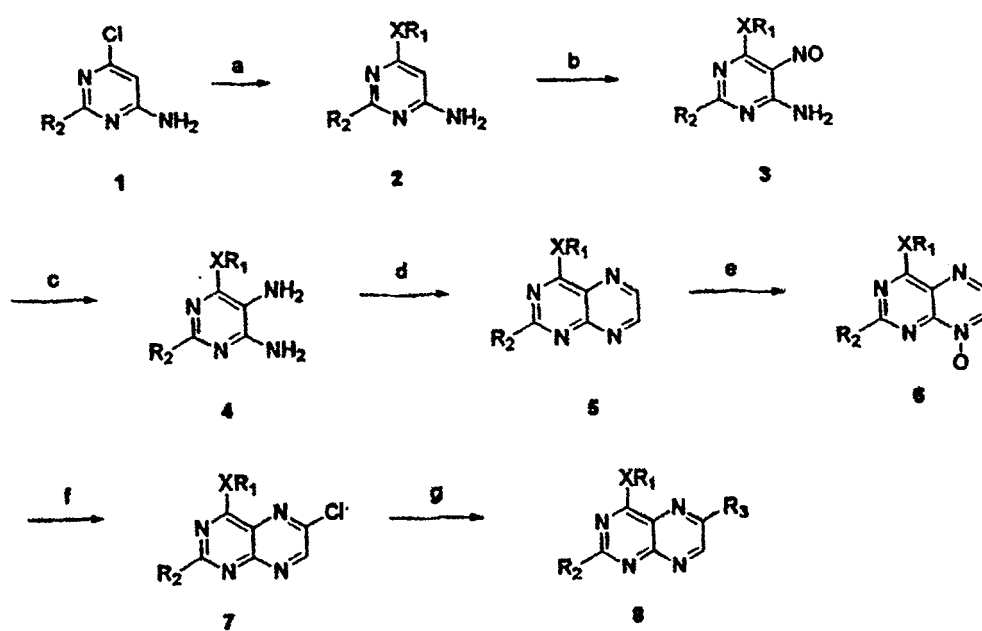


Figura 2

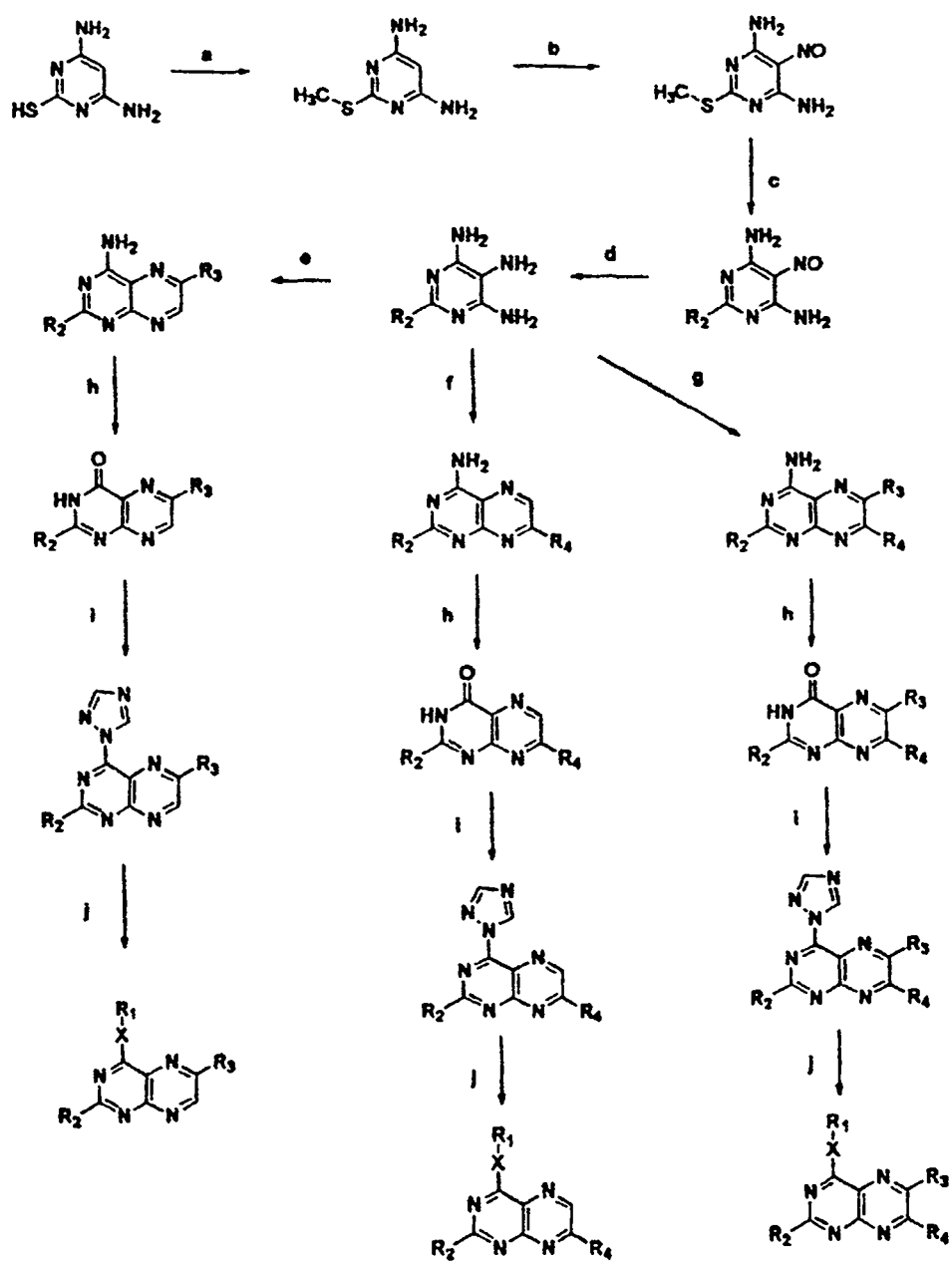


Figura 3

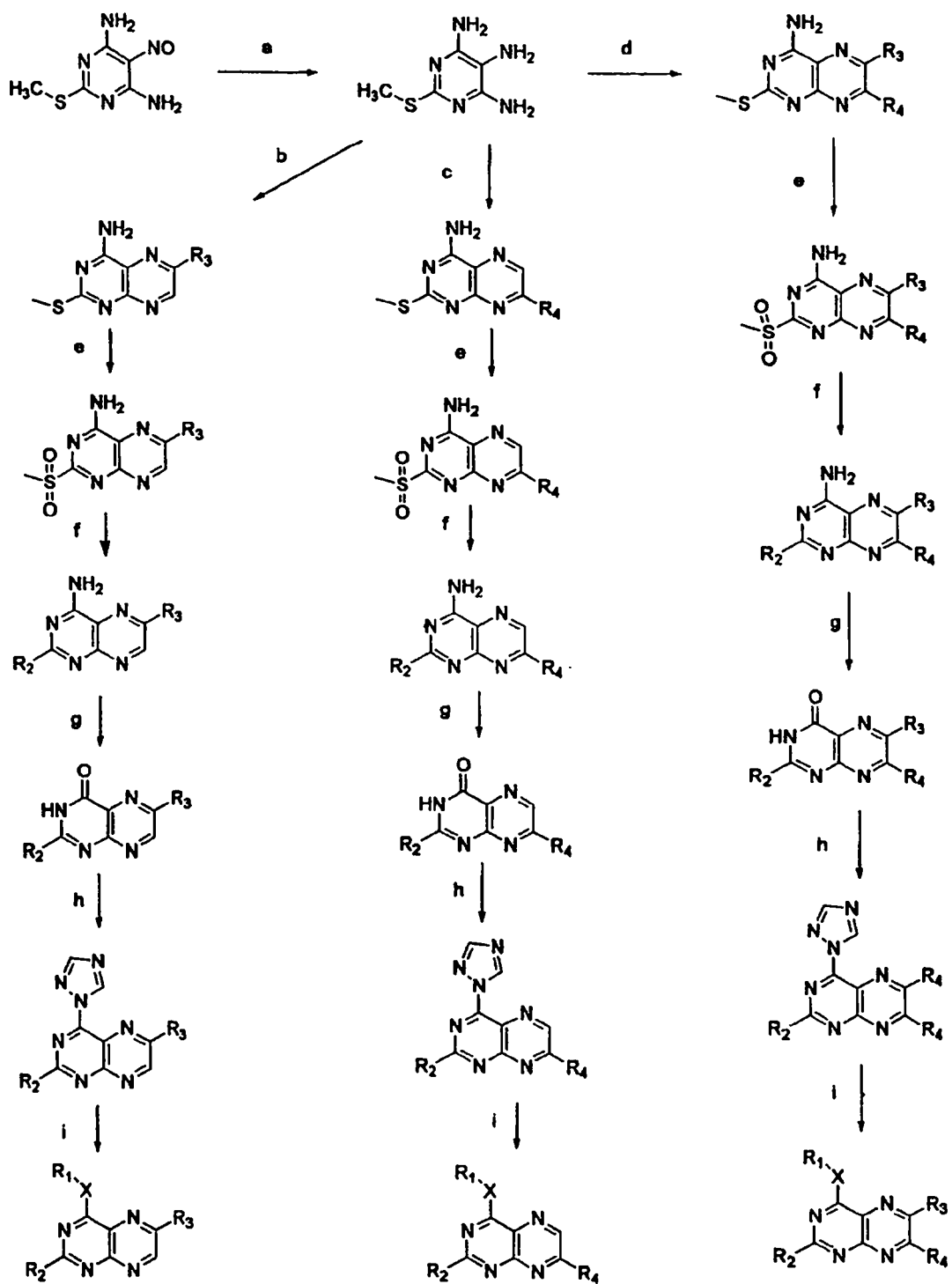


Figura 4

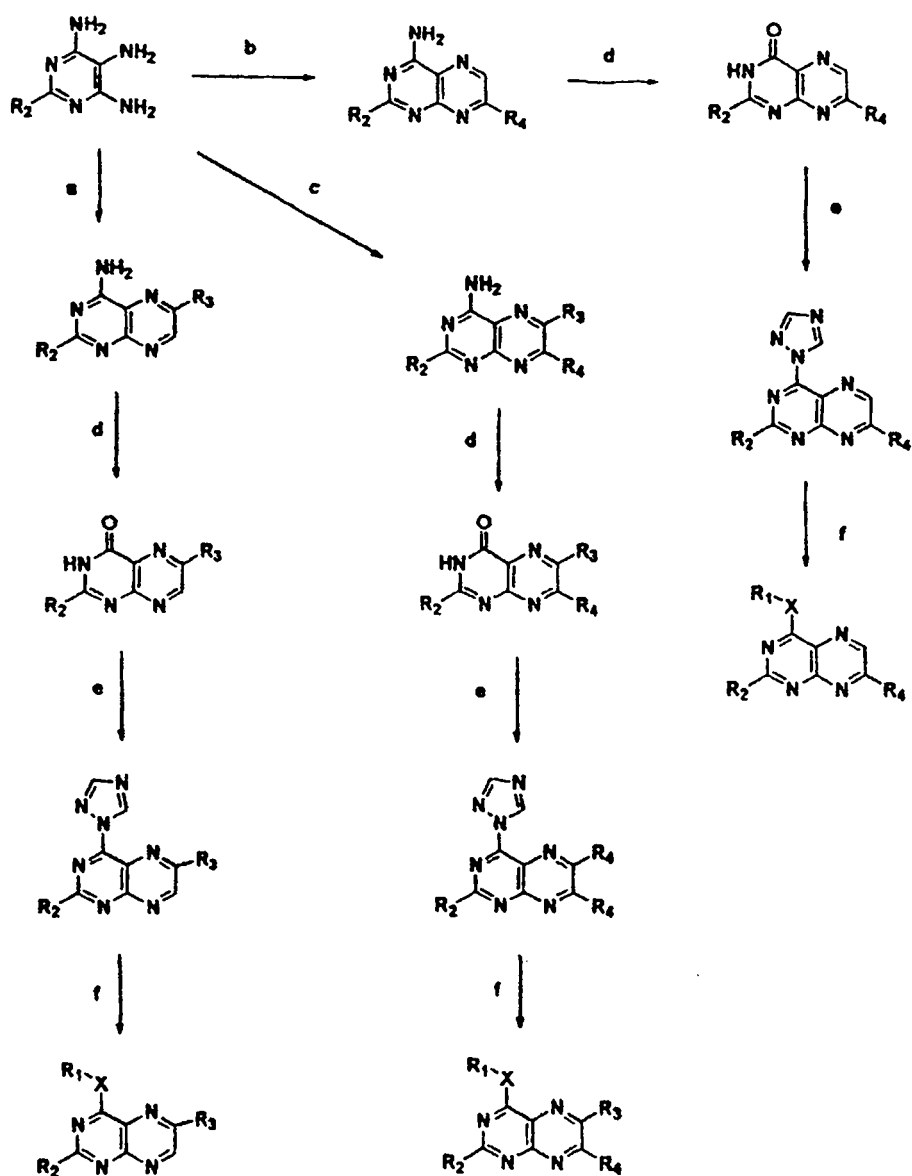


Figura 5

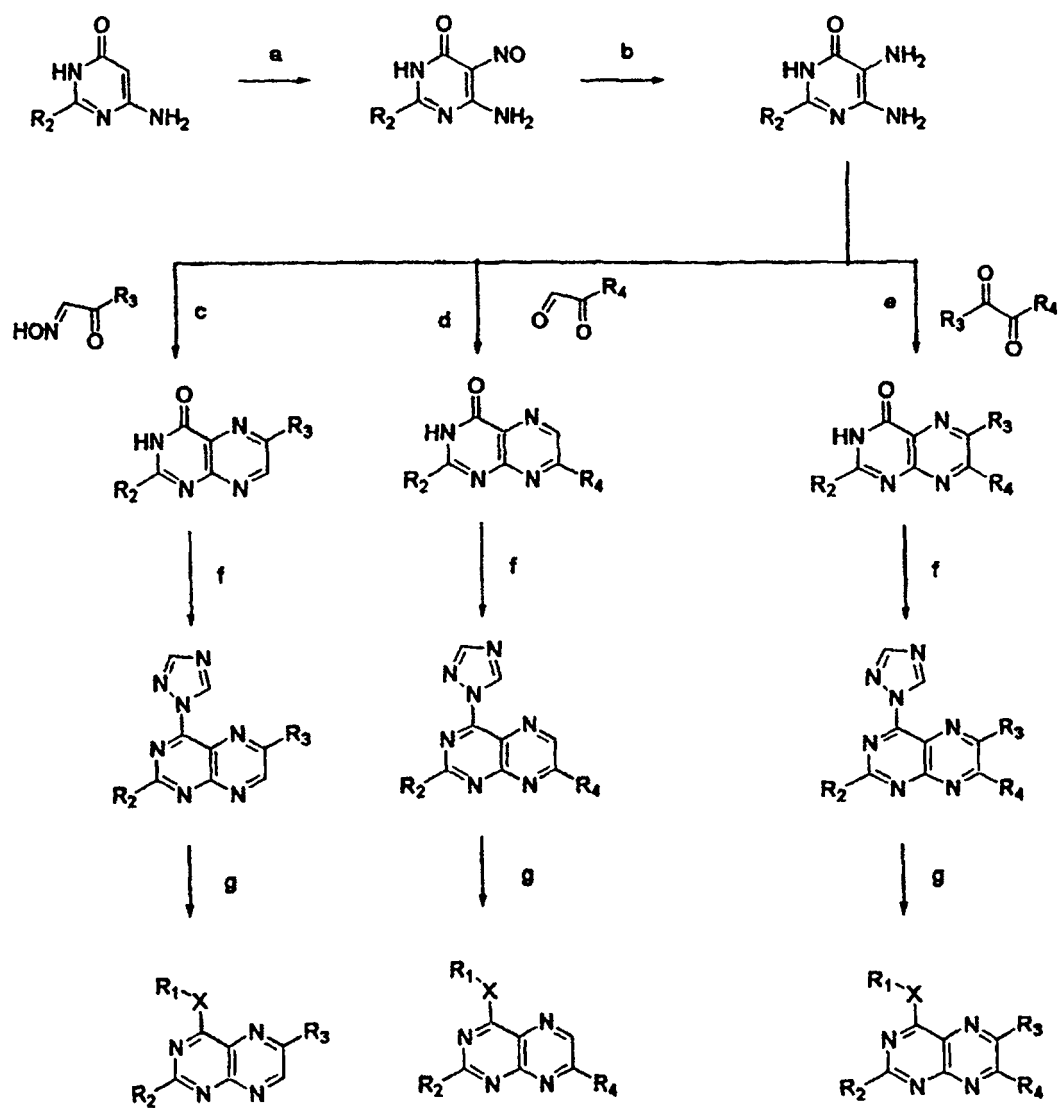


Figura 6

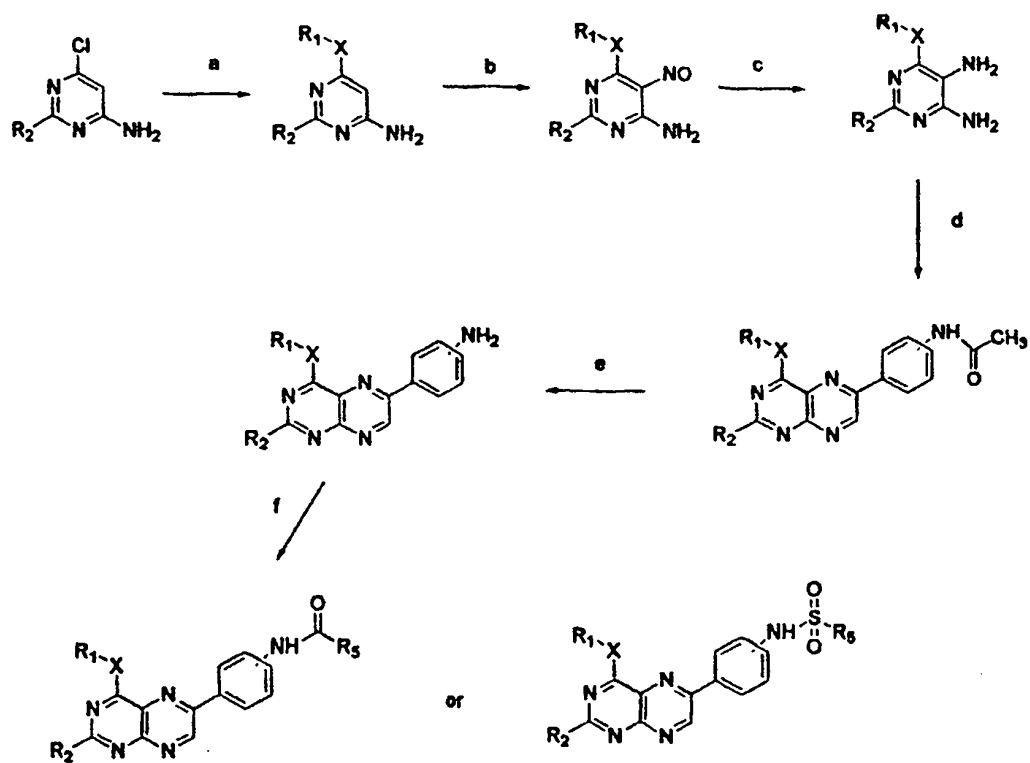


Figura 7

