

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 960 724**

51 Int. Cl.:

C07D 239/49 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 39/39 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2016** **E 21164640 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2023** **EP 3868741**

54 Título: **Composición que comprende un compuesto de pirimidina y un antígeno derivado de patógeno**

30 Prioridad:

07.10.2015 JP 2015199750

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

06.03.2024

73 Titular/es:

SUMITOMO PHARMA CO., LTD. (100.0%)
6-8, Doshomachi 2-chome Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es:

KIMURA, HIDENORI;
BAN, HITOSHI;
ISOBE, YOSHIAKI y
WATANABE, HITOSHI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 960 724 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

Composición que comprende un compuesto de pirimidina y un antígeno derivado de patógeno

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto útil como adyuvante de vacuna.

10 Antecedentes

Las vacunas que comprenden una proteína o un péptido parcial, que proceden de proteínas o péptidos parciales producidos por microorganismos, se pueden producir mediante síntesis química o tecnología de recombinación genética y son ventajosas en términos de seguridad y del proceso para la producción. Por otra parte, sin embargo, las vacunas de subunidades que comprenden un péptido parcial (epítipo) tienden a tener una capacidad inmunoestimulante menor que la de las vacunas vivas y las vacunas inactivadas. Por lo tanto, para potenciar la inmunogenicidad del epítipo y mejorar la actividad inmunoestimulante de la vacuna, se ha investigado para métodos profilácticos o terapéuticos mediante un adyuvante y un antígeno combinados.

Los adyuvantes son un aditivo para mejorar las respuestas inmunitarias humorales y/o celulares a los antígenos, y el alumbre, la saponina, etc. se han utilizado como adyuvante de vacunas.

Recientemente, se reveló que el receptor de tipo Toll (TLR) desempeña un papel importante en la activación de la inmunidad innata, que es un mecanismo de defensa en los organismos vivos contra los microorganismos, y que el lípido A monofosforilo (MPL), GPC ODN, etc., mostró un efecto inmunoestimulante a través de TLR.

De los trece TLR conocidos identificados en los seres humanos, cinco TLR (TLR 1, 2, 4, 5 y 6) participan en el reconocimiento de componentes bacterianos, y cuatro TLR (TLR 3, 7, 8 y 9) están ubicados en el compartimento citoplasmático y participan en el reconocimiento de ARN vírico (TLR 3, 7, 8) y ADN no metilado (TLR 9) (véase el Documento no de patente 1).

Como agonista (activador) de TLR7 y TLR8, se conocen pequeñas moléculas que imitan un ARN monocatenario de virus, que es un ligando natural. Por ejemplo, se ha informado de compuestos sintéticos, tales como compuestos de pirimidina (Documentos de patente 1 y 2) y compuestos de imidazoquinolina (Documento de patente 3).

La activación de TLR7 y/o TLR8 con su agonista induce linfocitos Th1 y activa las células dendríticas (DC) a través de la vía de señalización dependiente de TLR/MyD88. Como resultado, se potencia la expresión de las moléculas coestimulantes de los linfocitos T (CD80, CD86, CD40) y se producen citocinas inflamatorias que incluyen el interferón de tipo I (en especial, IFN α), TNF α , IL-6 o IL-12.

Además de la activación de DC, se sabía que el agonista (activador) de TLR7 y/o TLR8 activaba los linfocitos B y estimulaba aún más los linfocitos NK para potenciar la producción de IFN γ y, por lo tanto, se esperaba que tuviera una actividad adyuvante de la vacuna. En efecto, se ha informado de la actividad adyuvante de los agonistas TLR7/TLR8, tales como Resiquimod e Imiquimod (Documento no de patente 2).

A partir de lo anterior, es necesario desarrollar un nuevo adyuvante de vacuna que active TLR7 y/o TLR8.

Por otra parte, el escualeno es una sustancia oleosa utilizada como componente oleoso para preparaciones de emulsión de aceite en agua y agua en aceite, y se ha utilizado un adyuvante que contiene escualeno tal como MF59 como adyuvante para la vacuna contra la gripe (Documentos no de patente 3, 4 y 5).

En cuanto a los conjugados de agonistas de TLR7/8 y otras sustancias, se conocían adyuvantes de vacunas, en donde un compuesto de imidazoquinolina está unido covalentemente a un ácido graso (Documentos de patente 4, 5, 6 y Documento no de patente 6), conjugados de un compuesto de imidazoquinolina y un glicérido de ácido graso (Documento de patente 7), conjugados de un compuesto de adenina y un glicérido de ácido graso (Documento de patente 8) y conjugados de un compuesto de adenina y un fosfolípido (Documento de patente 9). También, se conocían conjugados donde un compuesto de adenina se conjuga con un glicérido de ácido graso a través de polietilenglicol (Documento de Patente 10).

Sin embargo, no se conocía un conjugado de agonista de TLR7/8 y escualeno.

65

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

- [Documento de patente 1] WO00/12487
- [Documento de patente 2] WO2009/067081
- [Documento de patente 3] Publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 4689338
- [Documento de patente 4] WO2005/001022
- [Documento de patente 5] WO2005/018555
- 5 [Documento de patente 6] WO2012/024284
- [Documento de patente 7] WO2010/048520
- [Documento de patente 8] WO2011/017611
- [Documento de patente 9] WO2011/139348
- [Documento de patente 10] WO2010/093436
- 10 [Documento de patente 11]: WO2012/066335
- [Documento de patente 12]: WO2012/066336
- [Documento de patente 13]: WO2012/067268
- [Documento de patente 14]: WO2012/067269
- [Documento de patente 15]: WO2010/133885
- 15 [Documento de patente 16]: WO2013/172479

[Documentos no de patente]

- [Documento no de patente 1] Iwasaki, A., Nat. Immunol. 2004, 5, 987
- 20 [Documento no de patente 2] Vaccine 2011, 29, 3341•M. A. Tomai *et al*, Exp. Rev. Vaccine, 6, 835
- [Documento no de patente 3] G. Ott *et al*. Methods in Molecular Medicine, 2000, 42, 211-228
- [Documento no de patente 4] D. T. O'Hagan *et al*. Vaccine 2012, 4341-4348
- [Documento no de patente 5] C. B. Fox, molecules 2009, 14, 3286 [Documento no de patente 6] Vaccine 2011,
- 25 29, 5434

Sumario de la invención

Problema que se resuelve mediante la invención

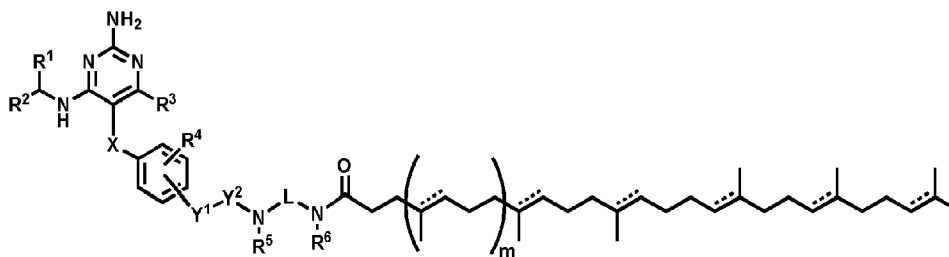
- 30 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto útil como adyuvante de vacuna.

Solución del problema

- 35 Como resultado de estudios exhaustivos, los presentes inventores descubrieron que un compuesto conjugado, en el que un compuesto de pirimidina que potencia la actividad (función) fisiológica del receptor de tipo Toll 7 (TLR7) se conjuga químicamente con una sustancia oleosa a través de un espaciador, tiene una actividad adyuvante superior a la del compuesto de pirimidina o la sustancia oleosa sola, y han logrado la presente invención basándose en este descubrimiento.

- 40 La presente invención es como se establece a continuación.

[1] Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1):



45 (1)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una proteína antigénica o péptido antigénico derivado de un patógeno, en donde

- 50 X es metileno, átomo de oxígeno, átomo de azufre, SO, SO₂ o NR⁷, en donde R⁷ es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- R¹ y R² son independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono
- 55 sustituido o no sustituido, siempre que cuando el grupo alquilo esté sustituido, esté sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en grupo hidroxilo, átomo de halógeno y un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

R³ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilitio de 1 a 6 átomos de carbono;

R⁴ es átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o grupo ciano;

5 Y¹ es un enlace simple, $-(CR^9R^{10})_p-$, $-CH=CH-(CR^9R^{10})_q-$, $-C\equiv C-(CR^9R^{10})_q-$ o $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^9R^{10})_r-$, en donde R⁹, R¹⁰, R^{9'} y R^{10'} son independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y² es un enlace sencillo o $-C(O)-$;

10 L es un alquileo de 2 a 6 átomos de carbono de cadena lineal sustituido o no sustituido o un grupo divalente derivado de cicloalcano de 4 a 8 miembros, siempre que, cuando el alquileo de cadena lineal o el cicloalcano esté sustituido, esté sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, grupo hidroxilo y átomo de halógeno, y uno cualquiera del grupo metileno en el alquileo de cadena lineal de L esté opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo;

15 R⁵ y R⁶ son independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, o bien R⁵ o R⁶ está unido a cualquier átomo de carbono de L para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, o bien R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; siempre que cuando el grupo alquilo esté sustituido, esté sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en grupo hidroxilo y átomo de halógeno; cuando el heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros o el heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros esté sustituido, esté sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo hidroximetilo, grupo hidroxietilo, grupo carbonilo, grupo hidroxilo y átomo de halógeno;

25 m es 0 o 1;

p es un número entero de 1 a 6;

q y q' son independientemente un número entero de 0 a 4;

r es un número entero de 0 a 5, y r' es un número entero de 1 a 5, siempre que r' sea un número entero de 2 o mayor cuando la suma de r y r' sea 5 o menor, e Y² sea un enlace simple; y

30 ----- es independientemente un enlace simple o un enlace doble, y

en donde dicho antígeno derivado de patógeno se obtiene de un patógeno seleccionado del grupo que consiste en:

35 verruga genital, verruga común, verruga plantar, hepatitis B, hepatitis C, virus del herpes simple, molusco contagioso, viruela, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus del papiloma humano (VPH), virus RS, norovirus, citomegalovirus (CMV), virus de la varicela zóster (VZV), rinovirus, adenovirus, coronavirus, gripe y paragripe; enfermedades bacterianas tales como la tuberculosis, *Mycobacterium avium* y la enfermedad de Hansen; infecciones tales como micosis, clamidia, candida, *Aspergillus*, meningitis criptocócica, *Pneumocystis carini*, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, malaria, infección por tripanosoma y leishmaniasis.

40 [2] La composición farmacéutica de acuerdo con [1], en donde X es metileno, átomo de oxígeno o NR⁷, en donde R⁷ es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R¹ y R² son independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, siempre que cuando el grupo alquilo esté sustituido, esté sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en grupo hidroxilo y átomo de halógeno; R³ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y R⁴ es átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono.

50 [3] La composición farmacéutica de acuerdo con [1] o [2], en donde ----- son todos enlaces simples o todos enlaces dobles.

55 [4] La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [3], en donde Y¹ es un enlace simple o $-(CR^9R^{10})_p-$, en donde R⁹ y R¹⁰ son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; e Y² es un enlace simple o $-C(O)-$.

[5] La composición farmacéutica de acuerdo con [4], en donde Y¹ es un enlace simple; e Y² es $-C(O)-$.

60 [6] La composición farmacéutica de acuerdo con [4], en donde Y¹ es $-(CR^9R^{10})_p-$, en donde R⁹ y R¹⁰ son independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; p es un número entero de 1 a 3; e Y² es un enlace simple.

65 [7] La composición farmacéutica de acuerdo con [3], en donde Y¹ es $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^9R^{10})_r-$, en donde R⁹, R¹⁰, R^{9'} y R^{10'} son independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y r y r' son independientemente 0, 1 o 2.

[8] La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [7], en donde L es un alquileo de 2 o 3

átomos de carbono de cadena lineal.

[9] La composición farmacéutica de acuerdo con [1], en donde

- 5 X es metileno;
 R¹ es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono opcionalmente sustituido con grupo hidroxilo;
 R² es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
 R³ es un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
 10 R⁴ es átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;
 Y¹ es un enlace simple o metileno;
 Y² es un enlace sencillo o -C(O)-;
 L es un alquileo de 2 o 3 átomos de carbono de cadena lineal;
 15 R⁵ y R⁶ son independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido, con la condición de que, cuando el heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros esté sustituido, esté sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en grupo hidroxilo y átomo de halógeno;
 20 m es 0 o 1; y
 ----- son todos dobles enlaces.

Efecto de la invención

- 25 La presente invención es capaz de proporcionar un adyuvante que potencia una reacción inmunitaria específica contra un antígeno útil como vacuna.

Breve descripción de los dibujos

- 30 La Fig. 1 muestra la cantidad de IgG específica de OVA producida tras la inmunización con OVA en ratones a los que se les administraron por vía intramuscular los compuestos de los Ejemplos 1 a 5.
 La Fig. 2 muestra los resultados de ELISA para IgG1 e IgG2c específicas de OVA en plasma de ratones inmunizados a los que se les administraron por vía intramuscular los compuestos del Ejemplo 1 y del Ejemplo 4. El eje vertical representa la proporción de IgG2c/IgG1 específicas de OVA en plasma.
 35 La Fig. 3 muestra el porcentaje de linfocitos T que expresan CD4 multifuncionales específicos de OVA en células del bazo de ratones a los que se administraron por vía intramuscular los compuestos del Ejemplo 1 y del Ejemplo 4.
 La Fig. 4 muestra el porcentaje de linfocitos T que expresan CD8 específicos de OVA restringidos por MHC en células del bazo de ratones a los que se administraron por vía intramuscular los compuestos del Ejemplo 1 y el Ejemplo 4.
 40 La Fig. 5 muestra el porcentaje de linfocitos T de memoria efectores que expresan CD8 en células del bazo de ratones a los que se administraron por vía intramuscular los compuestos del Ejemplo 1 y del Ejemplo 4.

Descripción de las realizaciones

- 45 En caso de que un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente exista en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la presente divulgación incluye en su alcance cualquier forma ópticamente activa o racémica que tenga una actividad fisiológica como se menciona a continuación. La síntesis de tales formas ópticamente activas se puede llevar a cabo mediante técnicas convencionales de química orgánica bien conocidas en la técnica, por ejemplo, una síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o una resolución de una mezcla racémica. La actividad fisiológica se puede evaluar mediante una técnica de laboratorio convencional como se menciona más adelante.

El compuesto de fórmula (I) puede existir en forma solvatada o no solvatada, tal como un hidrato.

- 55 También, el compuesto de fórmula (1) puede estar en forma deuterada, en donde uno o más ¹H están reemplazados con ²H(D).

- 60 La forma del compuesto de fórmula (1) puede ser, pero sin limitación, amorfa o existir en forma de un cristal. El polimorfismo cristalino puede estar presente en un compuesto cristalino de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, por tanto, el compuesto de la presente invención incluye aquellos en cualquier forma cristalina.

- 65 La expresión "átomo de halógeno" como se usa en el presente documento incluye átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo, y preferentemente, átomo de flúor o átomo de cloro.

La expresión "alquileo de cadena lineal" como se usa en el presente documento incluye un alquileo de 1 a 6 átomos de carbono de cadena lineal. Algunos ejemplos específicos del alquileo de cadena lineal incluyen, pero sin limitación, metileno, etileno, n-propileno y n-butileno.

5 La expresión "grupo alquilo" como se usa en el presente documento incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos específicos de los grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y *terc*-butilo.

10 El término "cicloalcano" como se usa en el presente documento incluye cicloalcanos de 4 a 8 miembros, específicamente, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano, y preferentemente, ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano.

La expresión "grupo divalente derivado de cicloalcano" incluye, pero sin limitación, un grupo divalente capaz de unirse a átomos vecinos en diferentes átomos de carbono del cicloalcano.

15 La expresión "grupo alcoxi", como se utiliza en el presente documento, incluye un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos específicos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxilo, butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, pentoxi e isopentoxi.

20 La expresión "heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros" incluye heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de 2 o 3 átomos de nitrógeno, 0 o 1 átomo de oxígeno y 0 o 1 átomo de azufre, en donde al menos dos átomos de nitrógeno están contenidos en el anillo. Algunos ejemplos específicos incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina, perhidroazepina, imidazolidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y perhidro-1,4-diazepina.

25 El "heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros" puede ser uno de 5 a 8 miembros del "heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros" mencionado anteriormente.

30 Algunos ejemplos del grupo sustituyente para el heterociclo saturado que contiene nitrógeno incluyen preferentemente un grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo hidroximetilo, grupo hidroxietilo, grupo carbonilo, grupo hidroxilo y átomo de halógeno, y más preferentemente grupo hidroxilo y átomo de halógeno. El heterociclo saturado que contiene nitrógeno puede estar sustituido con 1 a 4 de dichos grupos sustituyentes iguales o diferentes.

35 En la fórmula (1), X representa metileno, átomo de oxígeno, átomo de azufre, SO, SO₂ o NR⁷, en donde R⁷ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono. R⁷ representa preferentemente átomo de hidrógeno o grupo metilo. X representa preferentemente metileno.

40 En la fórmula (1), R¹ representa preferentemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos específicos de R¹ incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo y grupo butilo.

45 En la fórmula (1), R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido o no sustituido. Cuando el grupo alquilo está sustituido, algunos ejemplos específicos del grupo sustituyente incluyen un grupo hidroxilo. Algunos ejemplos específicos de R² incluyen átomo de hidrógeno, grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo hidroximetilo y grupo hidroxietilo.

50 En la fórmula (1), R³ representa preferentemente un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquilitio de 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos específicos de R³ incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo o grupo butilo, y más preferentemente grupo metilo.

55 En la fórmula (1), algunos ejemplos de R⁴ incluyen preferentemente átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, átomo de hidroxilo o halógeno, y más preferentemente átomo de hidrógeno y grupo metoxi.

60 En la fórmula (1), Y¹ representa preferentemente un enlace simple, -(CR⁹R¹⁰)_p- o -(CR⁹R¹⁰)_r-O-(CR⁹R¹⁰)_r-, en donde R⁹, R¹⁰, R^{9'} y R^{10'} son independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. R⁹, R¹⁰, R^{9'} y R^{10'} son preferentemente independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, más preferentemente un átomo de hidrógeno. Más preferentemente, Y¹ es un enlace simple o -(CR⁹R¹⁰)_p-.

65 En la fórmula (1), cuando Y¹ es -(CR⁹R¹⁰)_p-, p es preferentemente un número entero de 1 a 4, más preferentemente, 1, 2 o 3.

En la fórmula (1), cuando Y¹ es -CH=CH-(CR⁹R¹⁰)_q- o -C≡C-(CR⁹R¹⁰)_q-, q y q' son preferentemente independientemente un número entero de 0 a 3, más preferentemente 0 o 1.

En la fórmula (1), cuando Y¹ es -(CR⁹R¹⁰)_r-O-(CR⁹R¹⁰)_{r'}-, r es preferentemente un número entero de 0 a 3, r' es preferentemente de 1 a 4. La suma de r y r' es 5 o menos, más preferentemente r es 0 o 1, y r' es 1 o 2.

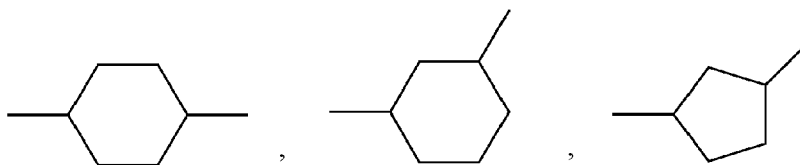
En la fórmula (1), cuando Y¹ es un enlace simple o -(CR⁹R¹⁰)_p-, Y² representa un enlace sencillo o -C(O)-(carbonilo).

En una realización preferida, Y¹ representa un enlace simple e Y² representa -C(O)-.

En una realización preferida, Y¹ representa -(CR⁹R¹⁰)_p- e Y² representa un enlace simple, en donde R⁹ y R¹⁰ son preferentemente independientemente átomo de hidrógeno o grupo metilo, más preferentemente átomo de hidrógeno, y p es preferentemente un número entero de 1 a 4, más preferentemente, 1, 2 o 3.

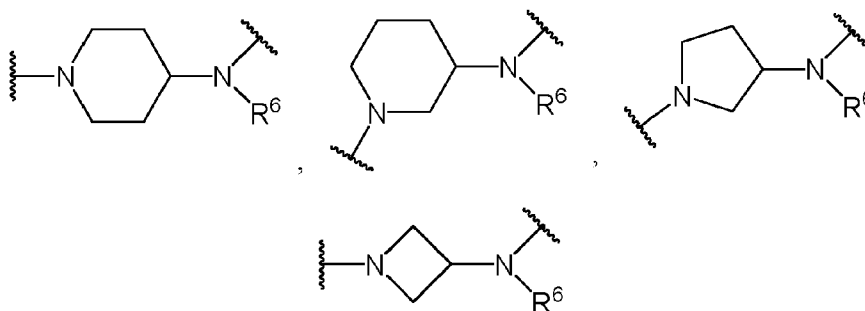
De acuerdo con una realización de la presente invención, L en la fórmula (1) es un alquileo de 2 a 4 átomos de carbono de cadena lineal, preferentemente alquileo de cadena lineal de 2 o 3 átomos de carbono, y más preferentemente etileno.

En una realización de la presente invención, L en la fórmula (1) representa un grupo divalente derivado de cicloalcano de 4 a 8 miembros, más preferentemente un grupo divalente derivado de cicloalcano de 5 o 6 miembros. Algunos ejemplos específicos del grupo divalente incluyen los siguientes grupos divalentes.



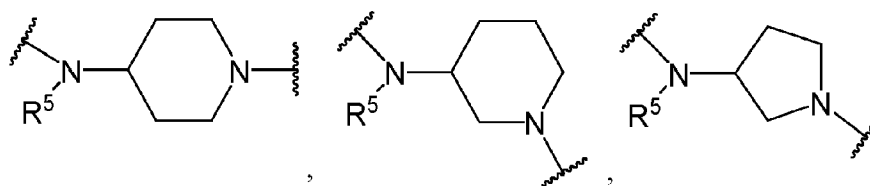
En una realización de la presente invención, R⁵ y R⁶ en la fórmula (1) representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido o no sustituido, preferentemente independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente independientemente átomo de hidrógeno o grupo metilo, y aún más preferentemente átomo de hidrógeno. Cuando el grupo alquilo está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre grupo hidroxilo o átomo de halógeno.

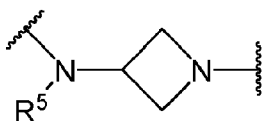
En una realización de la presente invención, bien R⁵ o R⁶ en la fórmula (1) puede estar unido a cualquier átomo de carbono de L para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, preferentemente un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros. Algunos ejemplos específicos del heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros formado por R⁵ junto con cualquier átomo de carbono de L incluyen los siguientes.



en donde R⁶ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido.

Algunos ejemplos específicos del heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros formado por R⁵ junto con cualquier átomo de carbono de L incluyen los siguientes.

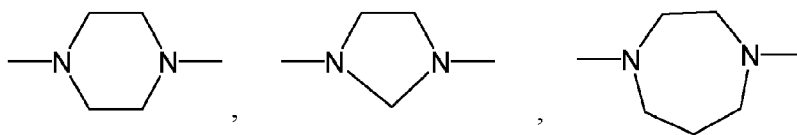




en donde R^5 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido.

5 En una realización de la presente invención, R^5 y R^6 en la fórmula (1) se pueden tomar juntos para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido, preferentemente heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros. Algunos ejemplos específicos de tales heteroanillos saturados que contienen nitrógeno incluyen los heterociclos saturados que contienen nitrógeno de las siguientes fórmulas:

10



15 Cuando R^5 o R^6 está unido a cualquier átomo de carbono de L para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros sustituido o cuando R^5 y R^6 se toman juntos para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros sustituido, el grupo sustituyente es preferentemente de 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno.

20 En la fórmula (1), m representa preferentemente 1.

20

En la fórmula (1), los enlaces representados por son independientemente un enlace simple o un doble enlace, preferentemente todos los enlaces simples o todos los dobles enlaces, más preferentemente todos los dobles enlaces.

25 En una realización preferida, el compuesto de fórmula (1) es un compuesto en donde

X representa metileno,

R^1 representa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

30

R^2 representa átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido con grupo hidroxilo,

R^3 representa un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono,

R^4 representa átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

35

Y^1 representa un enlace simple o $-(CR^9R^{10})_p-$,

Y^2 representa $-C(O)-$,

L representa un alquileo de 2 a 6 átomos de carbono de cadena lineal,

R^5 y R^6 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

40

o R^5 o R^6 está unido con cualquier átomo de carbono de L para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, o R^5 y R^6 se toman juntos para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido,

m representa 0 o 1, preferentemente 1,

 representan todos los enlaces simples o todos los dobles enlaces, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En una realización preferida, el compuesto de fórmula (1) es un compuesto en donde

X representa metileno,

R^1 representa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

50

R^2 representa átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido con grupo hidroxilo,

R^3 representa un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono,

R^4 representa átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

55

Y^1 representa $-(CR^9R^{10})_p-$

Y^2 representa un enlace simple,

L representa un alquileo de 2 a 6 átomos de carbono de cadena lineal,

R^5 y R^6 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

o R^5 o R^6 está unido con cualquier átomo de carbono de L para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, o R^5 y R^6 se toman juntos para formar un heterociclo saturado que contiene

nitrógeno de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido,
m representa 0 o 1, preferentemente 1,

- - - - - representan todos los enlaces simples o todos los dobles enlaces, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

En una realización preferida, el compuesto de fórmula (1) es un compuesto en donde

X representa metileno,

R¹ representa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

10 R² representa átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido con grupo hidroxilo,

R³ representa un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono,

R⁴ representa átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

15 Y¹ representa un enlace simple e Y² representa -C(O)-, o Y¹ representa -(CR⁹R¹⁰)_p- e Y² representa un enlace simple,

L representa un alquileo de 2 a 6 átomos de carbono de cadena lineal,

R⁵ y R⁶ representan independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

m representa 0 o 1, preferentemente 1,

20 - - - - - representan todos los enlaces simples o todos los dobles enlaces, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Algunos ejemplos de compuestos preferidos de la presente invención incluyen los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

25

(4E,8E,12E,16E,20E)-N-(2-{{4-[(2-amino-4-{{1-hidroxihexan-3-il}}amino)}-6-metilpirimidin-5-

il}metil}bencil}(metil)amino}etil)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenamida;

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{{4-[(2-amino-4-{{1-hidroxipentan-2-il}}amino)}-6-metilpirimidin-5-il}metil]-3-

30

metoxibencil}piperazin-1-il)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaen-1-ona;

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{{4-[(2-amino-4-{{1-hidroxipentan-2-il}}amino)}-6-metilpirimidin-5-il}metil]-3-

metoxibenzoil}piperazin-1-il)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaen-1-ona;

4-[(2-amino-4-{{1-hidroxipentan-2-il}}amino)}-6-metilpirimidin-5-il}metil]-N-(2-{{(4E,8E,12E,16E,20E)-

4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenoil}amino}etil)-3-metoxibenzamida; y

35

4-[(2-amino-4-{{1-hidroxipentan-2-il}}amino)}-6-metilpirimidin-5-il}metil]-N-(2-{{(4E,8E,12E,16E,20E)-

4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenoil}(metil)amino}etil)-3-metoxibenzamida.

Como alternativa,

(4E,8E,12E,16E,20E)-N-(2-{{4-[(2-amino-4-{{(3S)-1-hidroxihexan-3-il}}amino)}-6-metilpirimidin-5-

40

il}metil}bencil}(metil)amino}etil)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenamida;

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{{4-[(2-amino-4-{{(2S)-1-hidroxipentan-2-il}}amino)}-6-metilpirimidin-5-il}metil]-3-

metoxibencil}piperazin-1-il)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaen-1-ona;

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{{4-[(2-amino-4-{{(2S)-1-hidroxipentan-2-il}}amino)}-6-metilpirimidin-5-il}metil]-3-

45

metoxibenzoil}piperazin-1-il)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaen-1-ona;

4-[(2-amino-4-{{(2S)-1-hidroxipentan-2-il}}amino)}-6-metilpirimidin-5-il}metil]-N-(2-{{(4E,8E,12E,16E,20E)-

4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenoil}amino}etil)-3-metoxibenzamida; y

4-[(2-amino-4-{{(2S)-1-hidroxipentan-2-il}}amino)}-6-metilpirimidin-5-il}metil]-N-(2-{{(4E,8E,12E,16E,20E)-

4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenoil}(metil)amino}etil)-3-metoxibenzamida.

50

La presente invención incluye una composición que comprende una pluralidad de los compuestos anteriores combinados.

Algunos ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (1) como se usa en el presente documento incluyen sales de adición de ácidos o sales de adición de bases del compuesto de fórmula (1).

55

Algunos ejemplos de sal de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico y ácido maleico. Algunos ejemplos de sal de adición de base incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio y sal de potasio, sales de metales alcalinotérreos como la sal de calcio y la sal de amonio.

60

El compuesto de fórmula (1) se puede producir mediante los siguientes procesos utilizando un compuesto conocido como material de partida.

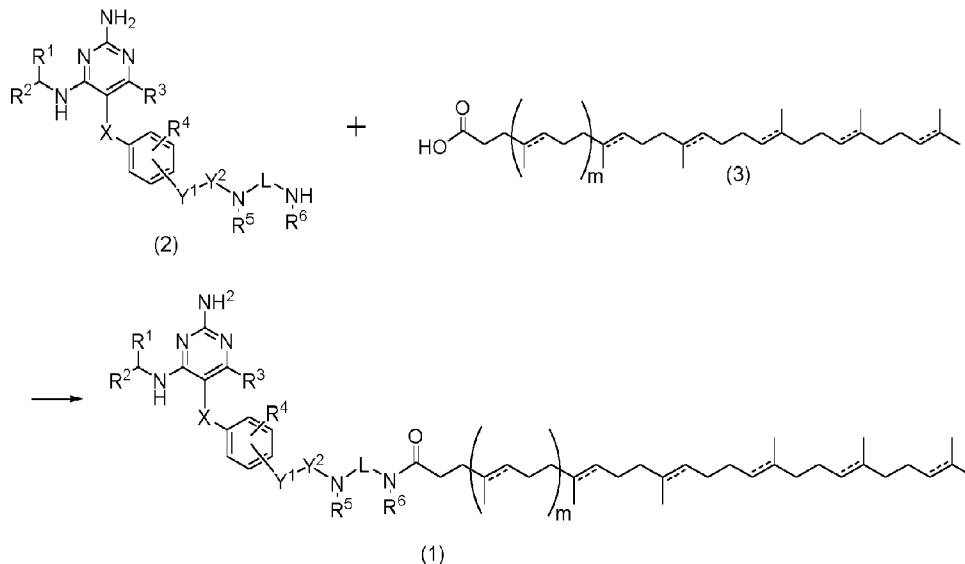
El material de partida se puede utilizar en forma de una sal. Los siguientes procesos son meramente ilustrativos y el compuesto puede producirse mediante otro proceso basado apropiadamente en el conocimiento de un experto en síntesis orgánica.

65

[Proceso 1 para la preparación del Compuesto (1)]

Se puede preparar un compuesto de fórmula (1) o una sal del mismo, por ejemplo, mediante el siguiente proceso.

5



El compuesto (1) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (3) con el compuesto (2) en un disolvente inerte, mediante un agente condensante, opcionalmente, en presencia de una base.

10

La base no está limitada siempre que sea utilizada por un experto en la materia en reacciones químicas orgánicas, y los ejemplos incluyen bases orgánicas tales como N-metilmorfolina, trietilamina, diisopropilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, dimetilaminopiridina y picolina; y bases inorgánicas tales como bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato sódico y carbonato potásico. La base puede usarse generalmente en una cantidad de 0,1 a 100 equivalentes, preferentemente de 1 a 5 equivalentes, con respecto al compuesto (3).

15

El agente condensante podrá ser los descritos en Experimental Chemistry Course, Vol. 22, editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., y los ejemplos incluyen ésteres de ácido fosfórico tales como cianofosfato de dietilo y azida de difenilfosforilo; carbodiímidas tales como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dietilaminopropil)-carbodiímida (WSC·HCl) y dicitlohexilcarbodiímida (DCC); combinaciones de un disulfuro tal como disulfuro de 2,2'-dipiridilo y una fosfina tal como trifenilfosfina; haluros de fósforo tales como cloruro de N,N'-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCl); combinaciones de un diéster de ácido azodicarboxílico tal como azodicarboxilato de dietilo y una fosfina tal como trifenilfosfina; haluros de 2-halo-1-alkilpiridinio inferior tales como yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio; 1,1'-carbonilidimidazol (CDI); azida de difenilfosforilo (DPPA); cianuro de dietilfosforilo (DEPC); tetrafluoroboratos tales como tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) y tetrafluoroborato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolidinio (ClB); fosfatos tales como hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (PYBOP) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU).

20

25

30

Algunos ejemplos del disolvente inerte incluyen disolventes de éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; disolventes de hidrocarburo, tales como hexano, heptano, tolueno, benceno y xileno; disolventes de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; disolventes cetónicos tales como acetona; disolventes apróticos tales como acetonitrilo, N,N'-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida; y una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción se selecciona preferentemente entre, pero sin limitación, el intervalo de aproximadamente -70 °C a 100 °C, más preferentemente de 0 °C a 40 °C.

35

Como alternativa, el compuesto (3) se puede convertir en un haluro de ácido mediante un agente halogenante (p. ej., 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina, oxicluro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo) y, a continuación, hacerse reaccionar con el compuesto (2) en un disolvente inerte, opcionalmente, en presencia de una base, para obtenerse el compuesto (1).

40

Como alternativa, el compuesto (3) se puede convertir en un haluro de ácido mediante un agente halogenante (p. ej., 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina, oxicluro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo) y, a continuación, hacerse reaccionar con el compuesto (2) en un disolvente inerte, opcionalmente, en

45

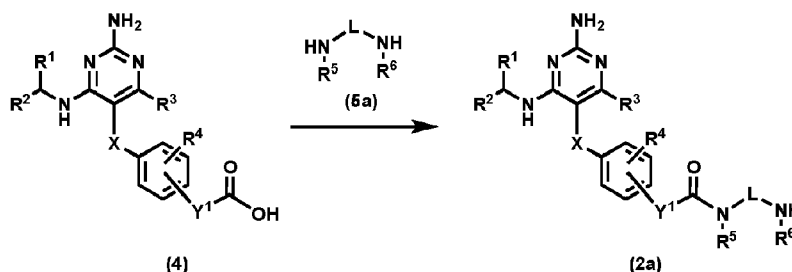
presencia de una base, para obtenerse el compuesto (1).

Algunos ejemplos del disolvente inerte incluyen disolventes de éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; disolventes de hidrocarburo, tales como hexano, heptano, tolueno, benceno y xileno; disolventes de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; disolventes cetónicos tales como metiletilcetona y acetona; y disolventes apróticos tales como acetonitrilo, N,N'-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida. Algunos ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como N-metilmorfolina, trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, dimetilaminopiridina, picolina. El agente halogenante se puede utilizar en una cantidad de 0,1 a 100 equivalentes, preferentemente de 0,8 a 3 equivalentes, con respecto al compuesto (3). La temperatura de reacción se selecciona preferentemente entre, pero sin limitación, el intervalo de aproximadamente -30 °C a 60 °C.

El compuesto (3) se puede preparar de acuerdo con un método bien conocido en la técnica (véase Org. Biomol. Chem. 2011, 9, 4367).

[Proceso 1 para la preparación del Compuesto (2)]

El compuesto (2a), en donde Y² en la fórmula (2) es -C(O)-, o una sal del mismo, se puede preparar, por ejemplo, mediante el siguiente proceso.



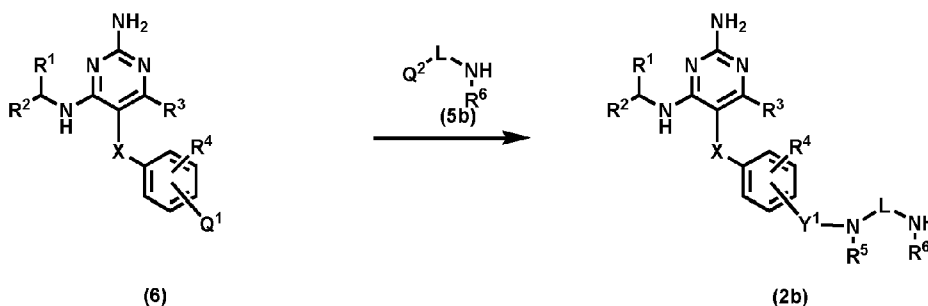
en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y¹ y L son como se han definido anteriormente.

El compuesto (2a) se puede sintetizar a partir del compuesto (4) y el compuesto (5a) de acuerdo con un método como el descrito para la preparación del compuesto (1).

El compuesto (4) se puede preparar de acuerdo con un método bien conocido en la técnica, tal como los descritos en los documentos WO 2009/067081 y WO 2010/103885.

[Proceso 2 para la preparación del Compuesto (2)]

El compuesto (2b), en donde Y² en la fórmula (2) es un enlace sencillo, o una sal del mismo, se puede preparar, por ejemplo, mediante el siguiente proceso.



en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y L son como se han definido anteriormente, Y¹ es -(CR⁹R¹⁰)_p-, -CH=CH-(CR⁹R¹⁰)_q- o -C≡C-(CR⁹R¹⁰)_{q'}- en donde p, q y q' son como se ha definido anteriormente, y (1) Q¹ representa -Y¹NHR⁵ y Q² representa CHO; o (2) Q¹ representa -Y¹-CHO, en donde Y¹ está ausente o representa alquileo e -Y¹-(CR⁹R¹⁰)- corresponde a -Y¹-, y Q² representa -CH₂NHR⁵.

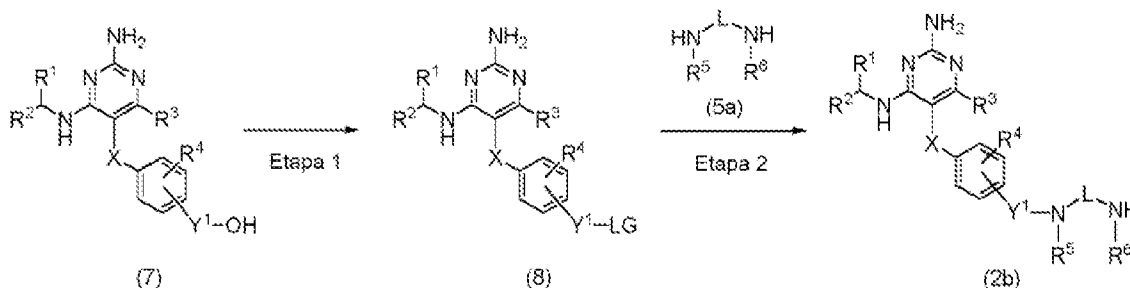
El compuesto (2b) se puede preparar acoplando el compuesto (6) y el compuesto (5b) en unas condiciones de aminación reductora bien conocidas en la técnica. Específicamente, un compuesto de aldehído y un compuesto de amina pueden hacerse reaccionar en un disolvente con un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio y

cianoborohidruro de sodio, en presencia o ausencia de un ácido tal como ácido acético para preparar el compuesto (2b).

5 El compuesto (6) se puede preparar de acuerdo con un método bien conocido en la técnica, tal como se describe en el documento WO2010/133885, documento WO2012/066335 y documento WO2012/066336.

[Proceso 3 para la preparación del Compuesto (2)]

10 También, el compuesto (2b) o una sal del mismo se puede preparar de acuerdo con el siguiente proceso.



15 en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y L son como se han definido anteriormente, e Y¹ es $-(CR^9R^{10})_p-$, $-CH=CH-$, $(CR^9R^{10})_q-$, $-C\equiv C-(CR^9R^{10})_q-$ o $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^9R^{10})_r-$, en donde R⁹, R¹⁰, R^{9'}, R^{10'}, p, q, q', r y r' son como se han definido anteriormente, y LG es un grupo saliente.

Etapa 1

20 El compuesto (7) se puede preparar de acuerdo con un método bien conocido en la técnica (véase los documentos WO 2010/133885, WO 2012/066336, etc.). El grupo saliente LG en el compuesto (8) no está limitado siempre que sea bien conocido en la técnica, y puede utilizarse adecuadamente un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo o similares.

25 El compuesto (8) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (7) con cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo o similares, en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina, dimetilaminopiridina, carbonato de sodio, carbonato de potasio o similares. La temperatura de reacción se selecciona preferentemente entre, pero sin limitación, el intervalo de aproximadamente 0 °C a 120 °C.

30 Etapa 2

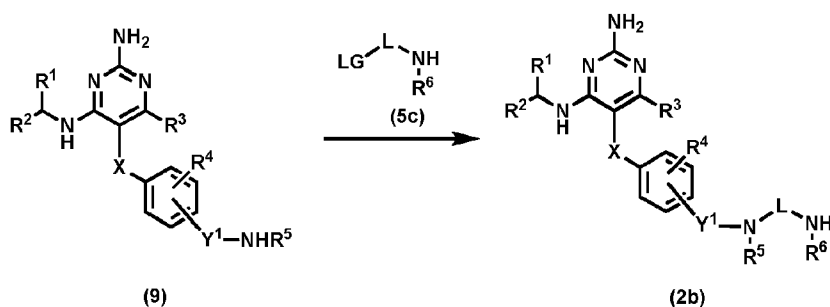
El compuesto (2b) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (8) con el compuesto (5a) en un disolvente inerte en presencia de una base.

35 La base no está limitada siempre que se use como base en una reacción habitual, y los ejemplos incluyen bases orgánicas tales como N-metilmorfolina, trietilamina, diisopropilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, dimetilaminopiridina; bases inorgánicas tales como el bicarbonato de sodio, bicarbonato potásico, carbonato de sodio, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido de sodio e hidruro de sodio. La base puede usarse generalmente en una cantidad de 0,1 a 100 equivalentes, preferentemente de 1 a 3 equivalentes, con respecto al compuesto (8).

45 Algunos ejemplos del disolvente inerte incluyen disolventes de éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; disolventes de hidrocarburo, tales como hexano, heptano, tolueno, benceno y xileno; disolventes apróticos tales como acetonitrilo, N,N'-dimetilformamida, N-metil-pirolidona, dimetilsulfóxido; y una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción se selecciona preferentemente entre, pero sin limitación, el intervalo de aproximadamente 0 °C a 120 °C.

[Proceso 4 para la preparación del Compuesto (2)]

50 También, el compuesto (2b) o una sal del mismo se puede preparar de acuerdo con el siguiente proceso.



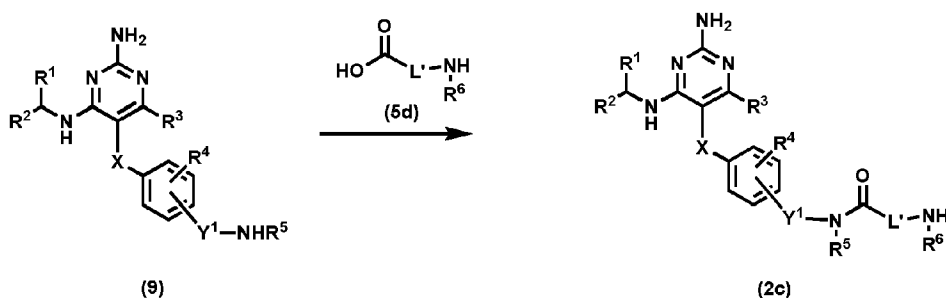
5 en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han descrito anteriormente, L es alquileo sustituido o no sustituido de 2 a 6 átomos de carbono, Y¹ es un enlace simple, -(CR⁹R¹⁰)_q-, -CH=CH-(CR⁹R¹⁰)_q-, -C≡C-(CR⁹R¹⁰)_q-, o -(CR⁹R¹⁰)_r-O-(CR⁹R¹⁰)_r-, en donde R⁹, R¹⁰, R^{9'}, R^{10'}, q, q', r y r' son como se han definido anteriormente, y LG es un grupo saliente.

10 El Compuesto (2b) se puede preparar de manera similar a la descrita en la etapa 2 del proceso 3 para la preparación del compuesto (2), mediante el compuesto (9) y el compuesto (5c).

El compuesto (9) se puede preparar de acuerdo con un método bien conocido en la técnica, tales como los descritos en los documentos WO2010/133885 y WO2012/066336.

15 [Proceso 5 para la preparación del Compuesto (2)]

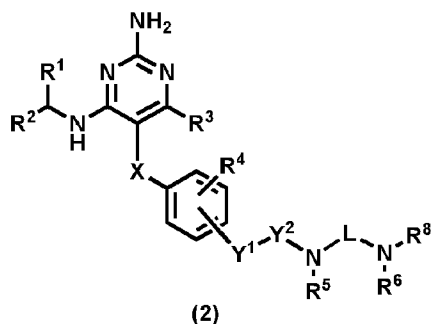
El compuesto (2c) o una sal del mismo se puede preparar de acuerdo con el siguiente proceso.



20 en donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han descrito anteriormente, L' es alquileo sustituido o no sustituido de 1 a 5 átomos de carbono, Y¹ es un enlace simple, -(CR⁹R¹⁰)_p-, -CH=CH-(CR⁹R¹⁰)_q-, -C≡C-(CR⁹R¹⁰)_q-, o -(CR⁹R¹⁰)_r-O-(CR⁹R¹⁰)_r-, en donde R⁹, R¹⁰, R^{9'}, R^{10'}, p, q, r y r' son como se han definido anteriormente.

25 El compuesto (2c) se puede preparar como se describe en el proceso para la preparación del compuesto (1), mediante el compuesto (9) y el compuesto (5d).

30 Los compuestos intermedios en los procesos descritos anteriormente incluyen compuestos de fórmula (2):



en donde

35 X es metileno, átomo de oxígeno, átomo de azufre, SO, SO₂ o NR⁷, en donde R⁷ es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

- R¹ y R² son independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, siempre que cuando el grupo alquilo esté sustituido, esté sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en grupo hidroxilo, átomo de halógeno y un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;
- 5 R³ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- R⁴ es átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o grupo ciano;
- 10 Y¹ es un enlace simple, -(CR⁹R¹⁰)_p-, -CH=CH-(CR⁹R¹⁰)_q-, -C≡C-(CR⁹R¹⁰)_q- o -(CR⁹R¹⁰)_r-O-(CR⁹R¹⁰)_r-, en donde R⁹, R¹⁰, R^{9'} y R^{10'} son independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- Y² es un enlace sencillo o -C(O)-;
- 15 L es un alquileo de 2 a 6 átomos de carbono de cadena lineal sustituido o no sustituido o un grupo divalente derivado de cicloalcano de 4 a 8 miembros, siempre que, cuando el alquileo de cadena lineal o el cicloalcano esté sustituido, esté sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, grupo hidroxilo y átomo de halógeno, y uno cualquiera del grupo metileno en el alquileo de cadena lineal de L esté opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo;
- 20 R⁵ y R⁶ son independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, o bien R⁵ o R⁶ está unido a cualquier átomo de carbono de L para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, o bien R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; siempre que cuando el grupo alquilo esté sustituido, esté sustituido con 1 a 4 grupos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en grupo hidroxilo y átomo de halógeno; cuando el heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros o el heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros esté sustituido, esté sustituido con 1 a 4 grupos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo hidroximetilo, grupo hidroxietilo, grupo carbonilo, grupo hidroxilo y átomo de halógeno;
- 25 p es un número entero de 1 a 6;
- q y q' son independientemente un número entero de 0 a 4;
- 30 r es un número entero de 0 a 5, y r' es un número entero de 1 a 5, siempre que r' sea un número entero de 2 o mayor cuando la suma de r y r' sea 5 o menor, e Y² sea un enlace simple; y
- R⁸ es un átomo de hidrógeno o un grupo protector amino, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El grupo protector de R⁸ en la fórmula (2) puede ser, pero sin limitación, un grupo comúnmente utilizado como grupo protector para el grupo amino. Los ejemplos específicos incluyen carbamatos tales como el grupo t-butoxicarbonilo, grupo benciloxicarbonilo y grupo 9-fluorenilmetiloxicarbonilo; grupo bencilo; sulfonas tales como el grupo nosilo; imidas tales como la ftalimida.

En un proceso descrito en el presente documento, si un grupo funcional específico, tal como grupo hidroxilo o grupo amino, en un reactivo es necesario que esté protegido, la protección/desprotección se puede realizar con uno o más grupos protectores en una etapa apropiada del proceso de acuerdo con un procedimiento bien conocido en la técnica.

La protección/desprotección de grupos funcionales se describe en J. W. F. McOmie, Ed., "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press (1973) y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, Wiley-Interscience (1999).

La composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente, puede estar junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de fórmula (1) tiene la actividad de inducir o potenciar un anticuerpo específico de antígeno, específicamente una IgG específica de antígeno, más específicamente una IgG específica de antígeno de tipo Th1 (p. ej., IgG2c).

55 Además, el compuesto de fórmula (1) tiene una actividad de inducir o potenciar linfocitos T que expresan CD4 (es decir, restringidos a MHC de clase 2) y/o que expresan CD8 (es decir, restringidos a MHC de clase 1).

Adicionalmente, el compuesto de fórmula (1) tiene la actividad de inducir o potenciar los linfocitos T específicos de antígeno restringidos a MHC.

60 También, el compuesto de fórmula (1) tiene una actividad de inducir o mejorar los linfocitos T de memoria, específicamente linfocitos T de memoria efectoras que expresan CD8.

Además, el compuesto de fórmula (1), cuando se administra a un mamífero, se caracteriza, porque la actividad para inducir mediadores inflamatorios sistémicos, es decir, para aumentar la concentración de interferón- α , interferón- γ , IL-6, IP-10 o similar, es menor que la de la misma dosis del compuesto sin estructura de escualeno.

La composición farmacéutica contiene una proteína antigénica o un péptido antigénico derivado de un patógeno. Algunos ejemplos de proteína antigénica o péptido antigénico incluyen un antígeno derivado de patógeno tal como una proteína o un péptido parcial de la misma derivado de un virus o una bacteria.

5 Algunos ejemplos de la vía de administración de la composición farmacéutica incluyen administración parenteral, específicamente administraciones intravascular (p. ej., intravenosa), subcutánea, intradérmica, intramuscular, intranasal y percutánea.

10 La forma farmacéutica de la composición farmacéutica de la presente invención puede ser una formulación líquida para inyección o gotas nasales o una formulación liofilizada preparada liofilizando la formulación líquida.

15 Algunos ejemplos de formulación líquida para inyección incluyen una emulsión que contiene una solución acuosa y una composición oleosa, un liposoma, una solución o suspensión acuosa donde un principio activo y/o un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se disuelven o se dispersan en agua, y una solución o suspensión oleaginosa donde un principio activo y/o un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se disuelven o se dispersan en aceite.

20 Algunos ejemplos de formulación líquida para gotas nasales incluyen una emulsión que contiene una solución acuosa y una composición oleosa, un liposoma, una solución o suspensión acuosa donde un principio activo y/o un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se disuelven o se dispersan en agua.

25 La solución acuosa, la formulación en solución acuosa o la formulación en suspensión acuosa puede ser una solución acuosa o una suspensión acuosa que contiene agua destilada para inyección, y apropiadamente, un amortiguador, un agente ajustador de pH, un estabilizante, un agente isotonzante o un agente emulsionante.

30 La composición oleosa, la formulación en solución oleosa o la formulación en suspensión oleosa puede ser una composición que contiene un aceite y una grasa vegetal, aceite y grasa animal, un hidrocarburo, un éster de ácido graso, o similares, más específicamente, una composición que contiene escualeno, escualano o similares.

35 La emulsión como se usa en el presente documento puede ser una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. El aceite usado en la emulsión de aceite en agua no está limitado siempre que sea capaz de disolver o dispersar uniformemente el compuesto de fórmula (1) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), pero puede ser un aceite y una grasa vegetal, un aceite y una grasa animal, un hidrocarburo, un éster de ácido graso, o similar, y más específicamente, escualeno, escualano o similares. El aceite usado en la emulsión de agua en aceite no está limitado siempre que sea capaz de disolver o dispersar uniformemente el compuesto de fórmula (1) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), pero puede ser un aceite y una grasa vegetal, un aceite y una grasa animal, un hidrocarburo, un éster de ácido graso, o similares.

40 Específicamente, la emulsión de aceite en agua puede contener del 0,1 al 10 % en peso de escualeno. En una realización, la emulsión de aceite en agua puede contener del 0,001 al 1 % en peso de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y del 1 al 10 % en peso de escualeno. La emulsión de aceite en agua puede comprender además uno o más tensioactivos o agentes amortiguadores. El tensioactivo y su cantidad no están limitados siempre que sean preferibles para mantener un estado emulsionado uniforme, y los ejemplos incluyen polisorbatos, aceites de ricino hidrogenados con polioxietileno, polioxietileno polioxipropilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de polialcoholes y ésteres de ácidos grasos, por ejemplo, del 0,1 al 5 % en peso de polisorbato 80, del 0,1 al 5 % en peso de trioleato de sorbitán (p. ej., Span 85™). Algunos ejemplos de agente amortiguador incluyen fosfato y sal de ácido orgánico.

50 En la preparación de una formulación liofilizada, se puede añadir un excipiente según corresponda. El excipiente y su cantidad no están limitados siempre que sean preferibles para formar una buena torta liofilizada o polvo liofilizado, y los ejemplos incluyen sacáridos, alcoholes de azúcar, aminoácidos y cloruro de sodio, por ejemplo, del 0,1 al 20 % de manitol.

55 La composición farmacéutica de la presente invención puede contener además otros aditivos, y algunos ejemplos de dichos aditivos incluyen tensioactivos, antioxidantes, conservantes y agentes calmantes.

60 El compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar en una dosis unitaria que en general varía entre 5 y 5000 mg/m² de superficie corporal, es decir, de aproximadamente 0,1 ng/kg a 100 mg/kg, que proporciona una dosis profiláctica o terapéuticamente eficaz. La forma farmacéutica unitaria para inyecciones, comprimidos o cápsulas generalmente contienen, por ejemplo, de 1 ng a 250 mg de principio activo, y preferentemente, se utiliza en dosis que varían de 1 ng a 50 mg/kg al día. Sin embargo, la dosis diaria puede variar de acuerdo con el hospedador que se vaya a tratar, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad que se vaya a tratar. Así pues, la dosis óptima puede ser determinada por un médico que trate a un paciente individual o a un animal de sangre caliente.

65

El término "tratamiento" tal como se utiliza en el presente documento significa aliviar algunos o todos los síntomas de la enfermedad, en su totalidad o en parte, o prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad.

5 El término "prevención" como se usa en el presente documento significa la prevención primaria de la enfermedad (prevención de la aparición de la enfermedad) o prevención secundaria (prevención de la recaída en un paciente cuyos síntomas se han aliviado o la enfermedad se ha curado después de la aparición de la enfermedad, prevención de recurrencia).

10 Dado que el compuesto de fórmula (1) tiene una actividad adyuvante inmunitaria *in vitro* o *in vivo*, es útil como adyuvante de vacuna para mantener o mejorar la inmunogenicidad del antígeno.

15 El compuesto de fórmula (1) del mismo se puede usar para mantener o mejorar el efecto de una sustancia inmunoestimulante (sustancia inmunoestimuladora) que es un agente para tratar o prevenir una enfermedad, es decir, una sustancia que induce una reacción inmunitaria específica de un antígeno.

20 Además, la composición farmacéutica de la presente invención puede prevenir diversas enfermedades infecciosas tales como verruga genital, verruga común, verruga plantar, hepatitis B, hepatitis C, virus del herpes simple, molusco contagioso, viruela, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus del papiloma humano (VPH), virus RS, norovirus, citomegalovirus (CMV), virus de la varicela zóster (VZV), rinovirus, adenovirus, coronavirus, gripe y paragripe; enfermedades bacterianas tales como la tuberculosis, *Mycobacterium avium* y la enfermedad de Hansen; infecciones tales como micosis, clamidia, candida, *Aspergillus*, meningitis criptocócica, *Pneumocystis carini*, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, malaria, infección por tripanosoma y leishmaniasis. Algunos ejemplos del principio activo de la vacuna para prevenir infecciones incluyen, pero sin limitación, sustancias derivadas de microorganismos/patógenos, incluidas bacterias, hongos, protozoos y virus que causan enfermedades

25 infecciosas, tales como proteína antigénica y péptido antigénico (péptido parcial) de dicha proteína antigénica.

30 Algunos ejemplos del péptido antigénico vírico derivado del antígeno vírico incluyen, pero sin limitación, péptido de proteína de matriz de gripe 58-66 (Jager E *et al.*, Int. J. Cancer 67: 54 (1996)), péptido E7 del HPV16 86-93 (van Driel WJ *et al.*, Eur. J. Cancer 35:946 (1999)), péptido de E7 del HPV 12-20 (Scheibenbogen C *et al.*, J. Immunother 23: 275 (2000)), péptido de E7 del HPV16 11-20 (Smith JW *et al.*, J. Clin. Oncol. 21: 1562 (2003)), gD de HSV2 (Berman PW *et al.*, Science 227: 1490 (1985)), gB de CMV (Frey SE *et al.*, Infect Dis. 180: 1700 (1999), Gonczol E. *et al.*, Exp. Opin. Biol. Ther. 1: 401 (2001)) y pp65 de CMV (Rosa CL *et al.*, Blood 100: 3681 (2002), Gonczol E. *et al.*, Exp. Opin. Biol. Ther. 1: 401 (2001)).

35 La proteína antigénica puede prepararse mediante clonación de ADNc, que codifica la proteína antigénica y su expresión en una célula hospedadora, de acuerdo con un libro de texto tal como Molecular Cloning 2.^a ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989).

40 La síntesis del péptido antigénico se puede llevar a cabo de acuerdo con un método utilizado en general en la química de péptidos, por ejemplo, como se describe en la bibliografía (Peptide Synthesis, Interscience, Nueva York, 1966; The Proteins, Vol. 2, Academic Press Inc., Nueva York, 1976).

45 La presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos, que no deben considerarse limitativos en ningún aspecto.

[Ejemplos]

50 THF: tetrahidrofurano
EtOAc: acetato de etilo
NMP: N-metilpirrolidinona
TEA: trietilamina

Las condiciones de medición para la espectrometría de masas por cromatografía líquida de alta resolución (LCMS) fueron las siguientes. Los valores observados de MS (m/z) se mostraron con respecto a M+H.

55 Detector de MS: LCMS-IT-TOF
HPLC: Shimadzu Nexera X2 LC 30AD
Columna: Nueva columna de 1,7 μ C18 100 A, 50 \times 2,1 mm Kinetex
Caudal: 1,2 ml/min
Longitud de onda de medición: 254 nm
60 Fase móvil:

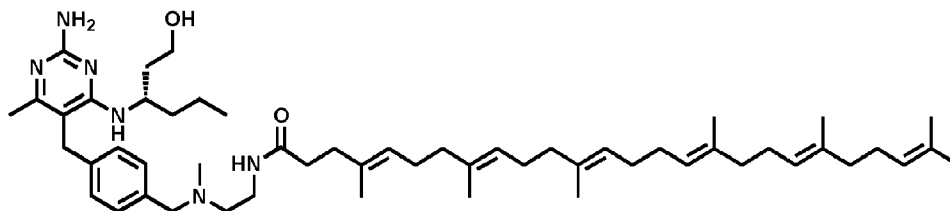
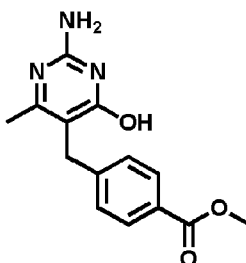
Solución A: solución de ácido fórmico acuoso al 0,1 %
Solución B: acetonitrilo

65 Programa de tiempo:
Tiempo de la etapa (min)

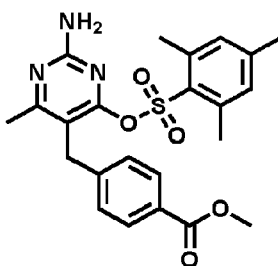
1	0,01-1,40	Solución A:	Solución B = de 90:10 a 5:95
2	1,40-1,60	Solución A:	Solución B = 5:95
3	1,61-2,00	Solución A:	Solución B = 99:1

(Ejemplo 1)

- 5 (4E,8E,12E,16E,20E)-N-{2-[[4-[(2-amino-4-[[[(3S)-1-hidroxihexan-3-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il)metil]encil}(metil)amino]etil}-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenamida

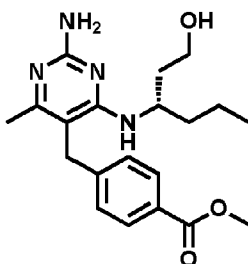
10 Etapa 1

- 15 Se disolvieron 4-2-(etoxicarbonil)-3-oxobutil)benzoato de metilo (3,56 g, 12,8 mmol) y carbonato de guanidina (4,61 g, 25,6 mmol) en metanol (23 ml), y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 7 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadieron agua (30 ml) y ácido acético (0,660 ml, 11,5 mmol). El sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se suspendió en THF y se calentó a reflujo con agitación durante una hora. Tras la refrigeración, el sólido se recogió por filtración, se lavó con THF y se secó, obteniéndose el producto deseado (1,62 g, 46 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,00 (3H, s), 3,71 (2H, s), 3,82 (3H, s), 6,35(1H, a), 7,31 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,3 Hz).

20 Etapa 2

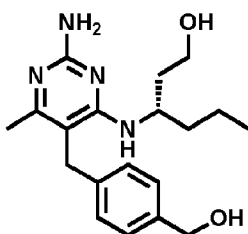
- 25 Se suspendieron el compuesto obtenido en la Etapa 1 (1,62 g, 5,93 mmol) y N,N,N',N'-tetrametil-1,3-propanodiamina (1,41 ml, 8,89 mmol) en THF (24 ml), y se añadió cloruro de 2-mesitilenosulfonilo (1,94 g, 8,89 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter y con hexano, y se secó para obtener el producto deseado (2,69 g, 99,6 %).
- 30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,20 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,48 (6H, s), 3,84 (3H, s), 3,88 (2H, s), 6,35 (1H, a), 7,08 (2H, s), 7,19 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,3 Hz).

35

Etapa 3

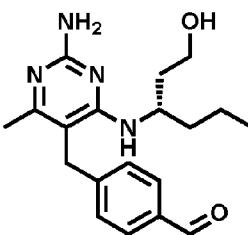
Se disolvió 4-((2-amino-4-((mesitilsulfonyl)oxi)-6-metilpirimidin-5-il)metil)benzoato de metilo (3,6 g, 8,0 mmol) en propionitrilo (80 ml). Se añadieron (S)-(+)-3-amino-1-hexanol (5,6 g, 48 mmol) y ácido trifluoroacético (1,2 ml, 16 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C. Después de agitar durante 36 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 20:1 a 5:1), obteniéndose el producto deseado (2,1 g, 71 %).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 0,73 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,90-1,76 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 3,49-3,61 (m, 2H), 3,69-3,87 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,24 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

Etapa 4

Se disolvió 4-((2-amino-4-((1-hidroxihexan-3-il)amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)benzoato] de (S)-metilo (2,1 g, 5,6 mmol) en tetrahidrofurano (56 ml)/metanol (5,6 ml). Se añadió borohidruro de litio (3 M en tetrahidrofurano, 5,6 ml, 17 mmol) y la mezcla se calentó hasta 60 °C. Después de agitar durante 2 horas, se añadió borohidruro de litio (3 M en tetrahidrofurano, 5,6 ml, 17 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 2 horas. Tras enfriar a 0 °C, se añadió ácido clorhídrico 4 N (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se neutralizó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida, obteniéndose un producto en bruto (1,2 g).

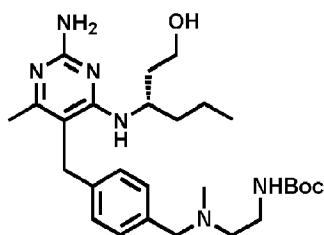
RMN de ^1H (CD_3OD) δ 0,78 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,03-1,76 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 3,41-3,48 (m, 2H), 3,76-3,88 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

Etapa 5

Se disolvió (S)-3-((2-amino-5-(4-(hidroximetil)bencil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (1,2 g, 3,5 mmol) en cloroformo (35 ml)/metanol (3,5 ml), y se añadió dióxido de manganeso (3,1 g, 35 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 99:1 a 4:1), obteniéndose el producto deseado (0,72 g, 37 % en 2 etapas).

RMN de ^1H (CD_3OD) δ 0,70 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,05-1,77 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 3,42-3,50 (m, 2H), 3,90-4,03 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 9,93 (s, 1H).

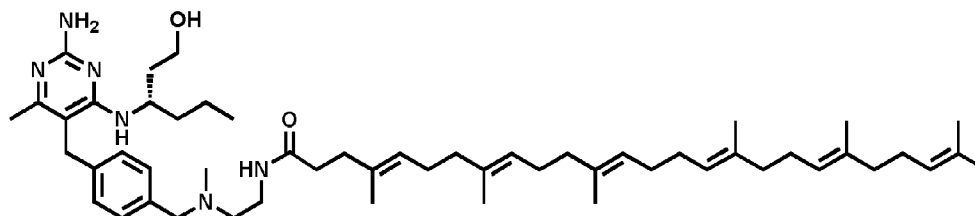
Etapa 6



Se disolvió (S)-4-((2-amino-4-((1-hydroxihexan-3-il)amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)benzaldehído (0,28 g, 0,82 mmol) en cloroformo (8 ml). Se añadieron (2-(metilamino)etil)carbamato de *t*-butilo (0,29 g, 1,6 mmol), ácido acético (0,23 ml, 4,1 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,52 g, 2,5 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice amino (acetato de etilo: metanol = 99:1 a 95:5), obteniéndose un producto en bruto (0,23 g, 56 %).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 0,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,91-1,77 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 2,12 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,39-2,44 (m, 2H), 3,15-3,46 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,61-3,86 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,67-4,77 (a, 2H), 4,91-5,01 (a, 1H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

Etapa 7

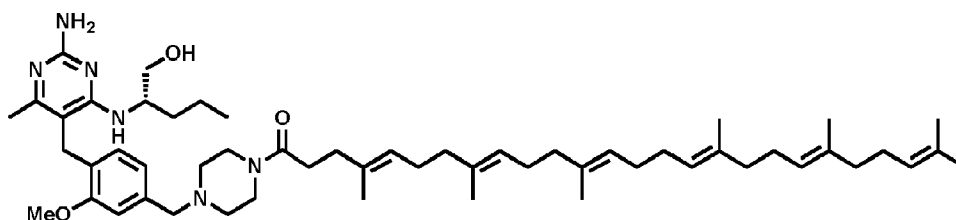


Se disolvió (2-((4-((2-amino-4-((1-hydroxihexan-3-il)amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)benzilo(metil)amino)etil)carbamato de (S)-butilo (0,150 g, 0,29 mmol) en cloroformo (4 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en ciclopentilmetiléter, 2,2 ml, 8,80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. Se disolvieron ácido (4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosanoico (123 mg, 0,262 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-ilo (150 mg, 0,393 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,137 ml, 0,787 mmol) en formamida de N,N-dimetilo (3 ml), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se disolvió el producto en bruto en N,N-dimetilformamida (3 ml) y se añadió a la mezcla. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice amino (cloroformo: metanol = 99:1 a 90:10), obteniéndose el producto deseado (80 mg, 32 %).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 0,71 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,92-1,83 (m, 27H), 1,95-2,08 (m, 20H), 2,18-2,32 (m, 10H), 2,46 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,28-3,43 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,64-3,81 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,48-4,58 (a, 2H), 5,06-5,17 (m, 6H), 5,94-6,04 (a, 1H), 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 852,6

(Ejemplo 2)

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-amino-4-[(2S)-1-hidroxipentan-2-il]amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil]-3-metoxibenzil}piperazin-1-il)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosanoico



El producto deseado (96 mg, 23 % en 2 etapas) se obtuvo de manera similar a la etapa 6 y a la etapa 7 del Ejemplo 1, usando el compuesto conocido (S)-4-((2-amino-4-((1-hidroxipentan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibenzaldehído (0,10 g, 0,28 mmol), piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo (0,13 g, 0,71 mmol) y ácido (4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosanoico (72 mg, 0,15 mmol).

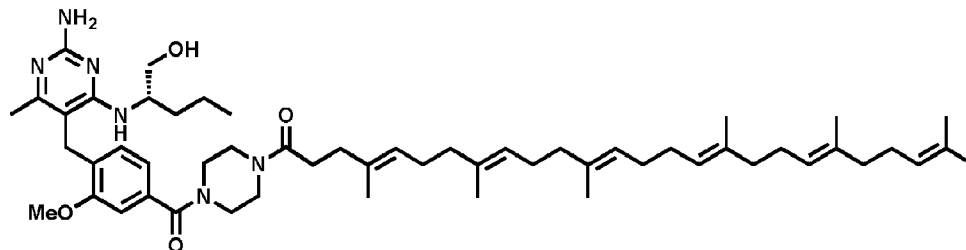
RMN de ^1H (CDCl_3) δ 0,77 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,00-1,44 (m, 4H), 1,57-1,65 (m, 21H), 1,88-2,04 (m, 20H), 2,23-2,38

(m, 11H), 3,38-3,74 (m, 6H), 3,44 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 4,77-4,87 (a, 2H), 5,03-5,11 (m, 6H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H). ESI: $[M+H]^+$ 879,6

(Ejemplo 3)

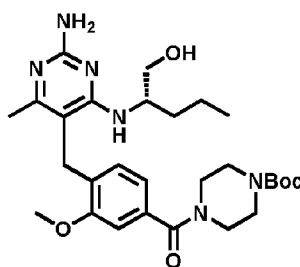
5

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-amino-4-[(2S)-1-hidroxipentan-2-il]amino)-6-metilpirimidin-5-il]metil]-3-metoxibenzoil}piperazin-1-il)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaen-1-ona



10

Etapa 1



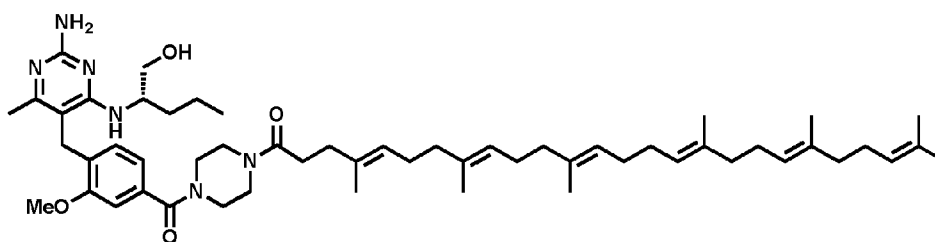
15 Se disolvieron ácido (S)-4-((2-amino-4-((1-hidroxipentan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibenzoico (190 mg, 0,507 mmol), que se preparó como se describe en el documento WO2012/066336, y 1-BOC-piperazina (142 mg, 0,761 mmol) en N,N-dietilformamida (5 ml). Se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (289 mg, 0,761 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (197 mg, 1,52 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 20/1 a 5/1), obteniéndose el producto deseado (202 mg, 73 %) en forma amorfa incolora.

20

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 543,4

25

Etapa 2



30 Se disolvió 4-(4-((2-amino-4-((1-hidroxipentan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibenzoil)piperazin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (200 mg, 0,369 mmol) en cloroformo (3,0 ml). Se añadió una solución de ciclopentilmetiléter de ácido clorhídrico 4 M (3 ml, 12,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió tolueno a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a la solución de ácido (4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenoico (166 mg, 0,355 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (202 mg, 0,532 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,185 ml, 1,065 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol 20/1), obteniéndose el compuesto del título (159 mg, 50 %).

35

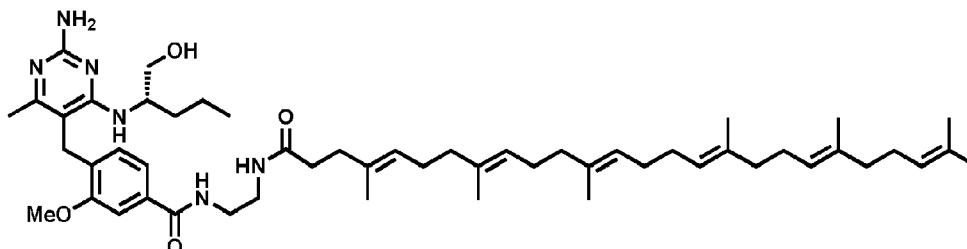
40

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,15-1,48 (m, 4H), 1,58-1,68 (m, 21H), 1,94-2,15 (m, 20H), 2,25-2,32 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,40-2,48 (m, 2H), 3,37-3,80 (m, 12H), 3,93 (s, 3H), 3,99-4,05 (m, 1H), 4,65 (s a, 2H), 4,80 (a,

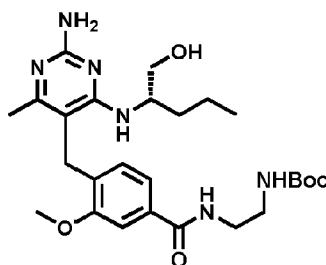
1H), 5,07-5,18 (m, 6H), 6,86 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,97-7,00 (m, 2H). MS (ESI+): [M+H]⁺ 893,6

(Ejemplo 4)

- 5 4-[(2-amino-4-[(2S)-1-hidroxipentan-2-il]amino)-6-metilpirimidin-5-il]metil]-N-(2-[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenoil]amino)etil]-3-metoxibenzamida



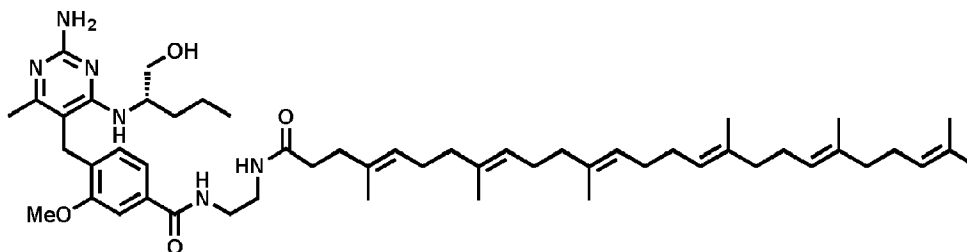
10 Etapa 1



- 15 El compuesto del título (216 mg, 78 %) se obtuvo de manera similar a la etapa 1 del Ejemplo 3, usando ácido (S)-4-((2-amino-4-((1-hidroxipentan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibenzoico (0,14 g, 0,41 mmol), que se preparó como se describe en el documento WO2012/066336, y (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (137 mg, 0,855 mmol).

20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 0,81 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,07-1,40 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 2,32 (s, 3H), 3,37-3,45 (m, 3H), 3,52-3,57 (m, 2H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,97-4,03 (m, 1H), 4,58 (a, 2H), 4,75-4,77 (a, 1H), 4,97-4,99 (a, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,22-7,23 (m, 1H), 7,27-7,31 (a, 1H), 7,47-7,49 (m, 1H).

Etapa 2

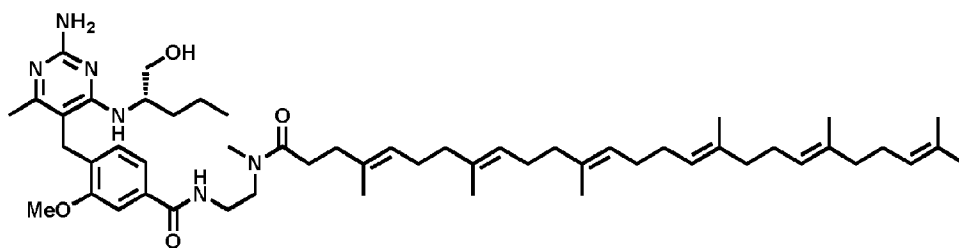


- 25 El compuesto del título (84,0 mg, 24 %) se obtuvo de manera similar a la etapa 2 del Ejemplo 3, mediante el compuesto obtenido en la Etapa 1 (205 mg, 0,397 mmol).

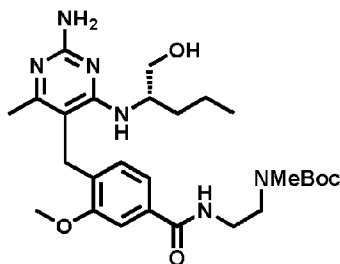
30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 0,81 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,07-1,46 (m, 4H), 1,55-1,70 (m, 21H), 1,90-2,10 (m, 20H), 2,26-2,30 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,46-3,58 (m, 4H), 3,62-3,67 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,97-4,03 (m, 1H), 4,54-4,57 (a, 2H), 4,76-4,79 (a, 1H), 5,06-5,15 (m, 6H), 6,10-6,14 (a, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,38-7,41 (a, 1H), 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H). MS (ESI+): [M+H]⁺ 867,6.

(Ejemplo 5)

- 35 4-[(2-amino-4-[(2S)-1-hidroxipentan-2-il]amino)-6-metilpirimidin-5-il]metil]-N-(2-[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenoil](metil)amino)etil)-3-metoxibenzamida



Etapas 1



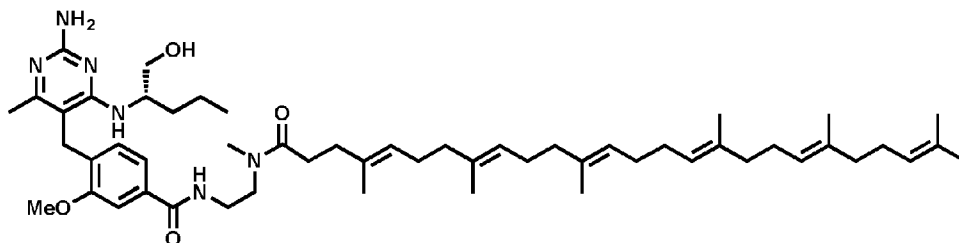
5

El compuesto del título (242 mg, 81 %) se obtuvo de manera similar a la etapa 1 del Ejemplo 3, usando ácido (S)-4-((2-amino-4-((1-hidroxi-pentan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibenzoico (0,14 g, 0,41 mmol), que se preparó como se describe en el documento WO2012/066336, y éster t-butilico del ácido N-(2-aminoetil)-N-metilcarbámico (98 mg, 0,561 mmol).

10

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 0,84 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,07-1,41 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,39-3,44 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 3,62-3,67 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,97-4,02 (m, 1H), 4,55-4,59 (a, 2H), 4,74-4,78 (a, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,47-7,50 (m, 2H).

15 Etapas 2



20

El compuesto del título (149 mg, 38 %) se obtuvo de manera similar a la etapa 2 del Ejemplo 3, mediante el compuesto obtenido en la Etapa 1 (236 mg, 0,445 mmol).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 0,80 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,06-1,45 (m, 4H), 1,56-1,68 (m, 21H), 1,90-2,09 (m, 20H), 2,21-2,31 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,37-2,43 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,37-3,45 (m, 1H), 3,55-3,69 (m, 5H), 3,73 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,97-4,03 (m, 1H), 4,55-4,58 (a, 2H), 4,77-4,80 (a, 1H), 5,06-5,14 (m, 6H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,53-7,55 (a, 1H). MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 881,6

25

(Ejemplo de prueba 1)

Para la primera inmunización, se administró por vía intramuscular una mezcla del mismo volumen (100 μl /ratón) de ovoalbúmina (OVA) (1 mg/ml) y un compuesto de los ejemplos anteriores (0,1 mg/ml) al músculo gastrocnemio de un ratón C57BL/6. Dos semanas después, se administró una cantidad igual de la misma mezcla por vía intramuscular al músculo gastrocnemio para la inmunización de refuerzo. Una semana después de la vacunación de refuerzo, se recogió sangre cardíaca bajo anestesia por inhalación de isoflurano y se recogió plasma mediante centrifugación. El valor de IgG específica de OVA en plasma se midió mediante ELISA usando un kit de ELISA de IgG anti-ovoalbúmina de ratón (Alpha Diagnostic) (véase la FIG. 1).

35

También, los valores de IgG1 e IgG2c específicos de OVA en el plasma del ratón inmunizado se determinaron mediante el método ELISA. Específicamente, se añadió solución de OVA (SIGMA) a una placa de 96 pocillos, seguido del bloqueo con leche desnatada al 1 % (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Una muestra de plasma, que se diluyó con amortiguador de fosfato, y luego se añadió un anticuerpo secundario (IgG1 anti-ratón de cabra (Jackson) o IgG2c (Southern Bio)). Se añadió el sustrato de peroxidasa SureBlue™ TMB microwell (KPL) y se midió el producto de la reacción enzimática mediante un lector de microplacas (véase la FIG. 2).

40

5 Todos los compuestos de los Ejemplos 1 a 5 indujeron IgG específica de OVA más fuertemente en comparación con el grupo de control negativo. En particular, los compuestos del Ejemplo 1 y del Ejemplo 4 indujeron una producción significativa de IgG específica de OVA, en comparación con el grupo de control negativo. Adicionalmente, los compuestos del Ejemplo 1 y del Ejemplo 4 aumentaron significativamente la proporción de la IgG2c (una de las IgG de tipo Th1) con respecto a la IgG1 (una de las IgG de tipo Th2), en comparación con el grupo de control negativo.

(Ejemplo de prueba 2)

10 Las células del bazo se prepararon a partir del ratón del Ejemplo de prueba 1. A las células se les añadió OVA y Brefeldina A (eBioscience) y se cultivaron durante la noche. Se recogieron las células cultivadas, se tiñeron con anticuerpo CD3e anti-ratón marcado con APC, anticuerpo CD4 anti-ratón marcado con FITC y colorante Fixable Viability Dye Fluor® 450 (eBioscience) y se fijaron en amortiguador de fijación/permeabilización (eBioscience). Después del tratamiento en amortiguador de permeabilización (eBioscience), las células se tiñeron con un cóctel de anticuerpo anti-IFN- γ marcado con PerCP-Cy5.5, anticuerpo anti-IL-2 marcado con PE-Cy7 y TNF- α marcado con PE (eBioscience). La adquisición y el análisis de datos se realizaron utilizando FACS Cant II (BD Biosciences) y el *software* FLOWJO (TreeStar). Los resultados se mostraron en la FIG. 3.

20 Las células del bazo también se tiñeron con anticuerpo CD3e anti-ratón marcado con eFluor 450, Anticuerpo anti-ratón CD8 marcado con Alexa Fluor® 647, Tetrámero de OVA H-2K^b marcado con PE-SINFEKL (MBL) y colorante de viabilidad flexible eFluor 520 (eBioscience). La adquisición y el análisis de datos se realizaron utilizando FACS Cant II (BD Biosciences) y el *software* FLOWJO (TreeStar). Los resultados se mostraron en la FIG. 4.

25 Las células del bazo se incubaron adicionalmente con un cóctel de anticuerpos CD3e anti-ratón marcado con eFluor450, anticuerpo CD8 anti-ratón marcado con Alexa Fluor647, anticuerpo CD44 anti-ratón marcado con PE-Cy7, anticuerpo CD62L anti-ratón marcado con PerCP-Cy5.5 y colorante Fixable Viability Dye520 (eBioscience). La adquisición y el análisis de datos se realizaron utilizando FACS Cant II (BD Biosciences) y el *software* FLOWJO (TreeStar). Los resultados se mostraron en la FIG. 5.

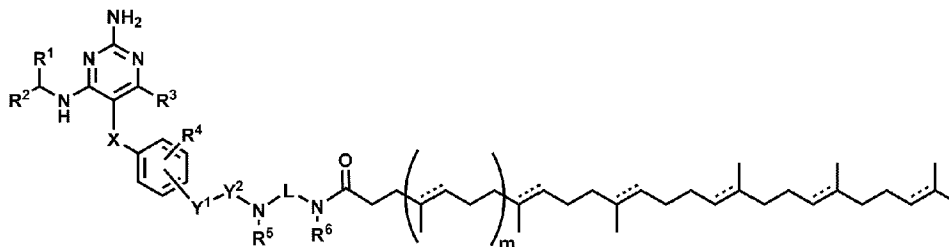
30 Los compuestos del Ejemplo 1 y del Ejemplo 4 aumentaron significativamente la proporción de linfocitos T que expresan CD4 multifuncionales específicos de OVA, la proporción de linfocitos T que expresan CD8 específicos de OVA restringidos por MHC y la proporción de linfocitos T de memoria efectoros que expresan CD8, en comparación con el grupo de control negativo.

35 **Aplicabilidad industrial**

El compuesto de fórmula (1) es útil como adyuvante que se añade a una preparación de vacuna para mejorar el efecto inmunoestimulante.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1):



(1)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una proteína antigénica o péptido antigénico derivado de un patógeno, en donde

X es metileno, átomo de oxígeno, átomo de azufre, SO, SO₂ o NR⁷, en donde R⁷ es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R¹ y R² son independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, siempre que cuando el grupo alquilo esté sustituido, esté sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en grupo hidroxilo, átomo de halógeno y un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

R³ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono;

R⁴ es átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o grupo ciano;

Y¹ es un enlace simple, -(CR⁹R¹⁰)_p-, -CH=CH-(CR⁹R¹⁰)_q-, -C≡C-(CR⁹R¹⁰)_q- o -(CR⁹R¹⁰)_r-O-(CR⁹R¹⁰)_r-, en donde R⁹, R¹⁰, R⁹ y R¹⁰ son independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y² es un enlace sencillo o -C(O)-;

L es un alquileo de 2 a 6 átomos de carbono de cadena lineal sustituido o no sustituido o un grupo divalente derivado de cicloalcano de 4 a 8 miembros, siempre que, cuando el alquileo de cadena lineal o el cicloalcano esté sustituido, esté sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, grupo hidroxilo y átomo de halógeno, y uno cualquiera del grupo metileno en el alquileo de cadena lineal de L esté opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo;

R⁵ y R⁶ son independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, o bien R⁵ o R⁶ está unido a cualquier átomo de carbono de L para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, o bien R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; siempre que cuando el grupo alquilo esté sustituido, esté sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en grupo hidroxilo y átomo de halógeno; cuando el heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros o el heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros esté sustituido, esté sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo hidroximetilo, grupo hidroxietilo, grupo carbonilo, grupo hidroxilo y átomo de halógeno; m es 0 o 1;

p es un número entero de 1 a 6;

q y q' son independientemente un número entero de 0 a 4;

r es un número entero de 0 a 5, y r' es un número entero de 1 a 5, siempre que r' sea un número entero de 2 o mayor cuando la suma de r y r' sea 5 o menor, e Y² sea un enlace simple; y

----- es independientemente un enlace simple o un doble enlace, y

en donde dicho antígeno derivado de patógeno se obtiene de un patógeno seleccionado del grupo que consiste en: verruga genital, verruga común, verruga plantar, hepatitis B, hepatitis C, virus del herpes simple, molusco contagioso, viruela, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus del papiloma humano (VPH), virus RS, norovirus, citomegalovirus (CMV), virus de la varicela zóster (VZV), rinovirus, adenovirus, coronavirus, gripe y paragripe; enfermedades bacterianas tales como la tuberculosis, *Mycobacterium avium* y la enfermedad de Hansen; infecciones tales como micosis, clamidia, cándida, *Aspergillus*, meningitis criptocócica, *Pneumocystis carini*, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, malaria, infección por tripanosoma y leishmaniasis.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es metileno, átomo de oxígeno o NR⁷, en donde R⁷ es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R¹ y R² son independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, siempre que cuando el grupo alquilo esté sustituido, esté sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes

seleccionados del grupo que consiste en grupo hidroxilo y átomo de halógeno; R³ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y R⁴ es átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono.

5 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde ----- son todos enlaces simples o todos dobles enlaces.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Y¹ es un enlace simple o -(CR⁹R¹⁰)_p-, en donde R⁹ y R¹⁰ son independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; e Y² es un enlace simple o -C(O)-.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde Y¹ es un enlace simple; e Y² es -C(O)-.

15 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde Y¹ es -(CR⁹R¹⁰)_p-, en donde R⁹ y R¹⁰ son independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; p es un número entero de 1 a 3; e Y² es un enlace simple.

20 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde Y¹ es -(CR⁹R¹⁰)_p-O-(CR⁹R¹⁰)_r-, en donde R⁹, R¹⁰, R^{9'} y R^{10'} son independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; r es 0 o 1; y r' es 1 o 2.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde L es un alquileo de 2 o 3 átomos de carbono de cadena lineal.

25 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

X es metileno;

R¹ es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono opcionalmente sustituido con grupo hidroxilo;

30 R² es átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R³ es un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R⁴ es átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

Y¹ es un enlace simple o metileno;

35 Y² es un enlace sencillo o -C(O)-;

L es un alquileo de 2 o 3 átomos de carbono de cadena lineal;

R⁵ y R⁶ son independientemente átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido, con la condición de que, cuando el heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros esté sustituido, esté sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en grupo hidroxilo y átomo de halógeno;

m es 0 o 1; y

----- son todos dobles enlaces.

45 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (1) es

(4E,8E,12E,16E,20E)-N-{2-[[4-[(2-amino-4-[(3S)-1-hidroxihexan-3-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il]metil]bencil}(metil)amino]etil}-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenamida;

50 (4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-amino-4-[(2S)-1-hidroxipentan-2-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il]metil]-3-metoxibencil}piperazin-1-il)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaen-1-ona;

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-amino-4-[(2S)-1-hidroxipentan-2-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il]metil]-3-metoxibencil}piperazin-1-il)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaen-1-ona;

4-[(2-amino-4-[(2S)-1-hidroxipentan-2-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il]metil]-N-(2-[[4E,8E,12E,16E,20E]-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenoil]amino)etil}-3-metoxibenzamida; o

55 4-[(2-amino-4-[(2S)-1-hidroxipentan-2-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il]metil]-N-(2-[[4E,8E,12E,16E,20E]-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenoil](metil)amino)etil}-3-metoxibenzamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

60 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1,

en donde el compuesto de fórmula (1) es (4E,8E,12E,16E,20E)-N-{2-[[4-[(2-amino-4-[(3S)-1-hidroxihexan-3-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il]metil]bencil}(metil)amino]etil}-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

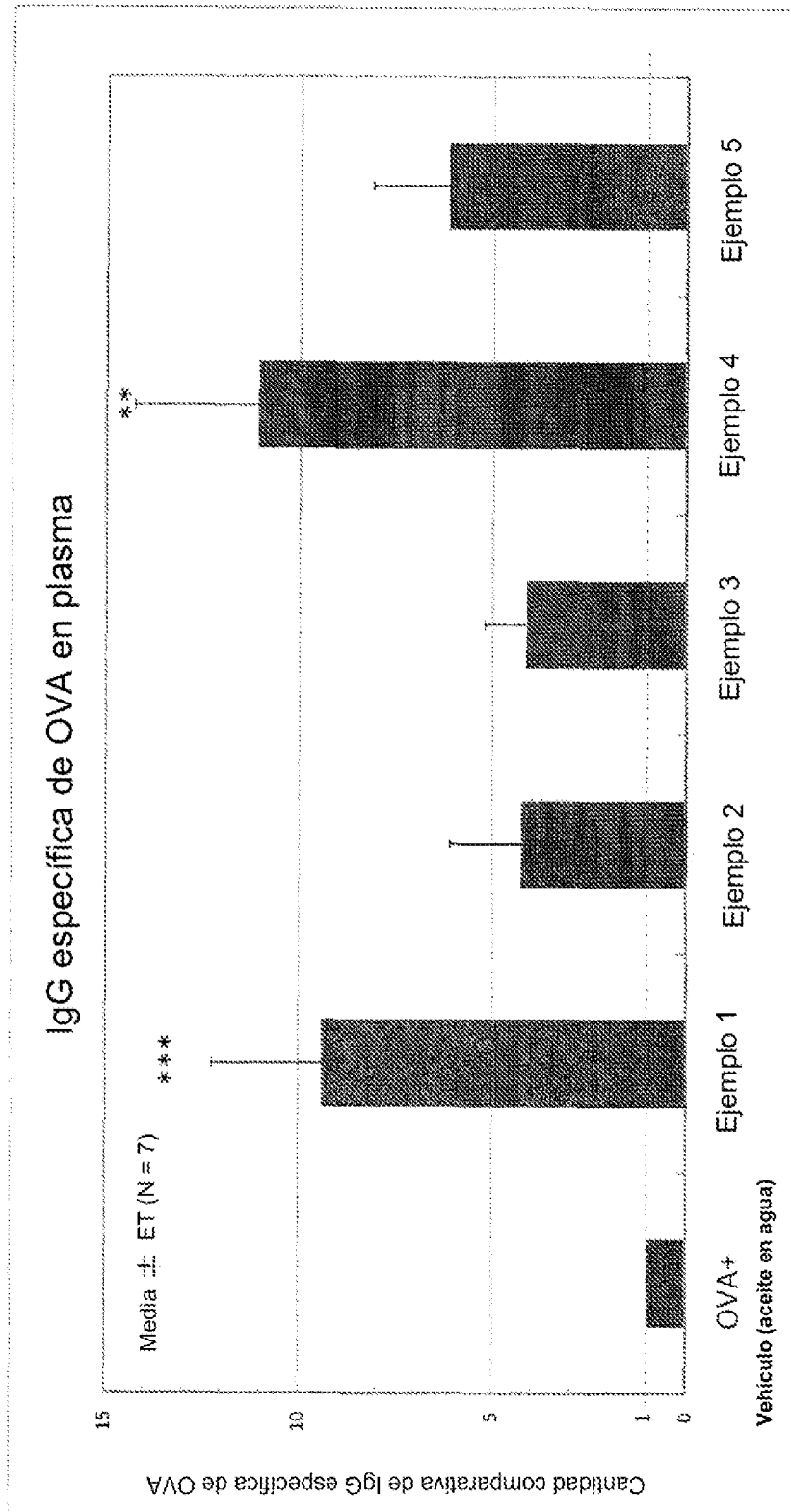
65

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (1) es

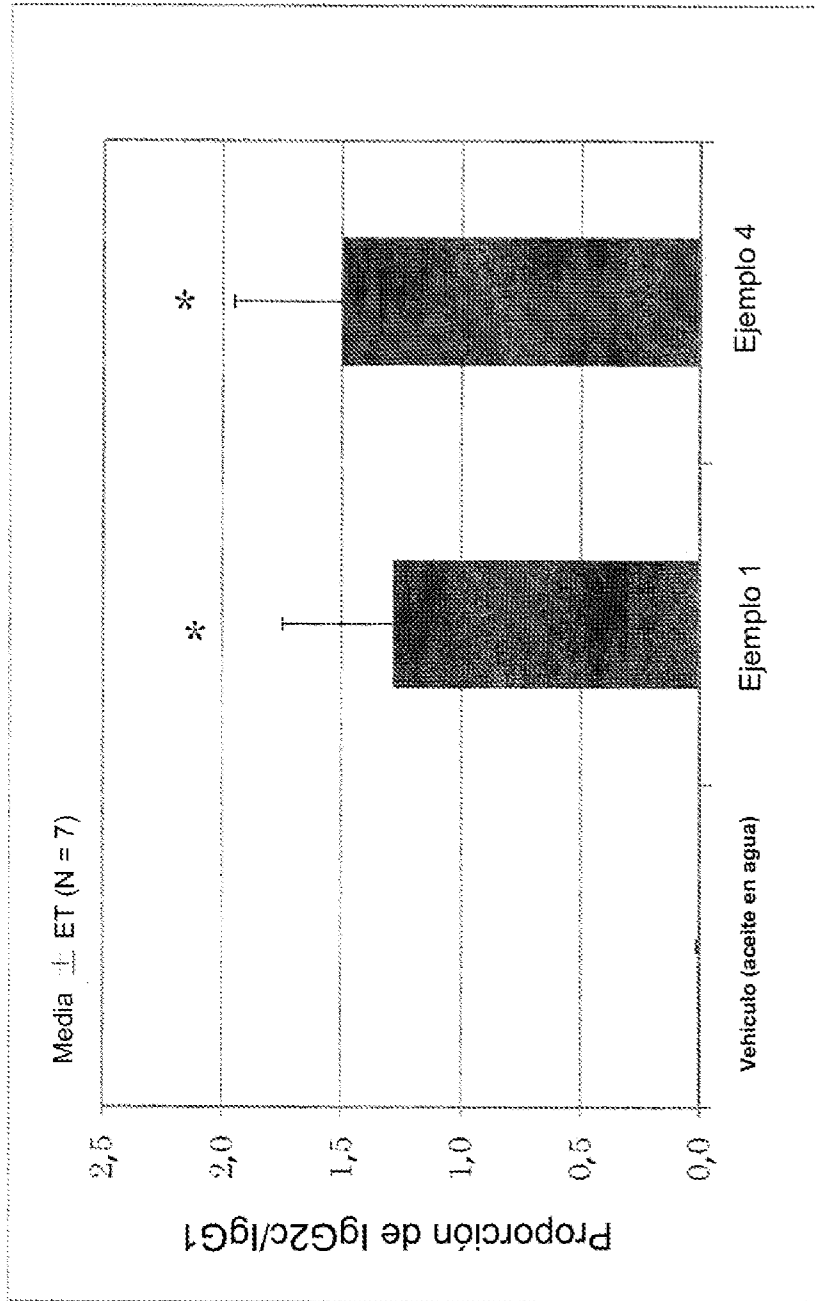
4-[(2-amino-4-[(2S)-1-hidroxipentan-2-il]amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil]-N-(2-[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosá-4,8,12,16,20,24-hexaenoil]amino)etil)-3-metioxibenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5

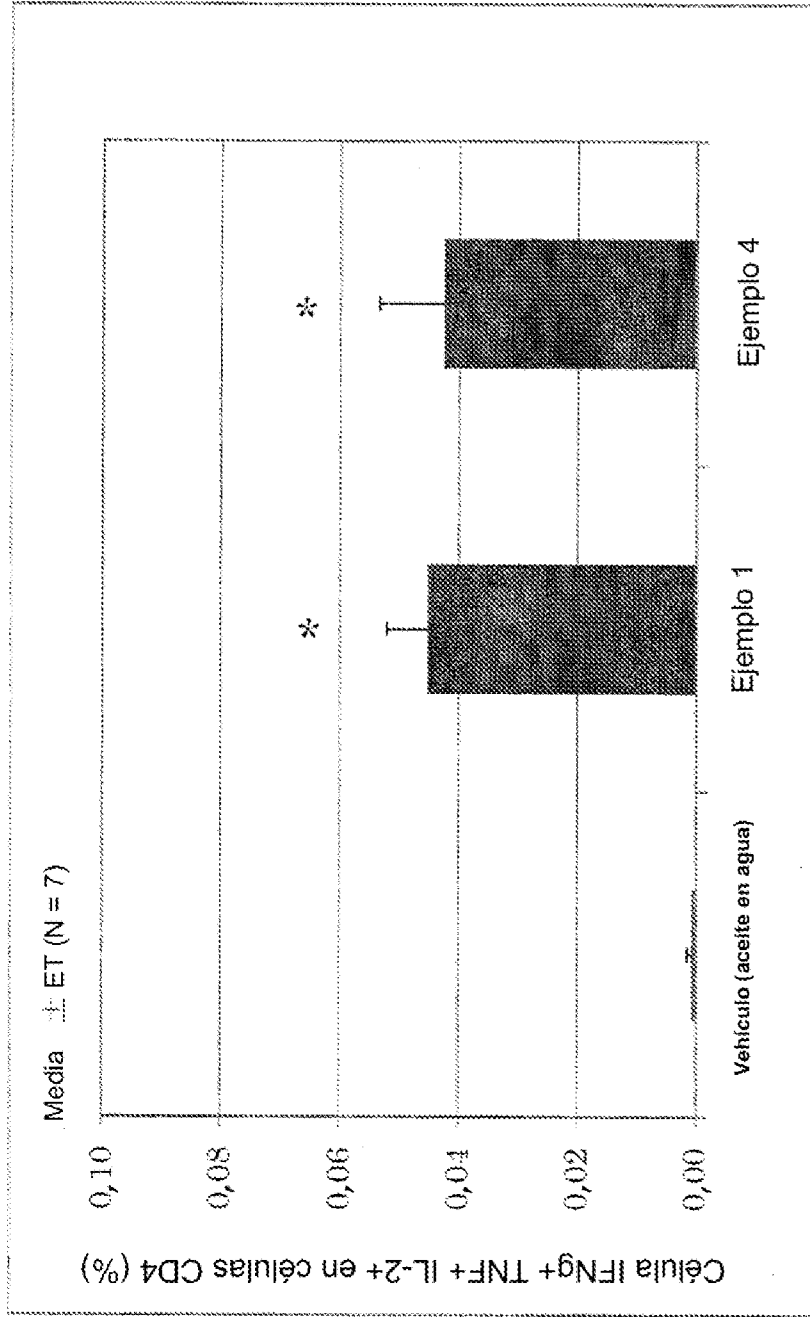
[Fig. 1]



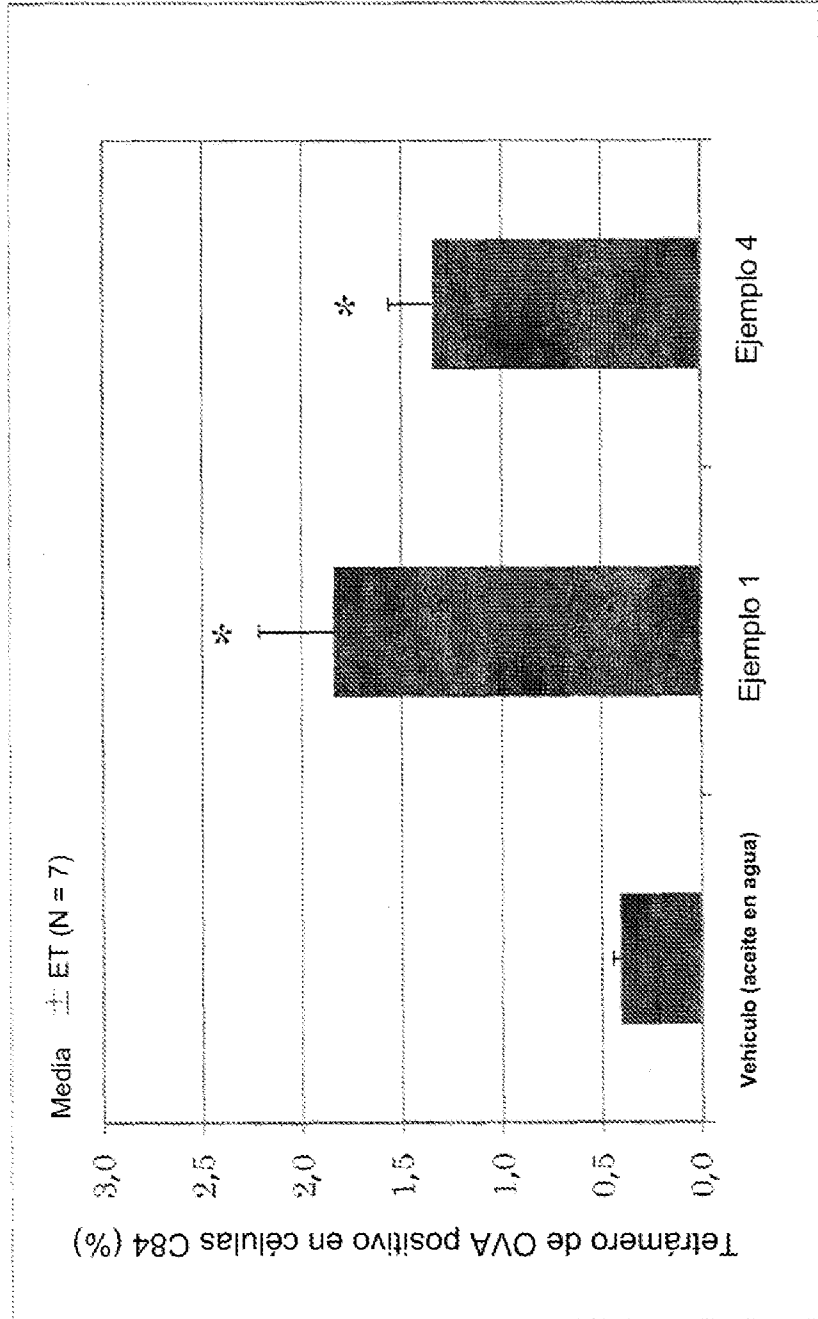
[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]

