

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 114**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2016 E 21172996 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2024 EP 3889145**

54 Título: **8-ciano-5-piperidino-quinolinas como antagonistas de TLR7/8 y sus usos para el tratamiento de trastornos inmunitarios**

30 Prioridad:

17.12.2015 US 201562268765 P
23.06.2016 US 201662353603 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.10.2024

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

SHERER, BRIAN y
BRUGGER, NADIA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 981 114 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

8-ciano-5-piperidino-quinolinas como antagonistas de TLR7/8 y sus usos para el tratamiento de trastornos inmunitarios

ÁMBITO TÉCNICO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención proporciona compuesto de fórmula (I) como antagonistas de receptores de tipo toll 7/8 (TLR7/8) y su uso en el tratamiento de trastornos inmunitarios y otras enfermedades relacionadas con la sobreexpresión de TLR7/8.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los receptores de tipo toll (TLR), que comprenden actualmente una familia de genes de 10 receptores con diferentes especificidades, forman parte del sistema de reconocimiento de patrones de patógenos celulares desarrollado para la defensa contra diversas infecciones (bacterias, virus, hongos). La activación de los TLR induce respuestas de citoquinas, por ejemplo, con la liberación de interferones y la activación de células inmunitarias específicas. La expresión funcional de determinados TLR en tejidos es muy diferente. Parte de los receptores se localizan en la superficie celular, como TLR4 (estimulado por el lipopolisacárido LPS de *E. coli*), por ejemplo en las células epiteliales, o TLR3, 7, 8 y 9 se localizan en las membranas de endosomas de células inmunitarias específicas. Estos últimos son activados todos por ácidos nucleicos, aunque reconocen distintos tipos. Por ejemplo, TLR9 es activado por ADN monocatenario que contiene secuencias CpG, TLR7 y 8 son activados por ARN monocatenario y TLR3 es activado por ARN bicatenario.

20 Los TLR están implicadas en diversas enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, siendo el ejemplo más claro el papel que desempeña TLR7 en la patogénesis del lupus eritematoso sistémico (Barrat y Coffman, *Immunol Rev.*, 223:271-283, 2008). Asimismo, la artritis reumatoide se ha asociado con un polimorfismo de TLR8 (Enevold y cols., *J Rheumatol*, 37:905-10, 2010). Aunque se han descrito diferentes inhibidores de TLR7, TLR8 y TLR9, son deseables más inhibidores de TLR. En particular, se requieren polinucleótidos con motivos inhibidores de uno o más de los receptores TLR7, TLR8 y TLR9 para inhibir de forma precisa una respuesta inmunitaria en un sujeto (p. ej., el paciente que tiene una enfermedad autoinmunitaria o un trastorno inflamatorio).

30 Durante varios años se están realizando grandes esfuerzos en todo el mundo para intentar aprovechar la fuerte activación inmunitaria inducida por los agonistas de TLR7, 8 o 9 para el tratamiento del cáncer. No obstante, la inmunoterapia para el cáncer tiene un largo historial de fracasos. En los últimos años, sin embargo, el conocimiento sobre la inmunovigilancia del cáncer y la función de subpoblaciones de células inmunitarias mejoró considerablemente en consecuencia. Los agonistas de TLR7 o TLR9 están en desarrollo clínico para tratamientos contra el cáncer en monoterapia o en combinación, o como adyuvantes de vacunas. La estrategia de los agonistas de TLR para la inmunoterapia contra el cáncer difiere de los esfuerzos realizados previamente usando, por ejemplo, citoquinas, interferones o vacunas monovalentes. La activación inmunitaria mediada por agonistas de TLR es pleiotrópica a través de células inmunitarias específicas (en primer lugar, células dendríticas y células B, posteriormente otras células), lo que genera una respuesta inmunitaria innata y adquirida. Además, no solo se induce un interferón, sino muchas isoformas diferentes a la vez, y no solo de tipo I (alfa, beta), sino también (indirectamente) de tipo II (gamma, células NK).

En el documento WO 2015/057655 A1 se describen derivados de quinolina sustituidos con morfolino como antagonistas de TLR7/8.

40 En el documento WO 2015/057659 A1 se describen derivados de quinolina sustituidos con piperidina como antagonistas de TLR7/8.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

45 El alcance de la invención se define en las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico). En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 71, 72 y 73, y derivados, solvatos, sales, hidratos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 71, 72 y 73 que son antagonistas dobles de TLR7 y TLR8. En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) que son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con TLR7/8. En otro aspecto, la invención proporciona compuestos que son capaces de modular, especialmente inhibir, la actividad o función de TLR7/8 en estados patológicos en mamíferos, especialmente en seres humanos.

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos para el tratamiento y/o prevención de trastornos autoinmunitarios.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula 71, 72 y 73, que son selectivos de TLR7 o TLR8.

5 Según otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula 71, 72 y 73, que son selectivos de TLR7 y TLR8. **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE DETERMINADAS REALIZACIONES**

1. Descripción general de los compuestos de la invención

10 En determinados aspectos, la presente invención proporciona antagonistas de TLR7/8. En algunas realizaciones, estos compuestos incluyen aquellos de las fórmulas descritas en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde cada variable es como se define y se describe en este documento.

2. Compuestos y definiciones

15 Los compuestos de esta invención incluyen aquellos descritos en general anteriormente, y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies descritas en este documento. Según se utiliza en este documento, se aplicarán las siguientes definiciones siempre que no se indique lo contrario. A los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican según la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75.^a Ed. Adicionalmente, los principios generales de química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrel, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5.^a Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

20 El término "alifático" o "grupo alifático", según se usa en este documento, significa una cadena de hidrocarburo lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en este documento "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo") que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Siempre que no se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Aún en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y todavía en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C₃-C₆ monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, y tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Son ejemplos de grupos alifáticos grupos alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈ lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

30 El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado. Son ejemplos de grupos alquilo inferiores metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y *tert*-butilo.

35 El término "haloalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

40 El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo (incluida cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre o fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N [como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo], NH [como en pirrolidinilo] o NR⁺ [como en pirrolidinilo N-sustituido]).

El término "insaturado", según se usa en este documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

45 Según se usa en este documento, el término "cadena de hidrocarburo C₁₋₈ (o C₁₋₆) bivalente lineal o ramificada, saturada o insaturada" se refiere a cadenas alquilenilo, alquenileno y alquinileno bivalentes que son lineales o ramificadas según se define en este documento.

50 El término "alquilenilo" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena alquilenilo" es un grupo polimetileno, es decir, -(CH₂)_n-, donde n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o de 2 a 3. Una cadena alquilenilo sustituida es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno del metileno se han sustituido con un sustituyente. Entre los sustituyentes adecuados se incluyen aquellos que se describen a continuación para un grupo alifático sustituido.

El término "alquenileno" se refiere a un grupo alqueno bivalente. Una cadena alqueno sustituida es un grupo polimetileno que contiene al menos un enlace doble en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido con un sustituyente. Entre los sustituyentes adecuados se incluyen aquellos que se describen a continuación para un grupo alifático sustituido.

5 El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillo monocíclico y bicíclico que tienen un total de cinco a catorce átomos de anillo, donde al menos un anillo del sistema es aromático y donde cada anillo del sistema contiene de tres a siete átomos de anillo. El término "arilo" se utiliza indistintamente con el término "anillo arilo". En determinadas realizaciones de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático. Son ejemplos de grupos arilo fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que opcionalmente incluyen uno o más sustituyentes. También se incluyen dentro del alcance del término "arilo", según se usa en este documento, un grupo en el que un anillo aromático se fusiona con uno o más anillos no aromáticos, como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y similares.

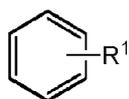
15 Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", utilizados solos o como parte de un resto más grande, por ejemplo, "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos con 5 a 10 átomos del anillo, preferiblemente 5, 6 o 9 átomos del anillo; con 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y tienen además de los átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Entre los grupos heteroarilo se incluyen, sin limitaciones, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", según se usa en este documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos arilo, cicloalifáticos o heterocíclico, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Entre los ejemplos no limitantes se incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizínilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Un grupo heteroarilo es opcionalmente mono o bicíclico. El término "heteroarilo" se utiliza indistintamente con los términos "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", incluyendo cualquiera de los términos anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, donde las porciones alquilo y heteroarilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

Según se usa en este documento, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radial heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un resto estable monocíclico de 5 a 7 átomos o heterocíclico bicíclico de 7 a 10 átomos que está saturado o parcialmente insaturado y tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se define anteriormente. Cuando se utiliza en referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado con 0-3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno es N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o *NR (como en pirrolidinilo *N*-sustituido).

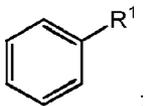
Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que da lugar a una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Entre los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados se incluyen, sin limitaciones, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterociclilo", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radial heterocíclico" se utilizan indistintamente en este documento, y también incluyen grupos en los que un anillo heterociclilo se fusiona con uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heterociclilo. Un grupo heterociclilo es opcionalmente mono o bicíclico. El término "hetero-ciclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterociclilo, donde las porciones alquilo y heterociclilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

Según se usa en este documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple. El término "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir restos de arilo o heteroarilo, tal como se definen en este documento.

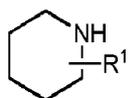
Según se describen en este documento, determinados compuestos de la invención contienen restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", precedido o no del término "opcionalmente", significa que uno o más hidrógenos del resto designado se sustituyen por un sustituyente adecuado. "Sustituido" se aplica a uno o más hidrógenos explícitos o implícitos de la estructura (por ejemplo,



se refiere a al menos

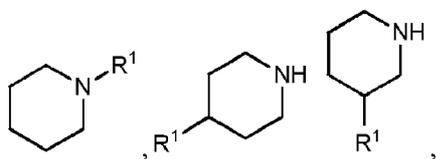


y

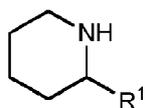


5

se refiere a al menos



O



- 10 A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" tiene un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición de una estructura dada está sustituida por más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan lugar a la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", según se usa en este documento,
- 15 se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permitan su producción, detección y, en determinadas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines divulgados en este documento.

- Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son, independientemente, deuterio; halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que están opcionalmente sustituidos con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que está opcionalmente sustituido con R° ; $-CH=CHPh$, que está opcionalmente sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que está opcionalmente sustituido con R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(alquileo\ lineal\ o\ ramificado\ C_{1-4})O-N(R^\circ)_2$; o $-(alquileo\ lineal\ o\ ramificado\ C_{1-4})C(O)ON(R^\circ)_2$, en donde cada R° está opcionalmente sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático de C_{1-6} , CH_2Ph , $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, sin perjuicio de la definición anterior, dos apariciones independientes de R° , tomadas junto con sus átomos intervinientes, forman un anillo de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo monocíclico o bicíclico con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, que está
- 35 opcionalmente sustituido como se define a continuación.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado por dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intermedios), son independientemente deuterio, halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^\circ$, $-(haloR^\circ)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, -

(CH₂)₀₋₂OR*, -(CH₂)₀₋₂CH(OR*)₂; -O(haloR'), -CN, -N₃, -(CH₂)₀₋₂C(O)R*, -(CH₂)₀₋₂C(O)OH, -(CH₂)₀₋₂C(O)OR*, -(CH₂)₀₋₂SR*, -(CH₂)₀₋₂SH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NHR*, -(CH₂)₀₋₂NR*₂, -NO₂, -SiR*₃, -OSiR*₃, -C(O)SR*, -(alquileo lineal o ramificado C₁₋₄)C(O)OR*, o -SSR* en donde cada R* es no sustituido o, cuando va precedido de "halo", está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de alifáticos C₁₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: =O, =S, =NNR*₂, =NNHC(O)R*, =NNHC(O)OR*, =NNHS(O)₂R*, =NR*, =NOR*, -O(C(R*₂))₂₋₃O-, o -S(C(R*₂))₂₋₃S-, en donde cada aparición independiente de R* se selecciona de hidrógeno, alifático de C₁₋₆ que está sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros no sustituido con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que se unen a los carbonos sustituibles vicinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: -O(CR*₂)₂₋₃O-, en donde cada aparición independiente de R* se selecciona de hidrógeno, alifático de C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros no sustituido con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R* incluyen halógeno, -R*, -(haloR'), -OH, -OR*, -O(haloR'), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR*, -NH₂, -NHR*, -NR*₂, o -NO₂, en donde cada R* es no sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido sólo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático de C₁₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen -R[†], -NR[†]₂, -C(O)R[†], -C(O)OR[†], -C(O)C(O)R[†], -C(O)CH₂C(O)R[†], -S(O)₂R[†], -S(O)₂NR[†]₂, -C(S)NR[†]₂, -C(NH)NR[†]₂, o -N(R[†])S(O)₂R[†]; en donde cada R[†] es independientemente hidrógeno, alifático de C₁₋₆ opcionalmente sustituido como se define a continuación, -OPh no sustituido, o un anillo no sustituido de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R[†], tomadas junto con sus átomos intervinientes, forman un anillo no sustituido de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o arilo mono- o bicíclico con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R* son independientemente halógeno, -R*, -(haloR'), -OH, -OR*, -O(haloR'), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR*, -NH₂, -NHR*, -NR*₂, o -NO₂, en donde cada R* es no sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido sólo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático de C₁₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros con 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertas realizaciones, los términos "opcionalmente sustituido", "alquilo opcionalmente sustituido", "opcionalmente sustituido", "alqueno opcionalmente sustituido", "alquino opcionalmente sustituido", "carbocíclico opcionalmente sustituido", "arilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido", "heterocíclico opcionalmente sustituido", y cualquier otro grupo opcionalmente sustituido, tal como se utilizan en este documento, se refieren a grupos sustituidos o no sustituidos mediante la sustitución independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno del mismo con sustituyentes típicos, incluyendo, pero sin limitarse a:

-F, -Cl, -Br, -I, deuterio,

-OH, hidroxilo protegido, alcoxi, oxo, tiooxo,

-NO₂, -CN, CF₃, N₃,

-NH₂, amino protegido, -NH alquilo, -NH alqueno, -NH alquino, -NH cicloalquilo, -NH - arilo, -NH - heteroarilo, -NH - heterocíclico, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino,

-O- alquilo, -O- alqueno, -O- alquino, -O- cicloalquilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocíclico,

-C(O)- alquilo, -C(O)- alqueno, -C(O)- alquino, -C(O)- carbocíclico, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterocíclico,

-CONH₂, -CONH- alquilo, -CONH- alqueno, -CONH- alquino, -CONH-carbocíclico, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterocíclico,

-OCO₂- alquilo, -OCO₂- alquenido, -OCO₂- alquinilo, -OCO₂- carbociclilo, -OCO₂-arilo, -OCO₂-heteroarilo, -OCO₂-heterociclilo, -OCONH₂, -OCONH- alquilo, -OCONH- alquenido, -OCONH- alquinilo, -OCONH- carbociclilo, -OCONH- arilo, -OCONH- heteroarilo, -OCONH- heterociclilo,

-NHC(O)- alquilo, -NHC(O)- alquenido, -NHC(O)- alquinilo, -NHC(O)- carbociclilo, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterociclilo, -NHCO₂- alquilo, -NHCO₂-alquenido, -NHCO₂- alquinilo, -NHCO₂- carbociclilo, -NHCO₂- arilo, -NHCO₂- heteroarilo, -NHCO₂- heterociclilo, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH- alquilo, -NHC(O)NH- alquenido, -NHC(O)NH- carbociclilo, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterociclilo, NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH- alquilo, -NHC(S)NH- alquenido, -NHC(S)NH-alquinilo, -NHC(S)NH- carbociclilo, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterociclilo, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH- alquilo, -NHC(NH)NH- alquenido, -NHC(NH)NH- alquenido, -NHC(NH)NH- carbociclilo, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterociclilo, -NHC(NH)- alquilo, -NHC(NH)- alquenido, -NHC(NH)-alquenido, -NHC(NH)- carbociclilo, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterociclilo,

-C(NH)NH- alquilo, -C(NH)NH- alquenido, -C(NH)NH- alquinilo, -C(NH)NH- carbociclilo, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterociclilo,

-S(O)- alquilo, -S(O)- alquenido, -S(O)- alquinilo, -S(O)- carbociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterociclilo -SO₂NH₂, -SO₂NH- alquilo, -SO₂NH- alquenido, -SO₂NH- alquinilo, -SO₂NH- carbociclilo, -SO₂NH-arilo, -SO₂NH- heteroarilo, -SO₂NH- heterociclilo,

-NHSO₂- alquilo, -NHSO₂- alquenido, -NHSO₂- alquinilo, -NHSO₂- carbociclilo, -NHSO₂-arilo, -NHSO₂-heteroarilo, -NHSO₂-heterociclilo,

-CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃,

-mono-, di-, o tri-alquil sililo,

-alquilo, -alquenido, -alquinilo, -arilo, -ariloalquilo, -heteroarilo, -heteroariloalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo, -carbocíclico, -heterocíclico, polialcoialquilo, polialcoxi, -metoximetoxi, -metoxietoxi, -SH, -S-alquilo, -S- alquenido, -S- alquinilo, -S- carbociclilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterociclilo, o metiltiometil.

Según se usa en este documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son adecuados con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y cols. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos orgánicos e inorgánicos aceptables. Son ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o utilizando otros métodos usados en la técnica como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, docecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares.

Entre las sales derivadas de bases adecuadas se incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N⁺(alquilo C₁₋₄)₄. Entre las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas se incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando es adecuado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados utilizando contraiones como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo y sulfonato de arilo inferiores.

Siempre que no se indique otra cosa, también se pretende que las estructuras descritas en este documento incluyan todas las formas isoméricas (p. ej., enantiomérica, diastereomérica y geométrica [o conformacional]) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros Z y E con dobles enlaces e isómeros conformacionales Z y E. Por tanto, los isómeros estereoquímicos sencillos, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la

invención. Siempre que no se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

Adicionalmente, siempre que no se indique otra cosa, también se pretende que las estructuras descritas en este documento incluyan compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras presentes que incluyen la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención. En algunas realizaciones, el grupo comprende uno o más átomos de deuterio.

Se pretende además que un compuesto de la fórmula 71, 72 y 73 incluya sus formas marcadas con isótopos. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de la fórmula 71, 72 y 73 es idéntica a este compuesto excepto por el hecho de que uno o más átomos del compuesto se ha sustituido por un átomo o átomos con una masa atómica o un número másico que difiere de la masa atómica o el número másico del átomo natural. Entre los ejemplos de isótopos que se encuentran fácilmente en el mercado y que pueden incorporarse a un compuesto de la fórmula 71, 72 y 73 mediante métodos bien conocidos se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Se pretende que un compuesto de la fórmula 71, 72 y 73 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los dos que contenga uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos sea parte de la presente invención. Se puede usar un compuesto de la fórmula 71, 72 y 73 marcado con isótopo de diversas formas beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula 71, 72 y 73 marcado con isótopo dentro del cual se ha incorporado, por ejemplo, un radioisótopo, como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución en tejidos de medicamentos y/o sustratos. Estos radioisótopos, es decir, tritio (^3H) y carbono 14 (^{14}C), son especialmente preferidos debido a su sencilla preparación y a la excelente capacidad de detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), a un compuesto de la fórmula 71, 72 y 73 tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con el isótopo. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en dosis más bajas o un aumento de la semivida *in vivo*, lo que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto de la fórmula 71, 72 y 73 marcado con isótopo puede prepararse habitualmente realizando los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación del presente texto, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

También se puede incorporar deuterio (^2H) en un compuesto de la fórmula 71, 72 y 73 con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio de la velocidad de una reacción química que es consecuencia del intercambio de núcleos isotópicos, lo que a su vez está causado por el cambio en las energías del estado fundamental para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado normalmente tiene como consecuencia una reducción de la energía del estado fundamental para un enlace químico y causa, por tanto, una reducción de la velocidad de rotura de enlaces limitantes de la velocidad. Si la rotura de enlaces se produce en o en las proximidades de una región de punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción multiproducto, los cocientes de distribución de productos se pueden alterar de forma sustancial. Como explicación: si el deuterio se une a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$ son típicas. Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de la fórmula 71, 72 y 73 que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* se puede modificar considerablemente y tiene como resultado una mejora de las propiedades farmacocinéticas.

Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, la persona experta en la materia es capaz de optimizar los parámetros farmacocinéticos, conservando a la vez las propiedades *in vitro* deseables. Es razonable asumir que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son susceptibles del metabolismo oxidativo. Los ensayos de microsomas hepáticos *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de la fórmula 71, 72 y 73 con mejor estabilidad a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. Se obtienen de este modo mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de compuestos de la fórmula 71, 72 y 73, y se pueden expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la semivida ($t_{1/2}$) *in vivo*, concentración en el efecto terapéutico máximo ($C_{\text{máx}}$), área bajo la curva de dosis-respuesta (AUC) y F; y en términos de reducción del aclaramiento, dosis y costes de materiales.

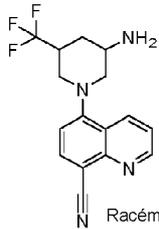
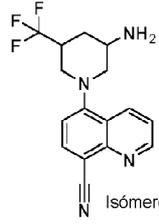
La siguiente explicación está destinada a ilustrar lo anterior: un compuesto de la fórmula 71, 72 y 73 que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencilico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de deuterio. Las determinaciones de la semivida permiten la determinación favorable y precisa del grado al cual ha mejorado la resistencia al metabolismo oxidativo. De este modo, se determina que la semivida del compuesto original se puede extender hasta el 100 % como consecuencia de un intercambio deuterio-hidrógeno de este tipo.

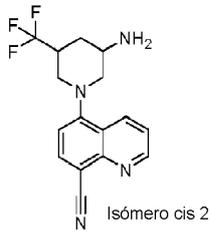
- 5 El intercambio deuterio-hidrógeno en un compuesto de la fórmula 71, 72 y 73 también se puede usar para conseguir una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar los metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si aparece un metabolito tóxico por escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), puede ser razonable asumir que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación en particular no es un paso determinante de la velocidad. Se puede encontrar más información sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio deuterio-hidrógeno por ejemplo en Hanzlik y cols., J. Org. Chem. **55**, 3992-3997, 1990, Reider y cols., J. Org. Chem. **52**, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. **14**, 1-40, 1985, Gillette y cols., Biochemistry **33**(10) 2927-2937, 1994, y Jarman y cols. Carcinogenesis **16**(4), 683-688, 1993.
- 10 Según se usa en este documento, el término "modulador" se define como un compuesto que se une y/o inhibe la diana con una afinidad medible. En determinadas realizaciones, un modulador tiene una IC₅₀ y/o constante de unión de menos de aproximadamente 50 μM, menos de aproximadamente 1 μM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM o menos de aproximadamente 10 nM.
- 15 Los términos "afinidad medible" e "inhibir de forma medible", según se usa en este documento, significa un cambio medible en la actividad TLR7/8 entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o composición del mismo, y TLR7/8, y una muestra equivalente que comprende TLR7/8, en ausencia de dicho compuesto, o composición del mismo.
- 20 Las combinaciones de sustituyentes y variables contempladas por esta invención son únicamente aquellas que tienen como resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", según se usa en este documento, se refiere a compuestos que poseen una estabilidad suficiente que permite su fabricación y que mantiene la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para que sea útil a los fines descritos en este documento (p. ej., administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).
- 25 La relación de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable de este documento incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo único o combinación de los grupos enumerados. La relación de una realización de una variable en este documento incluye esa realización, así como cualquier realización sola o en combinación con cualquier otra realización o partes de la misma.

3. Descripción de los compuestos de ejemplo

En determinadas realizaciones, la invención proporciona un compuesto seleccionado a partir de la tabla 1:

Tabla 1

Número del compuesto	Número de ejemplo	Estructura química
71	30	 <p>Racémico cis</p>
72	31	 <p>Isómero cis 1</p>
73	31	

Número del compuesto	Número de ejemplo	Estructura química
		

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre aquellos descritos anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Varias representaciones estructurales pueden mostrar un heteroátomo sin un grupo, radical, carga o contraión unidos. Los expertos en la materia son conscientes de que dichas representaciones pretenden indicar que el heteroátomo está unido al hidrógeno (por ejemplo,



se entiende que es



- 10 En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención se sintetizaron según los esquemas que se proporcionan en los ejemplos que aparece a continuación.

4. Usos, formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

- 15 Según otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es aquella que resulta eficaz para inhibir de forma medible la actividad TLR7/8, o una forma mutada de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es aquella que resulta eficaz para inhibir de forma medible la actividad TLR7/8, o una forma mutada de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, una composición de esta invención se formula para la administración a un paciente que necesita dicha composición.

El término "paciente" o "sujeto", según se usa en este documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un ser humano.

- 25 El término "transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un transportador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto en el que está formulado. Los transportadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se utilizan en las composiciones de esta invención incluyen, pero sin limitaciones, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, como albúmina sérica humana, sustancias amortiguadoras como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polióxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

- 35 Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado no tóxico de un compuesto de esta invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito o resto inhibitoriamente activo del mismo.

Las composiciones de la presente invención se administran por vía oral, parenteral, mediante inhalación con un pulverizador, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un reservorio implantado. El término "parenteral" según se usa en este documento incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesión e intracraneal o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención incluyen suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se formulan según técnicas conocidas en la materia usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación estéril inyectable también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se emplean se encuentran agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean como disolvente o medio de suspensión aceites fijados estériles.

Con este objetivo, cualquier aceite fijado insípido incluye mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles para la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones oleaginosas también contienen un diluyente o dispersante alcohol de cadena larga, como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que normalmente se utilizan en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables incluidas emulsiones y suspensiones. También pueden utilizarse a los fines de formulación otros tensioactivos utilizados con frecuencia, como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que normalmente se utilizan en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas o de otro tipo farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran por vía oral en cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral. Son ejemplos de formas farmacéuticas orales cápsulas, comprimidos, suspensiones o disoluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, entre los vehículos utilizados normalmente se incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, son diluyentes útiles la lactosa y el almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se añaden opcionalmente determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente adecuado no irritante que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por tanto, se funda en el recto para que se libere el fármaco. Entre estos materiales se incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando el objetivo de tratamiento son zonas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, como enfermedades oculares, cutáneas o del aparato digestivo inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas zonas u órganos.

La aplicación tópica para el aparato digestivo inferior puede realizarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se utilizan parches transdérmicos de aplicación tópica.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables se formulan en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Son ejemplos de vehículos para la administración tópica de los compuestos de este: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, propilenglicol, polioxietileno, compuesto polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Entre los vehículos adecuados se incluyen, pero sin limitaciones, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran opcionalmente mediante aerosol nasal o inhalación. Estas composiciones se preparan según técnicas de formulación farmacéutica bien conocidas en la técnica y se preparan como disoluciones en disolución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral. Estas formulaciones pueden administrarse con o sin alimentos. En algunas realizaciones, las

composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimentos.

5 La cantidad de compuestos de la presente invención que se combina opcionalmente con los materiales vehículo para producir una composición en una forma farmacéutica única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de modo que pueda administrarse a un paciente que recibe estas composiciones una dosis de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del compuesto.

10 También debe entenderse que una dosificación y pauta de tratamiento específicas para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores, como la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico responsable del tratamiento, así como la gravedad de la enfermedad en concreto que se esté tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto en particular en la composición.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

15 La presente invención además se refiere a un compuesto para para uso en el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno relacionado con TLR7/8, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula 71, 72 o 73.

20 Los compuestos de la presente invención son útiles como fármacos antineoplásicos para cánceres sensibles a la activación de TLR7. En determinadas realizaciones, los cánceres incluyen, pero sin limitaciones, cáncer de mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas, esófago, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, sarcoma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejido blando, testículos, estómago, piel, uréter, vagina y vulva; cánceres hereditarios, retinoblastoma y tumor de Wilms; leucemia, linfoma, enfermedad no Hodgkin, leucemia mieloide crónica y aguda, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de células T, síndrome mielodisplásico, neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos, cánceres de origen primario desconocido y neoplasias relacionadas con el SIDA.

30 En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención se utilizan para tratar cánceres de piel y renales. La sensibilidad de un cáncer determinado a la activación de TLR7 puede evaluarse, pero sin limitaciones, midiendo una disminución en la carga tumoral primaria o metastásica (regresión menor, parcial o completa), alteraciones del hemograma, alteraciones en las concentraciones en sangre de hormonas o citoquinas, inhibición del aumento adicional de la carga tumoral, estabilización de la enfermedad en el paciente, evaluación de biomarcadores o marcadores indirectos importantes para la enfermedad, supervivencia global prolongada del paciente, prolongación del tiempo hasta la progresión de la enfermedad de un paciente, prolongación de la supervivencia sin progresión de un paciente, prolongación de la supervivencia sin enfermedad de un paciente, mejora de la calidad de vida del paciente o modulación de la comorbilidad de la enfermedad (por ejemplo, pero sin limitaciones, caquexia, movilización, hospitalización, alteración del hemograma, pérdida de peso, curación de heridas, fiebre).

Los compuestos según la presente invención pueden además ser útiles como modificadores de la respuesta inmunitaria que puede modular la respuesta inmunitaria de diferentes maneras, lo que los hace útiles en el tratamiento de diversas enfermedades.

40 En este documento se incluyen compuestos para inhibir la respuesta inmunitaria en un individuo que comprenden administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de TLR7 y/o TLR8 (es decir, inhibidor de TLR), utilizando los compuestos como se describe en este documento. En algunas variaciones, el inhibidor de TLR inhibe una respuesta inmunitaria dependiente de TLR7. En algunas variaciones, el inhibidor de TLR inhibe una respuesta inmunitaria dependiente de TLR8. En algunas variaciones, el inhibidor de TLR inhibe una respuesta inmunitaria dependiente de TLR7 y de TLR8. En algunas variaciones, el inhibidor de TLR inhibe una respuesta inmunitaria dependiente de TLR7, de TLR8 y de otro TLR. A menos que se indique otra cosa, el término inhibidor de TLR se refiera a cualquiera de los inhibidores de TLR descritos en este documento. En algunas realizaciones preferidas, el individuo es un paciente humano.

50 En la presente memoria descriptiva se proporcionan compuestos para la inmunorregulación e incluyen aquellos que suprimen y/o inhiben una respuesta inmunitaria, incluyendo, pero sin limitaciones, una respuesta inmunitaria. En la presente memoria descriptiva también se proporcionan compuestos para mejorar los síntomas asociados con la activación inmunitaria no deseada, que incluyen, pero sin limitaciones, los síntomas asociados con la autoinmunidad. La supresión y/o inhibición inmunitaria según los métodos descritos en este documento pueden practicarse en individuos, incluso aquellos que sufren un trastorno asociado con la activación no deseada de la respuesta inmunitaria. En la presente memoria también se proporcionan compuestos para la inhibición de una respuesta

inducida por TLR7 y/o TLR8 (p. ej., *in vitro* o *in vivo*). En algunas variaciones, la célula está en contacto con el inhibidor de TLR en una cantidad eficaz para inhibir la respuesta de la célula que contribuye a una respuesta inmunitaria.

5 La inhibición de TLR7 y/o TLR8 es útil para el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades o trastornos que son sensibles a citoquinas. Entre las afecciones para las que pueden utilizarse inhibidores de TLR7 y/o TLR8 como tratamientos se incluyen, pero sin limitaciones, enfermedades autoinmunitarias y trastornos inflamatorios. En este documento se proporcionan compuestos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno en un individuo que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de TLR7 y/o TLR8. Adicionalmente, se proporcionan compuestos para mejorar los síntomas asociados con una enfermedad o trastorno que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de TLR7 y/o TLR8 a un individuo que padece la enfermedad o trastorno. En este documento también se proporcionan compuestos para prevenir o retrasar el desarrollo de una enfermedad o trastorno, que comprende administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de uno o más de TLR7 y/o TLR8 a un individuo que padece la enfermedad o el trastorno.

15 En este documento se proporcionan compuestos para inhibir una respuesta inmunitaria en un individuo, comprendiendo el método administrar al individuo al menos un inhibidor de TLR como se describe en este documento en una cantidad eficaz para inhibir la respuesta inmunitaria en el individuo. En algunas variaciones, la respuesta inmunitaria se asocia con una enfermedad autoinmunitaria. En aspectos adicionales, en los que inhibir la respuesta inmunitaria mejora uno o más síntomas de la enfermedad autoinmunitaria. Aún en más aspectos, en los que inhibir la respuesta inmunitaria permite tratar la enfermedad autoinmunitaria. Todavía en más aspectos, en los que inhibir la respuesta inmunitaria impide o retrasa el desarrollo de la enfermedad autoinmunitaria. En algunas variaciones, el inhibidor de TLR inhibe una respuesta inmunitaria dependiente de TLR7. En algunas variaciones, el inhibidor de TLR inhibe una respuesta inmunitaria dependiente de TLR8. En algunas variaciones, el inhibidor de TLR inhibe una respuesta inmunitaria dependiente de TLR7 y de TLR8. En algunos aspectos, se administra al menos un inhibidor de TLR en una cantidad eficaz para inhibir una respuesta inmunitaria en el individuo.

25 En este documento también se proporcionan compuestos para el tratamiento o prevención de una enfermedad autoinmunitaria en un individuo que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un inhibidor de TLR7 y/o TLR8. En algunos aspectos, la enfermedad autoinmunitaria se caracteriza por dolor articular, presencia de anticuerpos antinucleares, exantema malar o discoide. En algunos aspectos, la enfermedad autoinmunitaria se asocia con la piel, tejido muscular y/o tejido conjuntivo. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria no se manifiesta en el individuo mediante síntomas en la piel, tejido muscular y/o tejido conjuntivo. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria es sistémica. Entre las enfermedades autoinmunitarias se incluyen, sin limitaciones, artritis reumatoide (AR), pancreatitis autoinmunitaria (PAI), lupus eritematoso sistémico (LES), diabetes mellitus de tipo I, esclerosis múltiple (EM), síndrome antifosfolípido (SAF), colangitis esclerosante, artritis de inicio sistémico, enfermedad de intestino irritable (EII), escleroderma, enfermedad de Sjögren, vitiligo, polimiositis, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, enfermedad inflamatoria intestinal que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, hepatitis autoinmunitaria, hipopituitarismo, enfermedad de injerto contra huésped (EICH), enfermedades cutáneas autoinmunitarias, uveítis, anemia perniciosa e hipoparatiroidismo. Entre las enfermedades autoinmunitarias también pueden incluirse, sin limitaciones, poliangeitis, síndrome de solapamiento, enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, glomerulonefritis y criopatías.

40 En algunos aspectos, la enfermedad autoinmunitaria se selecciona a partir del grupo compuesto por artritis, pancreatitis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC), lupus, síndrome antifosfolípido (SAF), artritis de inicio sistémico y síndrome del intestino irritable.

En otros aspectos, la enfermedad autoinmunitaria se selecciona a partir del grupo compuesto por lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, enfermedad cutánea autoinmunitaria y esclerosis múltiple.

45 En otros aspectos, la enfermedad autoinmunitaria se selecciona a partir del grupo compuesto por pancreatitis, glomerulonefritis, pielitis, colangitis esclerosante y diabetes de tipo I. En algunos aspectos, la enfermedad autoinmunitaria es artritis reumatoide. En algunos aspectos, la enfermedad autoinmunitaria es pancreatitis autoinmunitaria (PAI). En algunos aspectos, la enfermedad autoinmunitaria es glomerulonefritis. En algunos aspectos, la enfermedad autoinmunitaria es pielitis. En algunos aspectos, la enfermedad autoinmunitaria es colangitis esclerosante. En algunos aspectos, la enfermedad autoinmunitaria es psoriasis. En algunos aspectos, la enfermedad autoinmunitaria es una enfermedad o trastorno reumatoide. En algunos aspectos, la enfermedad o trastorno reumatoide es artritis reumatoide. En algunos aspectos, la enfermedad es diabetes y/o una enfermedad o trastorno relacionado con la diabetes. En algunos aspectos, la enfermedad autoinmunitaria se asocia con complejos inmunitarios que contiene ARN. En algunos aspectos, la enfermedad autoinmunitaria es enfermedad de Sjögren.

55 En este documento se proporcionan compuestos para inhibir una respuesta inmunitaria en un individuo, comprendiendo el método administrar al individuo al menos un inhibidor de TLR como se describe en este documento en una cantidad eficaz para inhibir la respuesta inmunitaria en el individuo. En algunas variaciones, la

respuesta inmunitaria se asocia con un trastorno inflamatorio. Según se usa en este documento, el término "trastorno inflamatorio" abarca enfermedades autoinmunitarias, así como afecciones inflamatorias sin componente autoinmunitario conocido (p. ej., arteriosclerosis, asma, etc.). En aspectos adicionales, inhibir la respuesta inmunitaria mejora uno o más síntomas del trastorno inflamatorio. Aún en más aspectos, inhibir la respuesta inmunitaria permite tratar el trastorno inflamatorio. Todavía en más aspectos, inhibir la respuesta inmunitaria impide o retrasa el desarrollo del trastorno inflamatorio. En algunos aspectos, el trastorno inflamatorio se selecciona entre el grupo compuesto por artritis no reumatoide, fibrosis renal y fibrosis hepática. En algunos aspectos, el trastorno inflamatorio es dermatitis de interfase. En algunos aspectos adicionales, la dermatitis de interfase se selecciona entre el grupo compuesto por liquen plano, erupción liquenoide, queratosis similar a liquen plano, liquen estriado, queratosis liquenoide crónica, eritema multiforme, erupción fija por medicamentos, pitiriasis liquenoide, dermatitis fototóxica, dermatitis por radiación, exantemas víricos, dermatomiositis, sífilis secundaria, liquen escleroatrófico, micosis fungoide, penfigoide ampolloso, liquen dorado, poroqueratosis, acrodermatitis crónica atrófica y melanoma en regresión. En algunos aspectos, la afección inflamatoria es un trastorno cutáneo como dermatitis atópica (eccema). En algunos aspectos, la enfermedad inflamatoria es una afección inflamatoria aséptica como inflamación hepática y/o pancreática inducida por fármacos. En algunos aspectos adicionales, la enfermedad inflamatoria es un trastorno hepático inflamatorio. En algunos otros aspectos adicionales, la enfermedad inflamatoria es un trastorno pancreático inflamatorio.

En este documento se proporcionan compuestos para inhibir una respuesta inmunitaria en un individuo, comprendiendo el método administrar al individuo al menos un inhibidor de TLR como se describe en este documento en una cantidad eficaz para inhibir la respuesta inmunitaria en el individuo. En algunas variaciones, la respuesta inmunitaria se asocia con estimulación crónica por patógenos. En algunas variaciones, la respuesta inmunitaria se asocia con infección por VIH. En aspectos adicionales, inhibir la respuesta inmunitaria mejora uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno vírico causados por la infección por VIH. Aún en más aspectos, inhibir la respuesta inmunitaria permite tratar la enfermedad o trastorno vírico causado por la infección por VIH. Todavía en más aspectos, en los que inhibir la respuesta inmunitaria impide o retrasa el desarrollo de la enfermedad o trastorno vírico causado por la infección por VIH. Otras variaciones que se proporcionan en este documento se refieren al tratamiento inmunoinhibidor de individuos que han estado expuestos o están infectados por VIH. La administración de un inhibidor de TLR a un individuo que ha estado expuesto o está infectado por VIH produce la supresión de la producción de citoquinas inducidas por VIH. En algunos aspectos se administra al menos un inhibidor de TLR en una cantidad eficaz para suprimir la producción de citoquinas inducidas VIH en un individuo expuesto o infectado por VIH.

En este documento se proporcionan compuestos para inhibir una respuesta inmunitaria dependiente de TLR7 y/o TLR8 en un individuo, comprendiendo el método administrar al individuo un inhibidor de TLR en una cantidad eficaz para inhibir la respuesta inmunitaria en el individuo. En algunas variaciones, la respuesta inmunitaria se asocia con una enfermedad autoinmunitaria. En algunos aspectos, la enfermedad autoinmunitaria es artritis reumatoide. En algunos aspectos, el inhibidor de TLR es eficaz para suprimir uno o más síntomas de la artritis reumatoide. En algunos aspectos, la enfermedad autoinmunitaria es esclerosis múltiple. En algunos aspectos, el inhibidor de TLR es eficaz para suprimir uno o más síntomas de la esclerosis múltiple. En algunos aspectos, la enfermedad autoinmunitaria es lupus. En algunos aspectos, el inhibidor de TLR es eficaz para suprimir uno o más síntomas del lupus. En algunos aspectos, la enfermedad autoinmunitaria es pancreatitis. En algunos aspectos, el inhibidor de TLR es eficaz para suprimir uno o más síntomas de la pancreatitis. En algunos aspectos, la enfermedad autoinmunitaria es diabetes. En algunos aspectos, el inhibidor de TLR es eficaz para suprimir uno o más síntomas de la diabetes. En algunos aspectos, la enfermedad es enfermedad de Sjögren. En algunos aspectos, el inhibidor de TLR es eficaz para suprimir uno o más síntomas de la enfermedad de Sjögren. En algunas variaciones, la respuesta inmunitaria se asocia con un trastorno inflamatorio. En algunos aspectos, el inhibidor de TLR es eficaz para suprimir uno o más síntomas de una enfermedad inflamatoria. En algunas variaciones, la respuesta inmunitaria se asocia con estimulación crónica por patógenos. En algunos aspectos, el inhibidor de TLR es eficaz para suprimir uno o más síntomas de la estimulación crónica por patógenos. En algunas variaciones, la respuesta inmunitaria se asocia con enfermedad vírica causada por la infección por VIH. En algunos aspectos, el inhibidor de TLR es eficaz para suprimir uno o más síntomas de enfermedad vírica causada por la infección por VIH.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos que implican la administración de un inhibidor de TLR a un individuo (p. ej., métodos de inhibición de una respuesta inmunitaria, tratamiento o prevención de una enfermedad autoinmunitaria o trastorno inflamatorio, etc.) el inhibidor de TLR tiene un perfil de seguridad terapéuticamente aceptable. El inhibidor de TLR puede, por ejemplo, tener un perfil histológico terapéuticamente aceptable que incluye una toxicidad aceptablemente baja, o ausente, en el hígado, riñón, páncreas u otros órganos. En ocasiones, los polinucleótidos se han asociado con toxicidad en determinados órganos como el hígado, riñón y páncreas. En algunas realizaciones, el inhibidor de TLR tiene un perfil de seguridad que es inesperado y ventajoso. En algunas realizaciones, un perfil de seguridad incluye la evaluación de la toxicidad, perfil histológico y/o necrosis (p. ej., hígado, riñones y/o corazón). En algunas realizaciones, el inhibidor de TLR tiene un nivel terapéuticamente aceptable de toxicidad. En algunas realizaciones, el inhibidor de TLR tiene un nivel de toxicidad reducido si se compara con otro inhibidor de TLR. En algunas realizaciones, el inhibidor de TLR induce una reducción terapéuticamente aceptable en el peso corporal si se compara con el peso corporal inicial de un individuo tratado. En

algunas realizaciones, el inhibidor de TLR induce una reducción de menos del 5 %, 7,5 %, 10 %, 12,5 % o 15 % del peso corporal total. En algunas realizaciones, el inhibidor de TLR tiene un perfil histológico terapéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el inhibidor de TLR tiene un perfil histológico mejor (p. ej., menor puntuación de gravedad), por ejemplo, en comparación con un inhibidor de TLR de referencia. En algunas realizaciones, el inhibidor de TLR tiene un perfil histológico mejor (p. ej., menor puntuación de gravedad) tras la evaluación del hígado, los riñones y/o el corazón, por ejemplo. En algunas realizaciones, el inhibidor de TLR tiene una puntuación de necrosis terapéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el inhibidor de TLR presenta una puntuación de necrosis reducida y/o mejorada (p. ej., inferior), por ejemplo, en comparación con un inhibidor de TLR de referencia. En algunas realizaciones, el inhibidor de TLR presenta una puntuación de necrosis renal y/o hepatocelular reducida y/o una mejora de la necrosis renal y/o hepatocelular, por ejemplo, en comparación con un inhibidor de TLR de referencia.

Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto para la activación de TLR7 en un animal, preferiblemente un humano que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula 71, 72 y 73 al animal. Como ocurre con todas las composiciones para la inhibición de la respuesta inmunitaria, las cantidades eficaces y el método de administración de la formulación del inhibidor de TLR en particular puede variar en función del individuo, de la afección que se va a tratar o de otros factores evidentes para un experto en la materia. Una cantidad eficaz de un compuesto puede variar según factores conocidos en la técnica, aunque se espera que sea una dosis de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg, de 0,5 a 10 mg/kg, de 1 a 10 mg/kg, de 0,1 a 20 mg/kg, de 0,1 a 20 mg/kg o de 1 a 20 mg/kg.

La invención también proporciona un compuesto para el tratamiento de una infección vírica en un animal que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula 71, 72 y 73 al animal. Una cantidad eficaz para tratar o inhibir una infección vírica es una cantidad que causará una reducción de una o más manifestaciones de la infección vírica, como lesiones víricas, carga vírica, tasa de producción de virus y mortalidad en comparación con animales control no tratados. La cantidad exacta variará según factores conocidos en la técnica, aunque se espera que sea una dosis como se indica anteriormente con respecto a la activación de TLR7, o una dosis de aproximadamente de 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 10 g/kg a aproximadamente 5 mg/kg.

En diversas realizaciones, los compuestos de la fórmula 71, 72 y 73 y fórmulas relacionadas muestran una IC50 para la unión a TLR7/8 de menos de aproximadamente 5 μ M, preferiblemente menos de aproximadamente 1 μ M e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 0,100 μ M.

El método de la invención puede realizarse *in vitro* o *in vivo*. La susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse especialmente mediante pruebas *in vitro*, ya sea en el curso de una investigación o en la aplicación clínica. Normalmente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente como para permitir que los principios activos inhiban la actividad TLR7/8, generalmente entre aproximadamente una hora y una semana. El tratamiento *in vitro* se puede realizar usando células en cultivo procedentes de una muestra de biopsia o de una línea celular.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, especialmente humanos; roedores, como ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son interesantes para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

Para la identificación de una vía de transducción de señales y para la detección de interacciones entre diversas vías de transducción de señales, varios científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos idóneos, por ejemplo modelos de cultivo celular y modelos de animales transgénicos. Para la determinación de ciertas etapas de la cascada de transducción de señales pueden utilizarse compuestos que interaccionan para modular la señal. Los compuestos según la invención también pueden ser útiles como reactivos para el análisis de vías de transducción de señales dependientes de TLR7/8 en modelos animales y/o de cultivo celular, o en las enfermedades mencionadas en esta solicitud.

Asimismo, las consecuentes explicaciones de la presente memoria descriptiva referentes al uso de los compuestos de la fórmula 71, 72 y 73 y sus derivados para la producción de un medicamento para el control y/o el tratamiento profiláctico o terapéutico se consideran válidas y aplicables sin restricciones al uso del compuesto para la inhibición de la actividad TLR7/8 si es conveniente.

La invención también se refiere al uso de los compuestos según la fórmula 71, 72 y 73 y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos para el control y/o tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades que están causadas, mediadas y/o se propagan por la actividad TLR7/8. Adicionalmente, la invención se refiere al uso de los compuestos según la fórmula 71, 72 y 73 y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos para la producción

de un medicamento para el control y/o tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades que están causadas, mediadas y/o se propagan por la actividad TLR7/8. En determinadas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto según la fórmula 71, 72 y 73 o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos, para la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un trastorno mediado por TLR7/8.

- 5 Pueden además emplearse compuestos de la fórmula 71, 72 y 73 y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos como compuestos intermedios para la preparación de principios activos de medicamentos adicionales. El medicamento se prepara preferiblemente de forma no química, por ejemplo, combinando el principio activo con al menos un vehículo o excipiente sólido, fluido y/o semifluido y, opcionalmente, junto con uno o más principios activos adicionales en una forma farmacéutica apropiada.
- 10 Los compuestos de la fórmula 71, 72 y 73 según la invención se pueden administrar antes o después de la aparición de una enfermedad, actuando una o varias veces como terapia. Los compuestos y medicamentos de la invención mencionados anteriormente se usan especialmente para el tratamiento terapéutico. Un efecto terapéuticamente relevante alivia en cierto grado uno o más síntomas de un trastorno, o recupera la normalidad parcial o completamente de uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados o causantes de una enfermedad o
- 15 patología. El control se considera una clase de tratamiento siempre que los compuestos se administren en distintos intervalos, por ejemplo, para reforzar la respuesta y erradicar completamente los patógenos y/o síntomas de la enfermedad. Se puede aplicar el compuesto idéntico o compuestos diferentes. Los compuestos de la invención también se pueden usar para reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno o incluso prevenir el inicio de enfermedades asociadas con la actividad TLR7/8 por anticipado o para tratar los síntomas iniciales y continuos.
- 20 En el significado de la invención, el tratamiento profiláctico es aconsejable si el sujeto tiene alguna condición previa para las afecciones fisiológicas o patológicas mencionadas anteriormente, como una predisposición familiar, un defecto genético o una enfermedad previamente contraída.

La invención además se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención, y/o derivados, sales, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas

25 las proporciones. En determinadas realizaciones, la invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o las sales fisiológicamente aceptables del mismo.

Un "medicamento" en el significado de la invención es cualquier principio en el campo de la medicina, que comprende uno o más compuestos de la fórmula 71, 72 y 73 o preparaciones de los mismos (p. ej., una composición farmacéutica o formulación farmacéutica) que se pueden usar en la profilaxis, terapia, seguimiento o tratamiento

30 posoperatorio de pacientes que sufren enfermedades, las cuales están asociadas con la actividad TLR7/8, de tal forma que se pueda establecer, al menos temporalmente, una modificación patogénica de su afección general o de la afección de regiones en particular.

En diversas realizaciones, el principio activo puede administrarse solo o en combinación con otros tratamientos. Se puede lograr un efecto sinérgico mediante el uso de más de un compuesto en la composición farmacéutica, es decir,

35 el compuesto de la fórmula 71, 72 y 73 se combina con al menos otro fármaco como principio activo, que es otro compuesto de la fórmula 71, 72 y 73 o un compuesto con un esqueleto estructural diferente. Los principios activos se pueden usar simultánea o secuencialmente.

Los inhibidores TLR de la presente memoria descriptiva pueden administrarse en combinación con uno o más fármacos adicionales. Como se describe en este documento, los inhibidores TLR pueden combinarse con un

40 vehículo fisiológicamente aceptable. Los métodos descritos en este documento pueden practicarse en combinación con otros tratamientos que supongan el tratamiento de referencia para el trastorno, como administración de fármacos antiinflamatorios.

En algunas realizaciones, se administra un inhibidor de TLR según se describe en este documento en combinación con un corticoesteroide. En algunas realizaciones, el corticoesteroide es un glucocorticoesteroide. En algunas

45 realizaciones, el corticoesteroide es un mineralocorticoesteroide. Los corticoesteroides incluyen, pero sin limitaciones, corticosterona y derivados, profármacos, isómeros y análogos de la misma, cortisona y derivados, profármacos, isómeros y análogos de la misma (es decir, Cortona), aldosterona y derivados, profármacos, isómeros y análogos de la misma, dexametasona y derivados, profármacos, isómeros y análogos de la misma (es decir, Decadron), prednisona y derivados, profármacos, isómeros y análogos de la misma (es decir, Prelona),

50 fludrocortisona y derivados, profármacos, isómeros y análogos de las mismas (es decir, cortisol o Cortef), hidrocortisona y derivados, profármacos, isómeros y análogos de la misma, betametasona y derivados, profármacos, isómeros y análogos de la misma (es decir, Celestone), budesonida y derivados, profármacos, isómeros y análogos de la misma (es decir, Entocort EC), metilprednisolona y derivados, profármacos, isómeros y análogos de la misma (es decir, Medrol), prednisolona y derivados, profármacos, isómeros y análogos de la misma

55 (es decir, Deltasone, Cortan, Meticorten, Orasone o Sterapred), triamcinolona y derivados, profármacos, isómeros y análogos de la misma (es decir, Kenacort o Kenalog), y similares. En algunas realizaciones, el corticoesteroide es

fludrocortisona o un derivado, profármaco, isómero o análogo de la misma. En algunas realizaciones, el corticoesteroide es fludrocortisona. En algunas realizaciones, el corticoesteroide es hidrocortisona o un derivado, profármaco, isómero o análogo de la misma. En algunas realizaciones, el corticoesteroide es hidrocortisona.

5 En algunas realizaciones, el corticoesteroide se administra entre aproximadamente cualquiera de 0,001 mg a 1 mg, de 0,5 mg a 1 mg, de 1 mg a 2 mg, de 2 mg a 20 mg, de 20 mg a 40 mg, de 40 a 80 mg, de 80 a 120 mg, de 120 mg a 200 mg, de 200 mg a 500 mg, o de 500 mg a 1000 mg al día. En algunas realizaciones, el corticoesteroide se administra entre aproximadamente cualquiera de 0,1 mg/kg a 0,5 mg/kg, de 0,5 mg/kg a 1 mg/kg, de 1 mg/kg a 2 mg/kg, de 2 mg/kg a 5 mg/kg, de 5 mg/kg a 10 mg/kg, de 10 mg/kg a 15 mg/kg, de 15 mg/kg a 20 mg/kg, de 20 mg/kg a 25 mg/kg, de 25 mg/kg a 35 mg/kg, o de 35 mg/kg a 50 mg/kg al día.

10 En algunas realizaciones, el inhibidor de TLR utilizado en el tratamiento de combinación, dado en cantidades del inhibidor de TLR administrado, puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg, de 0,5 a 10 mg/kg, de 1 a 10 mg/kg, de 0,1 a 20 mg/kg, de 0,1 a 20 mg/kg, o de 1 a 20 mg/kg.

15 En algunas realizaciones, el inhibidor de TLR se administra simultáneamente con uno o más fármacos adicionales que incluyen, pero sin limitaciones, un corticoesteroide (administración simultánea). En algunas realizaciones, el inhibidor de TLR se administra secuencialmente con un agente terapéutico adicional que incluyen, pero sin limitaciones, un corticoesteroide (administración secuencial). En algunas realizaciones, la administración secuencial incluye administrar el inhibidor de TLR o un agente terapéutico adicional seguido en el plazo de aproximadamente cualquiera de un minuto, cinco minutos, 30 minutos, una hora, cinco horas, 24 horas, 48 horas o una semana. En algunas realizaciones, el inhibidor de TLR se administra por la misma vía de administración que el agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el inhibidor de TLR se administra por una vía de administración diferente a la del agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se administra por vía parenteral (p. ej., catéter venoso central, inyección intraarterial, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intradérmica o subcutánea), por vía oral, gastrointestinal, tópica, nasofaríngea y pulmonar (p. ej., inhalación o vía intranasal). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un corticoesteroides.

25 Los compuestos descritos de la fórmula 71, 72 y 73 se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluidos agentes antineoplásicos. Como se usa aquí, el término "agente antineoplásico" se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con cáncer para los fines de tratamiento del cáncer.

30 El tratamiento antineoplásico definido anteriormente se puede aplicar como monoterapia o puede implicar, además de los compuestos de la fórmula 71, 72 y 73 descritos en este documento, cirugía convencional o radioterapia o tratamiento farmacológico. Dicho tratamiento farmacológico, por ejemplo, una quimioterapia o una terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferiblemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:

35 Agentes alquilantes: como altretamina, bendamustina, busulfán, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfán, tosilito, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, mecloretamina, carboquona; apazicuona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromán, trofosfamida, uramustina, TH-302⁴, VAL-083⁴;

Compuestos de platino: como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatino, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino; lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

Agentes que alteran el ADN: como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina; amsacrina, brostalicina, pixantrona, laromustina^{1,3};

40 Inhibidores de la topoisomerasa: como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecán, acetato de eliptinio, voreloxina;

Modificadores de microtúbulos: como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina; fosbretabulina, tesetaxel;

45 Antimetabolitos: como asparaginasa³, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, enocitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur, doxifluridina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur^{2,3}, trimetrexato;

50 Antibióticos antineoplásicos: como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptoizocina, valrubicina, zinostatina, zorubicina, daunorubicina, plicamicina, aclarubicina, peplomycin, pirarubicina;

Hormonas/antagonistas: como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona, fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tirotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol, acolbifeno, danazol, deslorelina, epitostanol, orteronel, enzalutamida^{1,3};

Inhibidores de la aromataasa: como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona; formestano;

Moléculas pequeñas inhibidoras de quinasas: como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib; afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perifosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, alaninato de brivanib, cediranib, apatinib⁴, S-malato de cabozantinib^{1,3}, ibrutinib^{1,3}, icotinib⁴, buparlisib², cipatinib⁴, cobimetinib^{1,3}, idelalisib^{1,3}, fedratinib¹, XL-647⁴;

Fotosensibilizadores: como metoxsaleno³; porfímero de sodio, talaporfina, temoporfina;

Anticuerpos: como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotina, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab; trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab^{2,3}, catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab^{1,2,3}, onartuzumab^{1,3}, racotumomab¹, tabalumab^{1,3}, EMD-525797⁴, nivolumab^{1,3};

Citoquinas: como aldesleuquina, interferón alfa², interferón alfa2a³, interferón alfa2b^{2,3}; celmoleuquina, tasonermina, teceleuquina, oprelvequina^{1,3}, interferón beta-1a recombinante⁴;

Fármacos conjugados: como denileuquina difitox, ibrutumomab tiuxetán, iobenguano I123, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab, ozogamicina, aflibercept, cintredequina besudotox, edotreotida, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnecio (99mTc) arcitumomab^{1,3}, vintafolida^{1,3};

Vacunas: como sipuleucel³, vitespen³, emepepimut-S³, oncoVAX⁴, rindopepimut³, troVax⁴, MGN-1601⁴, MGN-1703⁴; y

Varios: alitreinoína, bexaroteno, bortezomib, everolimús, ácido ibandrónico, imiquimod, lenalidomida, lentinano, metirosina, mifamurtida, ácido pamidrónico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel³, sizofirano, tamibaroteno, temsirolimús, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledrónico, vorinostat; celecoxib, cilengitida, entinostat, etanidazol, ganetespib, idronoxilo, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peretinoína, plitidepsina, pomalidomida, procodazol, ridaforolimús, tasquinimod, telotristat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valsopodar, gencicina⁴, picibanil⁴, reolisina⁴, clorhidrato de retaspimicina^{1,3}, trebananib^{2,3}, virulizina⁴, carfilzomib^{1,3}, endostatina⁴, immucothel⁴, belinostat³, MGN-1703⁴.

(¹ DCI prop. [denominación común internacional propuesta]; ² DCI rec. [denominación común internacional recomendada]; ³ USAN [nombre adoptado en Estados Unidos]; ⁴ no DCI).

En algunas realizaciones, la combinación de un inhibidor de TLR con uno o más agentes terapéuticos adicionales reduce la cantidad eficaz (incluyendo, sin limitaciones, volumen de dosis, concentración de la dosis y/o dosis total de fármaco administrada) del inhibidor de TLR y/o el uno o más fármacos adicionales administrados para conseguir el mismo resultado en comparación con la cantidad eficaz cuando el inhibidor de TLR o el fármaco adicional se administra solo. En algunas realizaciones, la combinación de un inhibidor de TLR con un corticoesteroides reduce la cantidad eficaz de corticoesteroide administrado en comparación con el corticoesteroide administrado solo. En algunas realizaciones, la combinación de un inhibidor de TLR con los agentes terapéuticos adicionales reduce la frecuencia de administraciones del agente terapéutico en comparación con la administración del agente terapéutico adicional solo. En algunas realizaciones, la combinación de un inhibidor de TLR con el agente terapéutico adicional reduce la duración total del tratamiento en comparación con la administración del agente terapéutico adicional solo. En algunas realizaciones, la combinación de un inhibidor de TLR con el agente terapéutico adicional reduce los efectos adversos asociados con la administración del agente terapéutico adicional solo. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un corticoesteroides. En algunas realizaciones, el corticoesteroide es fludrocortisona o un derivado, profármaco, isómero o análogo de la misma. En algunas realizaciones, el corticoesteroide es fludrocortisona. En algunas realizaciones, la combinación de una cantidad eficaz del inhibidor de TLR con el agente terapéutico adicional es más eficaz en comparación con una cantidad eficaz del inhibidor de TLR y el agente terapéutico adicional solo.

Los inhibidores TLR también pueden ser útiles como adyuvante para vacunas para su uso junto con cualquier material que module la respuesta humoral y/o inmunológica mediada por células como, por ejemplo, de virus vivos, bacteriana o inmunógenos de parásitos; de virus inactivados, derivadas de tumores, protozoos, derivadas de organismo, fúngicas o inmunógenos bacterianos, toxoides, toxinas, autoantígenos; polisacáridos; proteínas; glucoproteínas; péptidos; vacunas celulares; vacunas de ADN; proteínas recombinantes; glucoproteínas; péptidos y similares. En algunos aspectos, el tratamiento de combinación que incluye, pero sin limitaciones, la combinación de un inhibidor de TLR y una vacuna se usa en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria o un trastorno inflamatorio. En algunos aspectos, el tratamiento de combinación que incluye, pero sin limitaciones, la combinación de un inhibidor de TLR y una vacuna se usa en el tratamiento de una enfermedad infecciosa.

En algunas realizaciones, el tratamiento de combinación que incluye, pero sin limitaciones, la combinación de un inhibidor de TLR y un corticoesteroide se usa en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria o un trastorno inflamatorio. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria se selecciona, pero sin limitaciones, entre artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad cutánea autoinmunitaria, esclerosis múltiple, pancreatitis, glomerulonefritis, pielitis, colangitis esclerosante y diabetes de tipo I. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria es enfermedad de Sjögren.

También se proporcionan en un aspecto de referencia en este documento kits que comprenden un inhibidor de TLR como se proporciona en este documento, e instrucciones para su uso en los métodos de inhibición de una respuesta inmunitaria dependiente de TLR-7 y/o TLR-8.

Los kits pueden comprender uno o más recipientes que comprenden un inhibidor de TLR (o una formulación que comprende un inhibidor de TLR) como se describe en este documento, y un conjunto de instrucciones, generalmente instrucciones escritas aunque también se aceptan medios de almacenaje electrónico (p. ej., disquete magnético o disco óptico) que contengan instrucciones, en relación con el uso y la dosis del inhibidor de TLR o la formulación para el tratamiento pretendido (p. ej., supresión de una respuesta a agonistas de TLR7 y/o TLR8, supresión de una respuesta inmunoterapia dependiente de TLR7 y/o TLR8, mejora de uno o más síntomas de una enfermedad autoinmunitaria, mejora de un síntoma de enfermedad inflamatoria crónica, disminución de la producción de citoquinas en respuesta a un virus y/o tratamiento y/o prevención de uno o más síntomas de una enfermedad o trastornos mediado por TLR7 y/o TLR8). Las instrucciones incluidas en el kit generalmente incluyen información como dosis, pauta posológica y vía de administración para el tratamiento pretendido. Los recipientes para el inhibidor de TLR (o formulaciones que comprenden un inhibidor de TLR) pueden ser dosis unitarias, envases a granel (p. ej., envases multidosis) o dosis subunitarias. Los kits pueden comprender además un recipiente que contiene un adyuvante.

En otro aspecto, la invención proporciona un kit compuesto por envases independientes de una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sales, derivados, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente, una cantidad eficaz de un principio activo adicional. El kit comprende recipientes adecuados, como cajas, frascos individuales, bolsas o ampollas. El kit puede comprender, por ejemplo, ampollas independientes, cada una con una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sales, derivados, solvatos y estereoisómeros del mismo farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y una cantidad eficaz de un principio activo adicional en forma disuelta o liofilizada.

Según se usa en este documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratando" se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas del mismo, como se describe en este documento. En algunas realizaciones, el tratamiento se administra tras el desarrollo de uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento se administra en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se administra a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (p. ej., a tenor de antecedentes de síntomas y/o a tenor de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también se continúa tras la resolución de los síntomas, por ejemplo para prevenir o retrasar su reaparición.

Los compuestos y composiciones, para uso según el método de la presente invención, se administran usando cualquier cantidad y vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad de un trastorno mencionado anteriormente. La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el fármaco en particular utilizado, su vía de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma de unidades de dosis para una fácil administración y uniformidad de dosis. La expresión "forma de unidad de dosis" según se usa en este documento se refiere a una unidad físicamente discreta de un fármaco apropiado para el paciente que se va a tratar. No obstante, se entenderá que el médico responsable del tratamiento decidirá sobre el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de diversos factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado;

la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidencia con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a humanos y a otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (mediante polvos, pomadas o gotas), bucal, como un spray bucal o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se esté tratando. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención se administran por vía oral o parenteral a niveles de dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

En determinadas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula 71, 72 y 73 y fórmulas relacionadas y del otro principio activo depende de varios factores, como por ejemplo, la edad y el peso del animal, la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y la determina finalmente el médico o veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto generalmente está en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y en particular, típicamente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg normalmente está entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis individual al día o normalmente en una serie de dosis divididas (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz de compuesto *per se*.

En determinadas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Esta unidad puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, en especial, preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada del principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria, o parte de la dosis, como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso, que generalmente es conocido en la técnica farmacéutica.

Entre las formas farmacéuticas líquidas para administración oral se incluyen, pero sin limitaciones, emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas opcionalmente contienen diluyentes inertes normalmente utilizados en la técnica, como por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, se formulan según la técnica conocida utilizando agentes de dispersión o agentes humectantes adecuados. La preparación inyectable estéril también es una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse figuran agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro sódico isotónica y según la farmacopea estadounidense (U.S.P.). Además, convencionalmente se emplean como disolvente o medio de suspensión aceites fijados estériles. Con este objetivo, puede emplearse cualquier aceite fijado insípido, como mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se consigue mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende por tanto de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, el retraso en la absorción de una forma del compuesto administrada por vía

parenteral se consigue disolviendo o resuspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de liberación lenta inyectables se hacen formando matrices microcapsulares del compuesto en polímeros biodegradables como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación entre compuesto y polímero y de la naturaleza del polímero empleado en particular, puede controlarse la velocidad de liberación del compuesto. Entre los ejemplos de otros polímeros biodegradables se incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de liberación lenta inyectables también se preparan embebiendo el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos del organismo.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos adecuados no irritantes como manteca de cacao, polietilenglicol o cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Entre las formas farmacéuticas sólidas para administración oral se incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptables como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma de acacia, c) humectantes como glicerol, d) agentes desintegrantes como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato sódico, e) disolución de agentes retardantes como parafina, f) aceleradores de absorción como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes como kaolina y arcilla bentonita e i) lubricantes como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también comprende opcionalmente agentes amortiguadores.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se emplean como cargas en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras usando excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envoltorios como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente contienen agentes opacificantes y también pueden formar parte de una composición que libere solo el o los principios activos, o preferiblemente, en una parte determinada del tubo digestivo, opcionalmente, de forma retardada. Entre los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse pueden incluirse sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se emplean como cargas en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras usando excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envoltorios como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también comprenden, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para comprimidos y otros excipientes para comprimidos como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también comprenden opcionalmente agentes amortiguadores. Opcionalmente contienen agentes opacificantes y también pueden formar parte de una composición que libere solo el o los principios activos, o preferiblemente, en una parte determinada del tubo digestivo, opcionalmente, de forma retardada. Entre los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse pueden incluirse sustancias poliméricas y ceras.

Entre las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención se incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, sprays, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o disolución amortiguadora necesario según se requiera. También se contemplan dentro del alcance de esta invención formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y colirios. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar la administración controlada de un compuesto al organismo. Dichas formas farmacéuticas pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana que controle la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Según una realización, la invención se refiere a un método de inhibición de la actividad TLR7/8 en una muestra biológica que comprende el paso de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

Según otra realización, la invención se refiere a un método de inhibición de TLR7/8, o una forma mutada de la misma, en una muestra biológica de forma positiva, que comprende el paso de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

5 Los compuestos de la invención son útiles *in vitro* como herramientas únicas para entender la función biológica de TLR7/8, incluida la evaluación de los numerosos factores que se cree influyen, y están influenciados, por la producción de TLR7/8, así como su interacción. Los presentes compuestos también son útiles en el desarrollo de otros compuestos que interaccionan con TLR7/8, ya que los presentes compuestos proporcionan información importante sobre la relación estructura-actividad (REA) que facilita este desarrollo. Los compuestos de la presente invención que se unen a TLR7/8 pueden usarse como reactivos para detectar TLR7/8 en células vivas, células fijadas, en líquidos biológicos, en homogeneizados de tejido, en materiales biológicos naturales purificados, etc. Por ejemplo, marcando estos compuestos, pueden identificarse las células que expresan TLR7/8. Además, en función de su capacidad para unirse a TLR7/8, los compuestos de la presente invención pueden usarse en la tinción *in situ*, FACS (clasificación de células activada por fluorescencia), electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato sódico (SDS-PAGE), ELISA (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas), etc., en la purificación de enzimas o en la purificación de células que expresan TLR7/8 dentro de células permeabilizadas. Los compuestos de la invención también pueden utilizarse como reactivos comerciales para diversos usos en investigación médica y diagnóstico. Estos usos pueden incluir, pero sin limitaciones: uso como patrón de calibración para cuantificar las actividades de candidatos a inhibidores de TLR7/8 en diversos ensayos funcionales; uso como reactivos de bloqueo en el cribado aleatorio de compuestos, es decir, para buscar nuevas familias de ligandos de TLR7/8, los compuestos pueden usarse para bloquear la recuperación de los compuestos de TLR7/8 actualmente reivindicados; uso en la cocrystalización con TLR7/8, es decir, los compuestos de la presente invención permitirán la formación de cristales del compuesto unidos a TLR7/8, lo que permite la determinación de la estructura enzima/compuesto mediante cristalografía de rayos X; otras aplicaciones en investigación y diagnóstico, donde TLR7/8 está preferiblemente activada o dicha activación se calibra convenientemente frente a una cantidad conocida de un inhibidor de TLR7/8, etc.; uso en ensayos como sondas para determinar la expresión de TLR7/8 en células; y desarrollo de ensayos para detectar compuestos que se unen al mismo sitio que los ligandos de unión a TLR7/8.

Los compuestos de la invención pueden aplicarse por sí mismos y/o en combinación con medidas físicas para el diagnóstico de la eficacia del tratamiento. Las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para tratar afecciones mediadas por TLR7/8 es una nueva estrategia prometedora para un amplio espectro de terapias que causan una mejora directa e inmediata del estado de salud, ya sea en seres humanos o en animales. Las nuevas entidades químicas biodisponibles por vía oral y activas de la invención mejoran la comodidad para los pacientes y el cumplimiento terapéutico para los médicos.

Los compuestos de la fórmula 71, 72 y 73, sus sales, tautómeros, formas enantioméricas, diastereómeros y racematos, se caracterizan por una alta especificidad y estabilidad, bajo coste de fabricación y fácil manejo. Estas características constituyen la base de una acción reproducible, en la que se incluye la falta de reactividad cruzada, y de una interacción fiable y segura con la estructura diana.

El término "muestra biológica", según se usa en este documento, incluye, sin limitaciones, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido a partir de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas y otros líquidos corporales o extractos de los mismos.

La modulación de la actividad TLR7/8, o una forma mutada de la misma, en una muestra biológica es útil para diversos fines que son conocidos por un experto en la materia. Entre los ejemplos de dichos fines se incluyen, pero sin limitaciones, transfusión de sangre, trasplante de órganos, conservación de muestras biológicas y ensayos biológicos.

Ejemplos

Como se muestra en los ejemplos a continuación, en determinados ejemplos de realizaciones, los compuestos se preparan según los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales describen la síntesis de determinados compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales y otros métodos conocidos por un experto en la materia, pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en este documento.

Los símbolos y convenciones utilizados en las siguientes descripciones de procesos, esquemas y ejemplos coinciden con los utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, en el Journal of the American Chemical Society o en el Journal of Biological Chemistry.

Siempre que no se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados).

Todos los disolventes utilizados estaban disponibles en el mercado y se utilizaron sin purificación adicional. Las reacciones típicamente se desarrollaron utilizando disolventes anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno inerte. En general, la cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo en gel de sílice 60 (tamaño de partícula de 0,035-0,070 mm).

- 5 Todos los experimentos de RMN se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker Mercury Plus 400 equipado con una sonda Bruker 400 BBFO a 400 MHz para la RMN de protón o un espectrómetro de RMN Bruker Mercury Plus 300 equipado con una sonda Bruker 300 BBFO a 300 MHz para la RMN de protón o en un espectrómetro de RMN Bruker Avance III 400 equipado con una sonda Bruker PABBO BB-1H/D Z GRD a 400 MHz para la RMN de protón. La mayoría de disolventes deuterados contenían típicamente tetrametilsilano del 0,03 % al 0,05 % v/v, que se utilizó como la señal de referencia (establecido a δ 0,00 tanto para ^1H como ^{13}C). En los casos en que los disolventes deuterados no contenían tetrametilsilano, los picos de disolventes no deuterados residuales se utilizaron como señal de referencia, según las directrices publicada (*J. Org. Chem.*, Vol. 62, No. 21, 1997).

Los análisis mediante CL-EM se realizaron cada uno en uno de los dos instrumentos siguientes:

- 15 - Equipo SHIMADZU de CL-EM que consta de un sistema UFLC 20-AD y un detector de CL-EM 2020 MS. La columna utilizada fue una Shim-pack XR-ODS, 2,2 μm , 3,0 \times 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, empezando con A al 95 % (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando con B al 100 % (B: TFA al 0,05 % en acetonitrilo) durante 2,2 min con un tiempo de desarrollo total de 3,6 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con un caudal de 1,0 ml/min. El detector de matriz de diodos se exploró de 200 a 400 nm. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de iones por electropulverización (ES) operado en modo positivo o negativo. El espectrómetro de masas se exploró entre 90 y 900 m/z con un tiempo de exploración de 0,6 s.

- 20 - Espectrómetros de masa Agilent serie 1200, de Agilent Technologies, utilizando ionización química a presión atmosférica (APCI) o ionización por electropulverización (ESI). El detector de matriz de diodos se exploró de 200 a 400 nm. El espectrómetro de masas se escaneó entre 90 y 900 m/z con un tiempo de exploración de 0,6 s. Columna: XBridge C8, 3,5 μm , 4,6 \times 50 mm; disolvente A: agua + TFA al 0,1 %; disolvente B: ACN + TFA al 0,1 %; caudal: 2 ml/min; gradiente: 0 min: 5 % de B; 8 min: 100 % de B; 8,1 min: 100 % de B; 8,5 min: 5 % de B, 10 min: 5 % de B o CL/EM Waters ZMD (ESI).

- 30 Los datos de HPLC se obtuvieron usando un equipo de CL-EM SHIMAZU o un HPLC de Agilent serie 1100 de Agilent Technologies usando una columna (XBridge C8, 3,5 μm , 4,6 \times 50 mm) y dos fases móviles (fase móvil A: agua + TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN + TFA al 0,1 %). El caudal fue de 2 ml/min. El método de gradiente fue: 0 min: 5 % de B; 8 min: 100 % de B; 8,1 min: 100 % de B; 8,5 min: 5 % de B; 5 % de B 10 min, siempre que no se indique otra cosa.

- 35 En general, los compuestos según la fórmula 71, 72 y 73 y fórmulas relacionadas de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si estos materiales de partida no están disponibles en el mercado, pueden prepararse mediante técnicas de síntesis convencionales. En general, la ruta de síntesis para cualquier compuesto individual de la fórmula 71, 72 y 73 y fórmulas relacionadas dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula, siendo apreciados estos factores por los expertos en la materia. Los siguientes métodos y procedimientos generales descritos a continuación en este documento en los ejemplos se pueden emplear para preparar compuestos de la fórmula 71, 72 y 73 y fórmulas relacionadas. Las condiciones de reacción mostradas en los esquemas siguientes, como las temperaturas, disolventes o correactivos, se proporcionan solo como ejemplos y no son restrictivos. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales siempre que no se establezca lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes utilizados en particular, aunque estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos rutinarios de optimización. Para obtener información sobre todos los métodos de protección y desprotección, consulte Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3.^a Edición 1999.

el residuo se diluyó con acetato de etilo (500 ml). Los sólidos insolubles de la mezcla se eliminaron mediante filtración y el filtrado se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener 5-bromo-8-metilquinoxalina como un sólido de color marrón (6,00 g; 41 %). EM: $m/z = 222,9 [M+H]^+$.

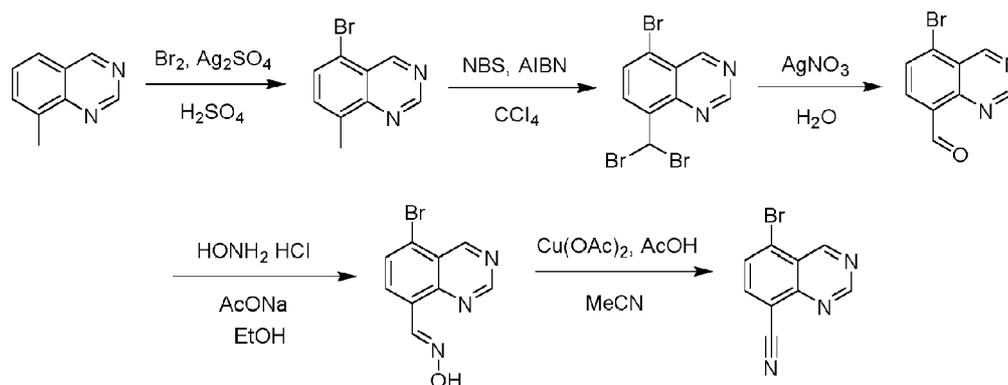
5 **5-Bromo-8-(dibromometil)quinoxalina:** A una disolución de 5-bromo-8-metilquinoxalina (6,00 g; 27,02 mmol) en CCl₄ (200 ml) se añadió NBS (19,23 g; 108,08 mmol) y AIBN (0,71 g; 4,32 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, la disolución resultante se agitó durante 16 h a 80 °C. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (500 ml). Los sólidos insolubles de la mezcla se eliminaron mediante filtración y, a continuación, el filtrado se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo (gradiente del 0 % al 5%) para obtener 5-bromo-8-(dibromometil)quinoxalina como sólido de color amarillo claro (7,15 g; 70 %). EM: $m/z = 378,7 [M+H]^+$.

15 **8-Bromoquinoxalin-5-carbaldehído:** A una disolución de 5-bromo-8-(dibromometil)quinoxalina (13,50 g; 35,71 mmol) en etanol (290 ml) se añadió una disolución de AgNO₃ (24,27 g; 142,86 mmol) en agua (90 ml) gota a gota a temperatura ambiente. A continuación, la disolución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Cuando finalizó la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con CH₃CN (300 ml) y se produjo precipitación. Los precipitados se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 8-bromoquinoxalin-5-carbaldehído como un sólido de color amarillo (10,00 g, sin procesar). EM: $m/z = 236,8 [M+H]^+$.

20 **(E)-8-Bromoquinoxalin-5-carbaldehído oxima:** A una disolución de 8-bromoquinoxalin-5-carbaldehído (10 g; sin procesar) en etanol (100 ml) se añadió NaOAc (6,34 g; 73,42 mmol) y NH₂OH·HCl (3,12 g; 42,65 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 70 °C. Cuando finalizó la reacción, los sólidos insolubles en la mezcla de reacción se eliminaron mediante filtración a 70 °C y, a continuación, el filtrado se enfrió a 0 °C y se produjo precipitación. Los precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron en un horno para obtener (E)-N-[(8-bromoquinoxalin-5-il)metiliden]hidroxilamina como un sólido de color amarillo (2,96 g; 33 % en dos pasos). EM: $m/z = 253,9 [M+H]^+$.

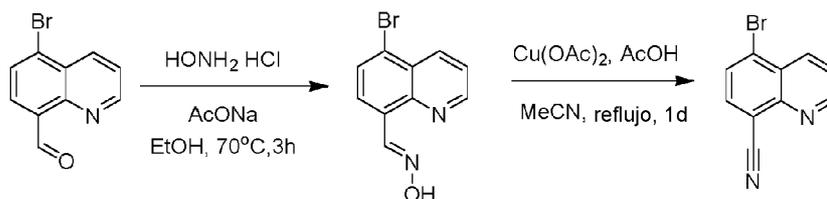
25 **8-Bromoquinoxalin-5-carbonitrilo:** A una disolución de (E)-N-[(8-bromoquinoxalin-5-il)metiliden]hidroxilamina (3,47 g; 13,82 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió Cu(OAc)₂ (577 mg; 3,18 mmol) y ácido acético (1,24 g; 20,73 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 15 h a 88 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo (10 ml). Los sólidos insolubles de la mezcla se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo (gradiente del 0 % al 15 %) para obtener 8-bromoquinoxalin-5-carbonitrilo como un sólido de color amarillo (1,22 g; 38 %). EM: $m/z = 235,8 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio 7: 5-bromoquinazolin-8-carbonitrilo



35 **8-Metil-3H-quinazolin-4-ona:** Se mezclaron ácido 2-amino-3-metilbenzoico (125 g; 0,820 mol), acetato de formamida (257 g; 2,46 mol) y formamida (32,5 ml; 0,8200 mol) en un R.B. de 2 litros equipado con agitador mecánico. La mezcla de reacción se agitó a 180 °C durante 3 h. La finalización de la reacción se monitorizó mediante CL-EM. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con una disolución de NaOH 2 N (300 ml). Tras agitar a la misma temperatura durante 15 min, la mezcla de reacción se neutralizó con una disolución de HCl 1,5 N. El precipitado sólido se eliminó mediante filtración, se lavó con agua enfriada con hielo y se secó al vacío para obtener 8-metil-3H-quinazolin-4-ona (125 g; 94 %) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12,2 (sa, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,0 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,7 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,4 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,5 (s, 3H); CL/EM(ESI) 161 (M+H).

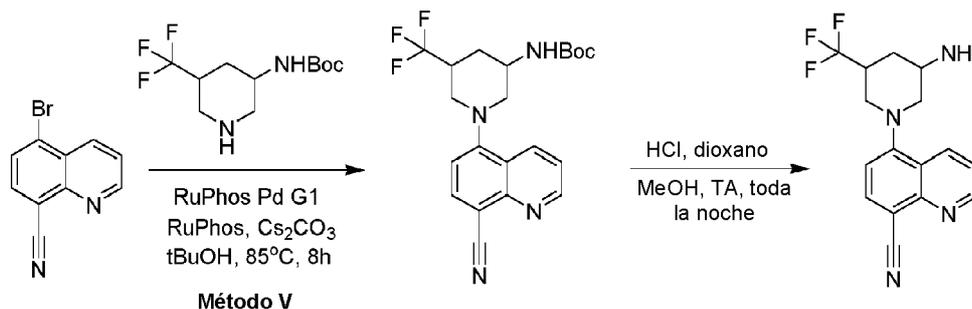
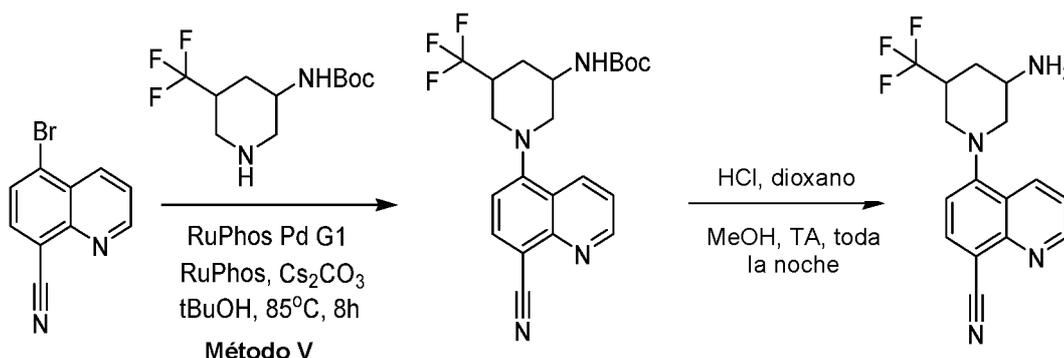
- 4-Cloro-8-metilquinazolina:** Se recogió oxiclورو de fósforo (800 ml) en un matraz de fondo redondo de 2 litros bajo atmósfera de nitrógeno. A este se añadió 8-metilquinazolin-4(3*H*)-ona (125 g) en porciones. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120 °C durante 12 h. La finalización de la reacción se monitorizó mediante TLC y CL-EM. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (500 ml) y se inactivó lentamente en una disolución enfriada con hielo de K₂CO₃ saturado con agitación constante. A continuación, la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 4-cloro-8-metilquinazolina (120 g; 86 %) como un sólido de color amarillo. Este se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: $m/z = 179/181 [M+H]^+$.
- 8-Metilquinazolina:** A una disolución en agitación de 4-cloro-8-metilquinazolina (120 g; 0,674 mol) en DCM (700 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió *p*-toluenosulfonilhidrazida (175,7 g; 0,943 mol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 12 h. La finalización de la reacción se monitorizó mediante CL-EM y TLC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, el disolvente se evaporó hasta sequedad, el residuo resultante se disolvió en EtOH (500 ml), se añadió una disolución de NaOH 5 N (500 ml) y se calentó a reflujo durante 6 h. La finalización de la reacción se monitorizó mediante CL-EM. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se extrajo con MTBE (3 × 600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía utilizando gel de sílice neutralizado (60-120 mesh) y se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo para obtener 8-metilquinazolina (60 g; 61 %) como un sólido de color amarillo de punto de fusión bajo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9,54 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,8, 8,1 Hz, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H).
- 5-Bromo-8-metilquinazolina:** A una disolución en agitación de sulfato de plata (151,5 g; 0,486 mol) en ácido sulfúrico concentrado (700 ml) se añadió 8-metilquinazolina (50 g; 0,347 mol) en porciones a 0 °C. Se añadió bromo (21,3 ml; 0,382 mol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La reacción se monitorizó mediante CL-EM a intervalos regulares. Al cabo de 16 h, la CL-EM mostró el 40 % de material de partida, el 7 % de isómero, el 10 % de compuesto dibromo y el 40 % de producto. La mezcla de reacción se inactivó con hielo, se filtró y se basificó con una disolución de hidróxido de amonio. La capa acuosa se extrajo con MTBE (4 × 500 ml), se lavó con agua y una disolución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El material sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice neutralizado (60-120 mesh) y se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo para obtener 5-bromo-8-metilquinazolina (16 g; 20 %) como un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9,59 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,72 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,72 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H); EM: $m/z = 223/225 [M+H]^+$.
- 5-Bromo-8-dibromometilquinazolina:** A una disolución en agitación de 5-bromo-8-metilquinazolina (53 g; 0,237 mol) en CCl₄ (800 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió *N*-bromosuccinimida (94,1 g; 0,522 mol) seguido de AIBN (7,8 g; 0,048 mol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 h. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se recogió mediante filtración y se extrajo con CCl₄. El filtrado se concentró y se recrystalizó para obtener 5-bromo-8-dibromometilquinazolina (61 g; 67 %) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9,73 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,04 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,04 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H).
- 5-Bromoquinazolin-8-carbaldehído:** A una disolución en agitación de 5-bromo-8-dibromometilquinazolina (110 g, mezcla sin procesar) en acetona (1 litro) y agua (200 ml), se añadió nitrato de plata (110 g) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La finalización de la reacción se confirmó mediante TLC. La mezcla de reacción se limpió mediante filtración y el filtrado se lavó con una disolución de NaHCO₃ al 10 % y se extrajo con acetato de etilo (3 × 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera. El disolvente se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 5-bromoquinazolin-8-carbaldehído. Este se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11,14 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H); EM: $m/z = 237/239 [M+H]^+$.
- 5-Bromoquinazolin-8-carbonitrilo:** A una disolución en agitación de 5-bromoquinazolin-8-carbaldehído (25 g; 0,105 mol) en DMF (125 ml), se añadió hidroxilamina (7,3 g; 0,105 mol), trietilamina (89 ml; 0,633 mol) y T3P (100 ml; 0,158 mol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La reacción se monitorizó mediante RMN ¹H. Tras la finalización, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se inactivó con hielo. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se basificó con bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 × 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener 5-bromoquinazolin-8-carbonitrilo (8 g; 32 %) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9,80 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 8,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); EM: $m/z = 232/234 [M+H]^+$.

Compuesto intermedio 8: 5-bromo-quinolin-8-carbonitrilo

5-Bromo-quinolin-8-carbaldehído oxima: Se añadieron acetato de sodio (1,9 g; 23,3 mmol), 5-bromoquinolin-8-carbaldehído (5,0 g; 21,2 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1,6 g; 23,3 mmol) a etanol absoluto (50 ml). La suspensión de color beis se calentó a 70 °C durante 3 h y se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente. Después de añadir agua (25 ml), la suspensión de color beis se concentró a presión reducida hasta ~30 ml. Se añadieron agua (25 ml), éter de *tert*-butilmetilo (12 ml) y heptano (12 ml) a la suspensión de color beis, la mezcla se agitó durante 5 min y se concentró a presión reducida hasta ~30 ml. Se añadió agua (25 ml) a la suspensión de color beis, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (2 ml). La suspensión de color beis se agitó a 0 °C durante 10 min y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 5-bromo-quinolin-8-carbaldehído oxima (5,20 g; 94 %) como un sólido de color beis. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,61 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,03 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,54 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H); EM: *m/z* = 251 [M+H]⁺.

5-Bromo-quinolin-8-carbonitrilo: A una mezcla de 5-bromo-quinolin-8-carbaldehído oxima (5,1 g; 20,3 mmol) y acetato de cobre(ii) monohidrato (81,1 mg; 0,41 mmol) en acetonitrilo anhidro (40 ml) se añadió ácido acético (1,4 ml; 24,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 día. La disolución de color marrón se enfrió y se lavó con agua (40 ml). La suspensión de color beis se concentró a presión reducida y se añadió agua (30 ml) a la suspensión de color beis. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (25 ml). La suspensión de color beis se agitó a 0 °C durante 10 min y se filtró. El sólido de color marrón se purificó mediante recristalización en cloroformo y hexanos para obtener 5-bromo-quinolin-8-carbonitrilo (1,22 g; 26 %) como un sólido de color crema. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,13 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,61 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H); EM: *m/z* = 234 [M+H]⁺.

disolución disolución disolvente disolvente disolución disolución disolvente disolvente disolución disolvente disolución disolución disolvente disolución disolución disolvente

Ejemplo 30: Síntesis del compuesto 71 (cis-5-(3-amino-5-trifluorometil-piperidin-1-il)-quinolin-8-carbonitrilo)

Método V

Éster *terc*-butílico del ácido *cis*-[1-(8-ciano-quinolin-5-il)-5-trifluorometil-piperidin-3-il]-carbámico: Una mezcla de 5-bromo-quinolin-8-carbonitrilo (500 mg; 2,15 mmol), *cis*-3-(*boc*-amino)-5-(trifluorometil)piperidina (691 mg; 2,57 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II), aducto de metil-*terc*-butiléter (88 mg; 0,11 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (50 mg; 0,11 mmol) y carbonato de cesio (1,4 g; 4,3 mmol) en *terc*-butanol anhidro (15 ml) se calentó en un microondas a 85 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía, se eluyó con hexanos y acetato de etilo para conseguir éster *terc*-butílico de ácido [1-(8-ciano-quinolin-5-il)-5-trifluorometil-piperidin-3-il]-carbámico (731 mg; 80 %) como un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,09 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,44 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (ddd, *J* = 8,3, 6,2, 4,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,75 (dd, *J* = 11,8, 4,6 Hz, 1H), 3,65–3,55 (m, 1H), 2,89 (t, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,79 (dtc, *J* = 15,3, 7,5, 3,8 Hz, 1H), 2,56–2,39 (m, 2H), 1,54–1,33 (m, 10H); EM: *m/z* = 421 [M+H]⁺.

(Nota: En el método V, el complejo de paladio puede también ser RuPhos Palladacycle Gen. 3 (metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il) paladio(II)) en lugar de RuPhos Palladacycle Gen. 1 (cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II)), el disolvente también puede ser THF o dioxano en lugar de *terc*-butanol, la base también puede ser *terc*-butóxido de sodio en lugar de carbonato de cesio y la temperatura de reacción puede oscilar de 85 °C a 100 °C).

Cis-5-(3-Amino-5-trifluorometil-piperidin-1-il)-quinolin-8-carbonitrilo: A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido [1-(8-ciano-quinolin-5-il)-5-trifluorometil-piperidin-3-il]-carbámico (720 mg; 1,71 mmol) en metanol anhidro (17 ml) se añadió una disolución de ácido clorhídrico (12,8 ml; 51,4 mmol) 4 M en dioxano y la disolución de color naranja se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió éter (40 ml) a la mezcla de reacción y la disolución de color naranja se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La suspensión de color naranja se filtró, el sólido de color amarillo se lavó con éter y se secó al vacío para obtener clorhidrato de 5-(3-amino-5-trifluorometil-piperidin-1-il)-quinolin-8-carbonitrilo (571 mg; 94 %) como un sólido de color amarillo.

Compuesto 71: RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,94 (dd, *J* = 4,6, 1,7 Hz, 1H), 8,66 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,02–3,87 (m, 1H), 3,82 (dd, *J* = 11,5, 3,6 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,17 (td, *J* = 8,0, 3,9 Hz, 1H), 3,05 (td, *J* = 11,4, 8,8 Hz, 2H), 2,64 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,81 (c, *J* = 12,2 Hz, 1H); EM: *m/z* = 321 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos (no parte de la invención) se sintetizaron de forma análoga:

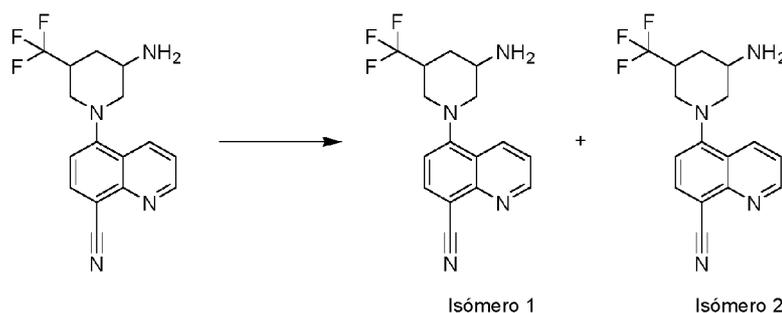
Compuesto 423 (clorhidrato de 5-(5-amino-3,3-difluoro-piperidin-1-il)-quinolin-8-carbonitrilo): A partir de 5-bromo-quinolin-8-carbonitrilo y éster *terc*-butílico del ácido (5,5-difluoro-piperidin-3-il)-carbámico. HPLC: pureza >99 %, t_R = 1,88 min. EM: *m/z* = 289 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, óxido de deuterio, ppm) δ 8,96 (dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz, 1H), 8,89 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,7, 4,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 2H), 3,64 - 3,40 (m, 2H), 2,74 (td, *J* = 19,9, 7,8, 5,4 Hz, 1H), 2,67 - 2,48 (m, 1H).

Compuesto 510 (5,5-Difluoro-1-(8-trifluorometil-quinolin-5-il)-piperidin-3-ilamina): A partir de 5-bromo-8-trifluorometil-quinolina y éster *terc*-butílico del ácido (5,5-difluoro-piperidin-3-il)-carbámico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,53 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 3,30 - 3,17 (m, 2H), 2,78 - 2,64 (m, 1H), 2,43 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 1,95 - 1,65 (m, 3H). EM: *m/z* = 332 [M+H]⁺.

Compuesto 524 (clorhidrato de 8-(3-amino-4-fluoro-piperidin-1-il)-quinoxalin-5-carbonitrilo): A partir de 8-bromo-quinoxalin-5-carbonitrilo y éster *terc*-butílico del ácido 4-fluoro-piperidin-3-il)-carbámico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,60 (s, 3H), 8,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,03 (td, *J* = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 4,90 (td, *J* = 8,9, 4,8 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,54 - 3,37 (m, 1H), 2,32 (ddt, *J* = 13,0, 8,6, 3,7 Hz, 1H), 2,06 - 1,81 (m, 1H). EM: *m/z* = 272 [M+H]⁺.

Compuesto 553 ((3R,SS)-5-metil-1-(8-metil-1,7-naftiridin-5-il)piperidin-3-amina): A partir de 5-bromo-8-metil-[1,7]naftiridina y N-[(3R,SS)-5-metilpiperidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo. EM: *m/z* = 257 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,27 (dd, *J* = 4,1, 1,5 Hz, 1H), 8,64 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,61 - 3,56 (m, 1H), 3,34 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,79 (t, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,58 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,19 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,13 - 1,98 (m, 1H), 1,22 (q, *J* = 12,0 Hz, 1H), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 31: Separación del compuesto 72 y del compuesto 73 (5-((3S,5R)-3-amino-5-trifluorometil-piperidin-1-il)-quinolin-8-carbonitrilo y 5-((3R,5S)-3-amino-5-trifluorometil-piperidin-1-il)-quinolin-8-carbonitrilo):

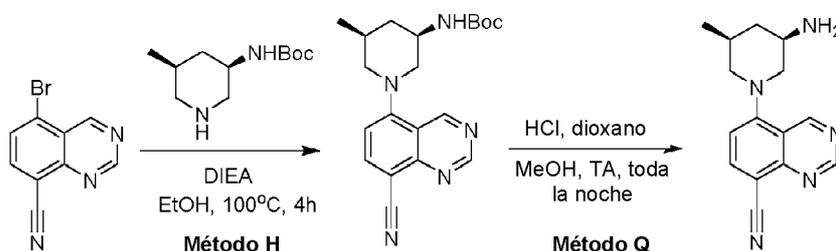


Los compuestos del título se aislaron mediante cromatografía SFC quiral del compuesto 71. (Columna: 2.1 × 25,0 cm Chiralpak AD-H de Chiral Technologies (West Chester, PA); codisolvente de CO₂ (Disolvente B): Metanol con 0,2 % de hidróxido de amonio; método isocrático: 20 % de codisolvente a 80 g/min; presión del sistema: 10 MPa (100 bares); temperatura de la columna: 25 °C).

Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆) δ 8,60 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,07 (dt, *J* = 12,0, 2,3 Hz, 1H), 3,05 - 2,96 (m, 1H), 2,66 (tt, *J* = 11,2, 4,3 Hz, 1H), 2,57 (ddd, *J* = 15,5, 7,4, 3,4 Hz, 1H), 2,40 (t, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 1H), 1,29 (s, 2H), 0,80 (q, *J* = 12,1 Hz, 1H). EM: *m/z* = 321 [M+H]⁺.

Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆) δ 8,63 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,09 (dt, *J* = 12,0, 2,3 Hz, 1H), 3,11 - 2,99 (m, 1H), 2,66 (tt, *J* = 11,2, 4,3 Hz, 1H), 2,58 (ddd, *J* = 15,5, 7,4, 3,4 Hz, 1H), 2,47 (t, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,07 - 1,79 (m, 1H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,23 (s, 2H), 0,84 (q, *J* = 12,1 Hz, 1H). EM: *m/z* = 321 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 32: Síntesis del compuesto 74 (5-((3R,5S)-3-amino-5-metil-piperidin-1-il)-quinazolin-8-carbonitrilo)



Éster *tert*-butílico del ácido [(3R,5S)-1-(8-ciano-quinazolin-5-il)-5-metil-piperidin-3-il]-carbámico: Una disolución de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo (200 mg; 0,855 mmol), *tert*-butil-N-[(3R,5S)-5-metilpiperidin-3-il]carbámico (220 mg; 1,03 mmol) y DIPEA (450 μl; 2,6 mmol) en etanol anhidro (3 mL) se sometió a microondas a 100 °C durante 4 h. La disolución marrón se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía, eluyendo con hexanos y acetato de etilo para obtener éster *tert*-butílico del ácido [1-(8-ciano-quinazolin-5-il)-5-metil-piperidin-3-il]-carbámico (270 mg; 86 %) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,58 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,93 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 3,58 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,73 - 2,56 (m, 2H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 2,17 - 2,04 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,05 (t, *J* = 11,9 Hz, 1H), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); EM: *m/z* = 368 [M+H]⁺.

Clorhidrato de 5-((3R,5S)-3-amino-5-metil-piperidin-1-il)-quinazolin-8-carbonitrilo: A una disolución de éster *tert*-butílico del ácido [(3R,5S)-1-(8-ciano-quinazolin-5-il)-5-metil-piperidin-3-il]-carbámico (220 mg; 0,612 mmol) en metanol anhidro (6 mL) se añadió una disolución de ácido clorhídrico (4,6 mL; 18,4 mmol) 4M en dioxano y la disolución naranja se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió metanol (5 mL) a la disolución turbia y éter (20 mL). La disolución naranja se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y la suspensión naranja se filtró, el sólido naranja claro se lavó con éter y se secó al vacío para dar clorhidrato de 5-((3-amino-5-metil-1-piperidinil)quinazolin-8-carbonitrilo (204 mg; 99 %) como un sólido naranja.

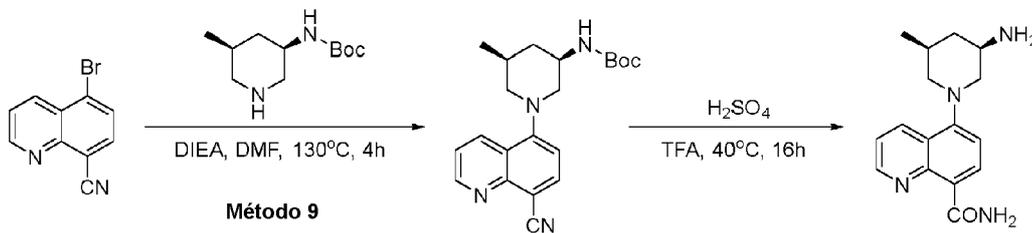
Compuesto 74: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,63 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 3H), 7,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,94 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,65 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,19 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,14 - 1,97 (m, 1H), 1,25 (q, *J* = 12,0 Hz, 1H), 0,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); EM: *m/z* = 268 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos (no parte de la invención) se sintetizaron de forma análoga:

Compuesto 457 (clorhidrato de compuesto 457 y 5-((3R,SS)-3-amino-5-metil-piperidin-1-il)-quinazolin-8-carbonitrilo): A partir de 5-bromo-quinazolin-8-carbonitrilo y N-[(3R,5S)-5-metilpiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo. HPLC: pureza >99 %, tR = 4,02 min. EM: $m/z = 368 [M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo-*d*, ppm) δ 9,58 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,93 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 3,58 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 2,73 - 2,56 (m, 2H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 2,17 - 2,04 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,05 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Compuesto 459 (clorhidrato de (3R,SS)-1-(8-fluoro-pirido[3,4-b]pirazin-5-il)-5-metil-piperidin-3-ilamina): A partir de 5-cloro-8-fluoropirido[3,4-b]pirazina y N-[(3R,5S)-5-metilpiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo. HPLC: pureza >99 %, tR = 3,62 min. EM: $m/z = 362 [M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, cloroformo-*d*, ppm) δ 8,95 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,82 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,64 (ddt, $J = 12,7, 3,8, 1,8$ Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 2,72 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,58 (dd, $J = 12,7, 11,1$ Hz, 1H), 2,18 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 2,09 - 1,95 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,04 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 49: Síntesis del compuesto 180 (5-[(3R,5S)-3-amino-5-metilpiperidin-1-il]quinolina-8-carboxamida)



N-[(3R,SS)-1-(8-cianoquinolin-5-il)-5-metilpiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo: N-[(3R,5S)-1-(8-cianoquinolin-5-il)-5-metilpiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo se preparó a partir de 5-bromoquinolin-8-carbonitrilo y (3R,5S)-5-metilpiperidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo por el Método 9. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM en éter de petróleo (gradiente del 0 % al 100 %) para obtener N-[(3R,5S)-1-(8-cianoquinolin-5-il)-5-metilpiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo como sólido amarillo (128 mg, 29 %). EM: $m/z = 367,0 [M+H]^+$.

5-[(3R,5S)-3-amino-5-metilpiperidin-1-il]quinolina-8-carboxamida: A una disolución de N-[(3R,SS)-1-(8-cianoquinolin-5-il)-5-metilpiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (128 mg, 0,35 mmol) en ácido trifluoroacético (4 mL) se añadió ácido sulfúrico (1 mL) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó durante 16 h a 40 °C. Una vez terminada la reacción, se inactivó añadiendo agua helada (30 mL) y se ajustó el pH de la disolución a 10-12 con disolución de amoníaco. La disolución resultante se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: columna, Columna XBridge Prep C18 OBD, 5 μ m, 19 mm x 150 mm; fase móvil, acetonitrilo en agua (con $NH_3 \cdot H_2O$ al 0,05%), gradiente del 20 % al 50 % en 10 min; detector, UV 254 nm. Se obtuvo 5-[(3R,5S)-3-amino-5-metilpiperidin-1-il]quinolina-8-carboxamida como sólido amarillo claro (79 mg, 80 %).

Compuesto 180: HPLC: 99,0 % de pureza, tR = 0,96 min. EM: $m/z = 285,2 [M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD , ppm) δ 8,94 (dd, $J = 4,3, 1,8$ Hz, 1H), 8,65-8,57 (m, 2H), 7,56 (dd, $J = 8,6, 4,2$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,60-3,44 (m, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 3,24-3,12 (m, 1H), 2,55-2,35 (m, 2H), 2,19-2,01 (m, 2H), 1,03-0,89 (m, 4H).

Compuesto 463 ((2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 4-(8-ciano-quinoxalin-5-il)-piperazin-1-carboxílico):

Ejemplo 142: Ensayo de células HEK

Se colocaron 5000 células TLR7/NFKb HEK por pocillo en placas de cultivo de 384 pocillos (Corning 3707) en 30 μ l de DMEM sin rojo fenol (Gibco n.º 31053) y FCS i.a. al 10 % y L-ZGlutamina 2 mM. Las células se incubaron durante 24 h a 37 °C, dióxido de carbono al 10 % y humedad relativa del 90 %. Se añadieron en los pocillos 3 μ l de controles, patrones y compuestos, se incubaron durante 30 min y, a continuación, se añadieron 3 μ l de agonista R*48 en disolución amortiguadora Hepes 20 mM. Tras la incubación durante 5 horas, se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 15 min. A esto se añadieron 10 μ l de reactivo sustrato Steady-Glo y la placa de ensayo se agitó durante 5 min a 1500 rpm. Se dejó la placa de ensayo reposar durante 30 min a temperatura ambiente y, a continuación, se leyó en EnVision.

Los resultados se resumen en la tabla siguiente.

1. A: IC₅₀ <1 μM
2. B: IC₅₀: 1 μM-10 μM
3. C: IC₅₀ >10 μM

Tabla 1

Ejemplo	Compuesto	Potencia
30	71	A
31	72	A
31	73	A

5

Ejemplo 77. Preparaciones farmacéuticas

- (A) Viales para inyección: se ajusta el pH de una disolución de 100 g de un principio activo según la invención y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza mediante filtración, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.
- (B) Supositorios: se funde una mezcla de 20 g de un principio activo según la invención con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en los moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg del principio activo.
- (C) disolución: se prepara una disolución de 1 g de un principio activo según la invención, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8 y la disolución se lleva a 1 litro y se esteriliza mediante radiación. Esta disolución podía usarse en forma de colirio.
- (D) Pomada: se mezclan 500 mg de un principio activo según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.
- (E) Comprimidos: se prensa una mezcla de 1 kg de un principio activo según la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio para obtener comprimidos de la forma habitual, de manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.
- (F) Comprimidos recubiertos: los comprimidos se prensan de forma análoga al ejemplo E y, posteriormente, se recubren de la forma habitual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.
- (G) Cápsulas: se introducen 2 kg de un principio activo según la invención dentro de cápsulas de gelatina dura de la forma habitual, de modo que cada cápsula contiene 20 mg de principio activo.
- (H) Ampollas: se esteriliza por filtración una disolución de 1 kg de un principio activo según la invención en 60 litros de agua bidestilada, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg del principio activo.
- (I) Spray para inhalación: se disuelven 14 g de un principio activo según la invención en 10 litros de disolución isotónica de NaCl y la disolución se transfiere a recipientes para aerosoles disponibles en el mercado con un mecanismo de bombeo. La disolución podría rociarse en la boca o la nariz. Cada descarga del inhalador (aproximadamente 0,1 ml) se corresponde con una dosis de aproximadamente 0,14 mg.
- Aunque aquí se describen varias realizaciones de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos pueden alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilicen los compuestos y métodos de esta invención. Por tanto,

35

se apreciará que el alcance de esta invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas en lugar de por las realizaciones específicas que se ha presentado a modo de ejemplo.

