

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 963 112**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2019 PCT/US2019/049784**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2020 WO20051356**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2019 E 19858183 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2023 EP 3846807**

54 Título: **Compuestos de imidazoquinolina y usos de los mismos**

30 Prioridad:

07.09.2018 US 201862728556 P

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

25.03.2024

73 Titular/es:

**BIRDIE BIOPHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
4th Floor, Harbour Place, 103 South Church
Street, P.O. Box 10240
Grand Cayman, KY1-1002, KY**

72 Inventor/es:

YANG, LIHU

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 963 112 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

Compuestos de imidazoquinolina y usos de los mismos

Solicitudes relacionadas

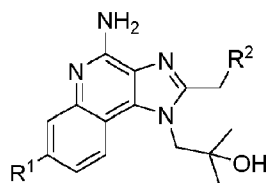
Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE. UU. N° 62/728.556, presentada el 7 de septiembre.

- 5 Los receptores de tipo Toll (TLR) desempeñan un papel fundamental en el reconocimiento de patógenos y la activación de la inmunidad innata. TLR7 y TLR8 son los receptores de tipo Toll 7 y 8, respectivamente, y se encuentran muy cerca uno del otro en el cromosoma X humano. Tanto TLR7 como TLR8 reconocen ARN monocatenario de virus tales como el VIH y el VHC. Se ha demostrado que TLR7 desempeña un papel significativo en la patogénesis de trastornos autoinmunitarios tales como el lupus eritematoso sistémico (LES), así como en la regulación de la inmunidad antiviral.
- 10 Recientemente se han relacionado variantes genéticas en TLR8 con la propensión a la tuberculosis pulmonar. TLR7 es funcional tanto en seres humanos como en ratones, mientras que TLR8 solo es funcional en seres humanos, pero parece contrarrestar la actividad de TLR7. Un beneficio de los agonistas de TLR7/8 como potenciadores de la respuesta inmunitaria es su estimulación simultánea de varios tipos de células. TLR7 y TLR8 se expresan principalmente en células inmunitarias, tales como las células presentadoras de antígenos, incluyendo las células dendríticas plasmocitoides (pDC) y las células dendríticas mieloides (mDC), así como en las células citolíticas naturales y los macrófagos. La activación de TLR7/8 en pDC y mDC da como resultado la inducción y liberación de interferones de tipo I (IFN), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interleucina 12 (IL-12), que es una etapa importante para el inicio de inmunidades innata y adaptativa para destruir células cancerosas. En consecuencia, existe la necesidad de desarrollar agonistas de molécula pequeña de TLR7 y TLR8 como compuestos tanto antivirales como antitumorales.

20 Compendio

- En general, en el presente documento se proporcionan compuestos que son derivados de imidazoquinolina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son agonistas de los receptores de tipo Toll 7 y 8 (TLR7/8). Los compuestos se pueden usar para tratar una infección viral (p. ej., hepatitis C (VHC)), cáncer (p. ej., un cáncer con sobreexpresión de HER2), una enfermedad alérgica o una combinación de los mismos, en un sujeto que lo necesite, administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de imidazoquinolina proporcionado en el presente documento.

La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas. Específicamente, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):

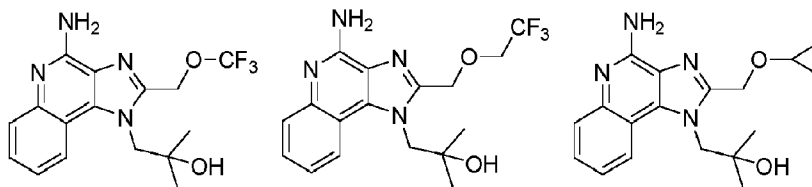


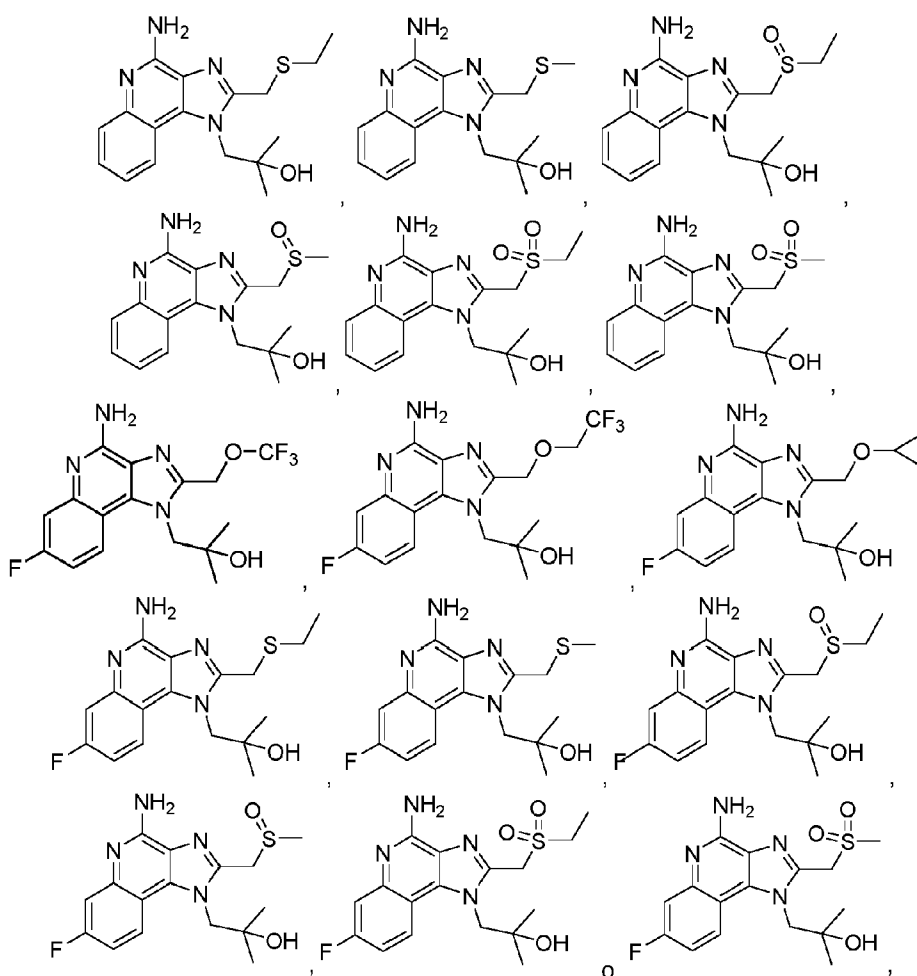
(I)

- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹ es F, Cl, Br o I; y R² es -O-CF₃, -O-CH₂-CF₃, -O-ciclopropilo, -S-metilo, -S-etilo, -S(O)-metilo, -S(O)-etilo, -S(O₂)-metilo o -S(O₂)-etilo.

En una realización, R¹ es F.

En realizaciones, el compuesto de la invención es:





5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona una composición que comprende el compuesto de la invención. La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Aspectos incluyen una forma de dosificación farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento. Los compuestos o composiciones descritos en el presente documento se pueden usar para activar TLR7/8. Además del uso como agente inmunoterapéutico independiente, tal como un agente antiviral y antineoplásico, los compuestos o composiciones descritos en el presente documento se pueden usar como adyuvantes en vacunas contra el cáncer o protocolos de transferencia de células T adoptivas.

La invención también proporciona el compuesto de la invención para el uso en el tratamiento de una infección viral, cáncer o una enfermedad alérgica.

En realizaciones, la infección viral comprende una infección por virus de la hepatitis C (VHC). En realizaciones, el cáncer es un cáncer con sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). En realizaciones, el cáncer es de esófago, estómago, colon, rectal, pancreático, pulmón, mama, cuello uterino, cuerpo uterino, ovario, vejiga, cabeza y cuello, endometrio, osteosarcoma, próstata o neuroblastoma.

La invención también proporciona una forma de dosificación adecuada para la administración a un sujeto que lo necesite, que comprende el compuesto de la invención.

La invención también proporciona un estuche que comprende el compuesto de la invención e instrucciones para el uso del mismo.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra los perfiles farmacocinéticos en ratas como curvas de concentración media frente al tiempo para agonistas de TLR7/8 según se describe en el Ejemplo 15.

Descripción detallada

A continuación se enumeran definiciones de diversos términos usados en la presente divulgación. Estas definiciones se aplican a los términos según se usan en esta memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que se limiten de otro modo en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

- 5 Según se usa en el presente documento, el artículo "un" o "uno/a" se refiere a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento. Por otra parte, el uso del término "incluyendo", así como de otras formas, tales como "incluyen", "incluye" e "incluido", no es limitativo.
- 10 Según se usa en el presente documento, el término "administrar" se refiere a la administración de los compuestos proporcionados en el presente documento a una célula o un sujeto según sea necesario para lograr el efecto deseado.
- Según se usa en el presente documento, el término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique otra cosa, un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono indicado (es decir, C₁₋₃ significa de uno a tres átomos de carbono) e incluye grupos sustituyentes de cadena lineal o ramificada.
- 15 Según se usa en el presente documento, el término "composición" o "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de al menos un compuesto - útil según se describe en el presente documento - con un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un paciente o sujeto. Existen en la técnica múltiples técnicas de administración de un compuesto, incluyendo, entre otras, administración intravenosa, oral, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, rectal, subcutánea y tópica.
- 20 Según se usa en el presente documento, el término "controlar la enfermedad o trastorno" se usa para significar cambiar la actividad de una o más cinasas para afectar a la enfermedad o trastorno.
- Según se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un radical no aromático monocíclico, en el que cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, átomos de esqueleto) es un átomo de carbono. En una realización, el grupo cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que
- 25 tienen de 3 a 5 átomos en el anillo (cicloalquilo C₃₋₅).
- Según se usa en el presente documento, el término "enfermedad o trastorno asociado con la actividad de cinasa" se refiere a una enfermedad, afección o trastorno tratable, total o parcialmente, mediante la inhibición de una o más cinasas.
- Según se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz", "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de dosificación atóxica pero suficiente de un agente (por ejemplo,
- 30 los compuestos o composiciones proporcionados en el presente documento) para proporcionar el resultado biológico deseado, resultado que puede ser la reducción o el alivio, o ambos, de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico, incluyendo la influencia, la reducción o la inhibición de la actividad o la prevención de la activación de una cinasa (p. ej., modulación de la actividad de cinasa). Un experto en la técnica puede determinar una cantidad terapéutica apropiada en cualquier caso individual usando
- 35 experimentación habitual. Estos términos, según se usan en el presente documento, también pueden referirse a una cantidad eficaz para producir un efecto deseado *in vivo* en un animal – donde, en algunas realizaciones, el animal es un ser humano, incluyendo, entre otros, uveítis, reducción de la presión intraocular u ojo seco.
- Según se usa en el presente documento, el término "excipiente" se refiere a aditivos fisiológicamente compatibles útiles en la preparación de una composición farmacéutica. Ejemplos de portadores y excipientes farmacéuticamente
- 40 aceptables se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington Pharmaceutical Science, 16^a edición.
- Según se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido independientemente con uno o más átomos de flúor, cloro, bromo o yodo. En algunas realizaciones, el grupo alquilo está sustituido independientemente con uno o más átomos de flúor, cloro o bromo. En algunas realizaciones, el grupo alquilo está sustituido independientemente con uno o más átomos de flúor o cloro.
- 45 Según se usa en el presente documento, el término "sujeto", "paciente" o "individuo" se refiere a un ser humano o un mamífero no humano. Mamíferos no humanos incluyen, por ejemplo, ganado y mascotas, tales como mamíferos ovinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y murinos. En algunas realizaciones, el paciente, sujeto o individuo es un ser humano.
- Según se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que no anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto, y es relativamente atóxico, es decir, el material puede administrarse a un individuo sin provocar efectos biológicos indeseables o interactuar de manera perjudicial con
- 50 cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.
- Según se usa en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" significa un material,

composición o portador farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, estabilizador, agente dispersante, agente de suspensión, diluyente, excipiente, agente espesante, disolvente o material encapsulante líquido o sólido, involucrado en llevar o transportar un compuesto útil dentro de la invención dentro o hacia el paciente de manera que pueda realizar su función prevista. Típicamente, dichas construcciones son llevadas o transportadas desde un órgano o parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación, incluyendo el compuesto útil dentro de la invención, y no perjudicial para el paciente. Según se usa en el presente documento, "portador farmacéuticamente aceptable" también incluye todos y cada uno de los revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos y agentes retardadores de la absorción, y similares, que sean compatibles con la actividad del compuesto útil dentro de la invención, y que sean fisiológicamente aceptables para el paciente. El término "portador farmacéuticamente aceptable" puede incluir además una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto útil dentro de la invención. Otros ingredientes adicionales que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas usadas en la práctica de la invención se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, Pa.), que se incorpora en el presente documento como referencia. El "portador farmacéuticamente aceptable" es útil para la preparación de una composición farmacéutica que es: generalmente compatible con los demás ingredientes de la composición, no perjudicial para el receptor y no indeseable biológicamente ni de otro modo. "Un portador farmacéuticamente aceptable" incluye uno o más de un portador. Realizaciones incluyen portadores para administración tópica, ocular, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, sublingual, nasal u oral. "Portador farmacéuticamente aceptable" también incluye agentes para la preparación de dispersiones acuosas y polvos estériles para inyección o dispersiones.

Según se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a derivados de los compuestos proporcionados en el presente documento en los que el compuesto original se modifica convirtiendo un resto ácido o básico existente en su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen las sales atóxicas convencionales del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos atóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar combinando las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se pueden usar medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 1985, pág. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

Según se usa en el presente documento, el término "prevenir" o "prevención" se refiere a ningún desarrollo del trastorno o la enfermedad si no se ha producido ninguno, o a ningún desarrollo adicional del trastorno o la enfermedad si ya ha habido un desarrollo del trastorno o la enfermedad. También se considera la capacidad para prevenir algunos o todos los síntomas asociados con el trastorno o la enfermedad.

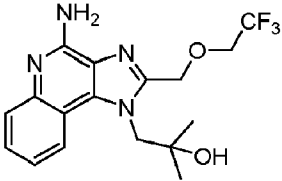
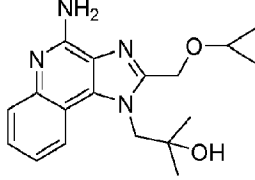
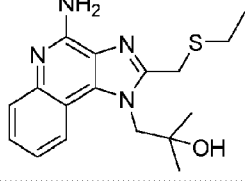
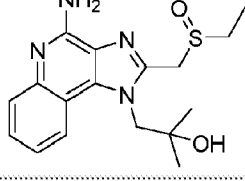
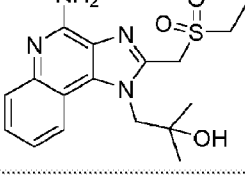
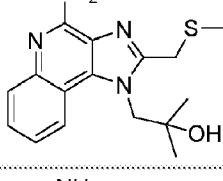
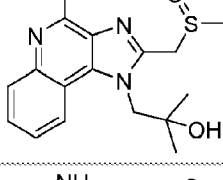
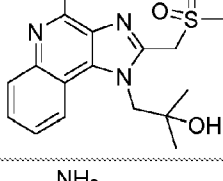
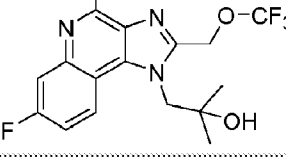
Según se usa en el presente documento, el término "tratamiento" o "tratar" se refiere a la aplicación o administración de un agente terapéutico, es decir, un compuesto proporcionado en el presente documento, a un paciente, o la aplicación o administración de un agente terapéutico a un tejido o línea celular aislados de un paciente (por ejemplo, para diagnóstico o aplicaciones *ex vivo*), que tiene una enfermedad, un síntoma de la enfermedad o el potencial de desarrollar la enfermedad, con el propósito de curar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, paliar o afectar a la enfermedad, los síntomas de la enfermedad o el potencial de desarrollar la enfermedad. Dichos tratamientos pueden adaptarse o modificarse específicamente, en función del conocimiento obtenido en el campo de la farmacogenómica.

Compuestos

Los compuestos proporcionados en el presente documento son derivados de imidazoquinolina. En una realización, el compuesto es un compuesto de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

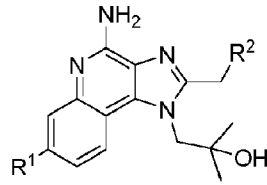
Tabla 1.

Compuesto nº	Estructura
1	

2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

11	<chem>CC(C)(O)CN(C1=NC=C(N)C=C1F)CCOCF3</chem>
12	<chem>CC(C)(O)CN(C1=NC=C(N)C=C1F)CCOC2CCO2</chem>
13	<chem>CC(C)(O)CN(C1=NC=C(N)C=C1F)CCSCC</chem>
14	<chem>CC(C)(O)CN(C1=NC=C(N)C=C1F)CCOS(=O)CC</chem>
15	<chem>CC(C)(O)CN(C1=NC=C(N)C=C1F)CCS(=O)CC</chem>
16	<chem>CC(C)(O)CN(C1=NC=C(N)C=C1F)CCSC</chem>
17	<chem>CC(C)(O)CN(C1=NC=C(N)C=C1F)CCOS(=O)C</chem>
18	<chem>CC(C)(O)CN(C1=NC=C(N)C=C1F)CCS(=O)C</chem>

En otro aspecto, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

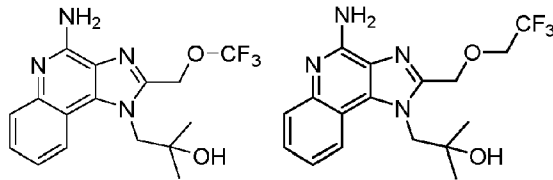
donde

5 R¹ es F, Cl, Br o I; y

R² es -O-CF₃, -O-CH₂-CF₃, -O-ciclopropilo, -S-metilo, -S-etilo, -S(O)-metilo, -S(O)-etilo, -S(O)₂-metilo o -S(O)₂-etilo.

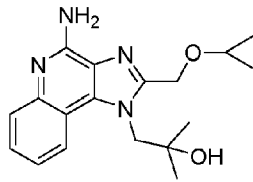
En algunas realizaciones, R¹ es F.

En algunas realizaciones, el compuesto es:



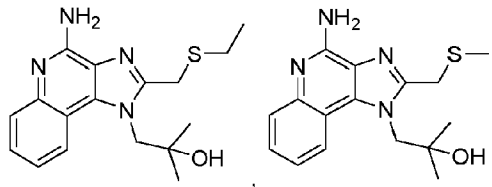
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

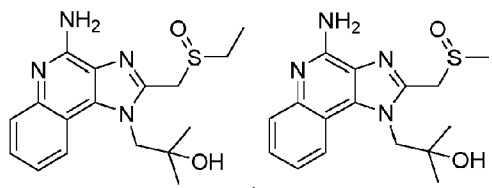
En algunas realizaciones, el compuesto es:



15

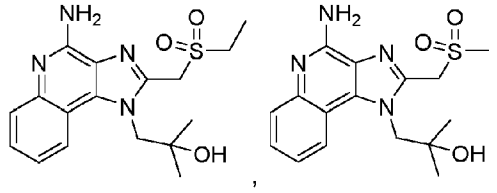
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es:



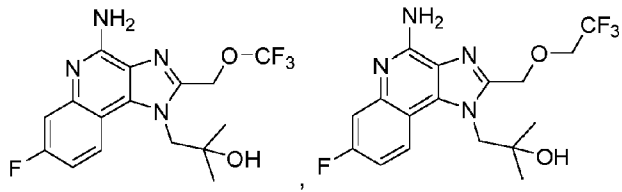
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es:



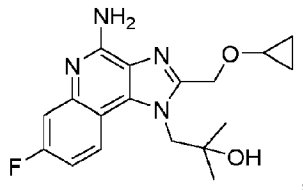
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En algunas realizaciones, el compuesto es:



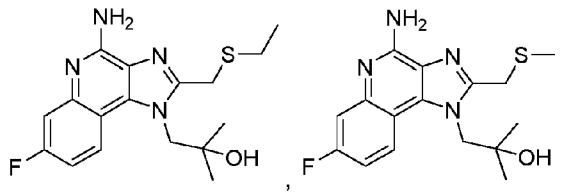
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es:



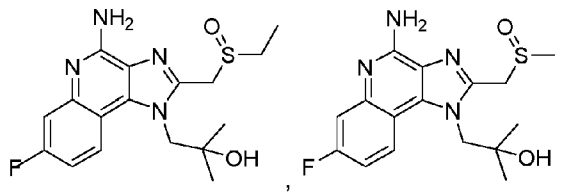
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es:



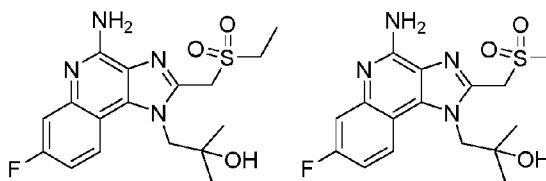
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden incluir compuestos marcados isotópicamente en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que normalmente se encuentra en la naturaleza. Ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos descritos en el presente documento incluyen, entre otros, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P y ^{35}S . En una realización, los compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. En otra realización, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio proporciona una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos). En otra realización más, la sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , es útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente se preparan mediante cualquier método adecuado o mediante procedimientos que usan un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden marcarse por otros medios, incluyendo, entre otros, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcadores bioluminiscentes o marcadores quimioluminiscentes.

Los compuestos descritos en el presente documento se sintetizan usando técnicas y materiales descritos en el presente documento y como los descritos, por ejemplo, en Reagents for Organic Syntheses de Fieser y Fieser, volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Chemistry of Carbon Compounds de Rodd, volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Comprehensive Organic Transformations de Larock (VCH Publishers Inc., 1989), Marzo, Advanced Organic Chemistry, 4ª Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, Advanced Organic Chemistry, 4ª Ed., Vols. A y B (Pleno 2000, 2001), y Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed., (Wiley 1999). Los métodos generales para la preparación de compuestos que se describen en este documento se modifican mediante el uso de reactivos y condiciones apropiados, para la introducción de los diversos restos que se encuentran en la fórmula que se proporciona en este documento.

También se proporcionan en el presente documento composiciones que comprenden un compuesto proporcionado en el presente documento (es decir, un compuesto de la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en el presente documento.

30 Tratamientos

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto proporcionado en el presente documento (es decir, un compuesto de la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para su uso en el tratamiento de una infección viral, cáncer o una enfermedad alérgica en un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer que sobreexpresa HER2.

35 En algunas realizaciones, el cáncer es de esófago, estómago, colon, rectal, pancreático, pulmón, mama, cuello uterino, cuerpo uterino, ovario, vejiga, cabeza y cuello, endometrio, osteosarcoma, próstata, neuroblastoma o una combinación de los mismos.

En una realización específica, se proporciona en el presente documento un compuesto proporcionado en el presente documento (es decir, un compuesto de la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para su uso en el tratamiento de una infección viral, en un sujeto que lo necesite.

En una realización específica, se proporciona en el presente documento un compuesto proporcionado en el presente documento (es decir, un compuesto de la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para su uso en el tratamiento del cáncer, en un sujeto que lo necesite.

45 En una realización específica, se proporciona en el presente documento un compuesto proporcionado en el presente documento (es decir, un compuesto de la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para su uso en el tratamiento de una enfermedad alérgica, en un sujeto que lo necesite.

En algunas realizaciones, la infección viral comprende una infección por virus de la hepatitis C (VHC).

También se describe en el presente documento un método para modular la actividad de cinasa en una célula *in vitro*,

que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz para modular la actividad de cinasa de un compuesto proporcionado en el presente documento (es decir, un compuesto de la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

- 5 En otro aspecto, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 Los niveles de dosificación reales de un ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden variarse para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr una respuesta terapéutica deseada para un sujeto, composición o modo de administración en particular, sin ser tóxicos para el sujeto.

15 Es especialmente ventajoso formular el compuesto en forma unitaria de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de dosificación. Forma unitaria de dosificación, según se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto que se va a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto terapéutico calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Las formas unitarias de dosificación de la presente divulgación están dictadas por y dependen directamente de (a) las características únicas del compuesto terapéutico y el efecto terapéutico particular que se vaya a lograr, y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de combinación/formulación de dicho compuesto terapéutico para el tratamiento de las enfermedades referidas en este documento en un sujeto que lo necesite.

20 Los compuestos o composiciones proporcionados en el presente documento se pueden formular usando uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas envasadas que comprenden un recipiente que contiene al menos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, e instrucciones para usar el compuesto para tratar uno o más síntomas de una enfermedad mencionada en el presente documento en un sujeto que lo necesite.

30 Las vías de administración de cualquiera de las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen oral, nasal, rectal, intravaginal, parenteral, bucal, sublingual, tópica u ocular. Los compuestos para el uso que se proporcionan en el presente documento pueden formularse para administración por cualquier vía adecuada, tal como para administración ocular, oral o parenteral, por ejemplo, transdérmica, transmucosa (por ejemplo, sublingual, lingual, (trans)bucal, (trans)uretral, vaginal (por ejemplo, trans y perivaginalmente), (intra)nasal y (trans)rectal), intravesical, intrapulmonar, intraduodenal, intragástrica, intratecal, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intraarterial, intravenosa, intrabronquial, por inhalación y tópica.

35 Composiciones y formas de dosificación adecuadas incluyen, por ejemplo, gotas, comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, cápsulas de gelatina, pastillas para chupar, dispersiones, suspensiones, soluciones, jarabes, gránulos, microesferas, parches transdérmicos, geles, polvos, pellas, magmas, tabletas, cremas, pastas, apósitos, lociones, discos, supositorios, aerosoles líquidos para administración nasal u oral, polvo seco o formulaciones en aerosol para inhalación, composiciones y formulaciones para administración ocular o intravesical, y similares. Debe entenderse que las formulaciones y composiciones que serían útiles según se proporcionan en el presente documento no se limitan a las formulaciones y composiciones particulares que se describen en el presente documento.

40 En otro aspecto, se proporcionan en el presente documento formas de dosificación adecuadas para la administración a un sujeto que lo necesite, que comprenden un compuesto proporcionado en el presente documento (es decir, un compuesto de la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

45 En otro aspecto, se proporcionan en el presente documento estuches que comprenden una composición que incluye un compuesto proporcionado en el presente documento (es decir, un compuesto de la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) e instrucciones para el uso del mismo. En algunas realizaciones, el estuche incluye además uno o más de una jeringa, un vial o una forma de dosificación.

50 Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar usando únicamente experimentación habitual, numerosos equivalentes de los procedimientos, las realizaciones, las reivindicaciones y los ejemplos específicos descritos en el presente documento.

55 Debe entenderse que siempre que se proporcionen valores e intervalos en el presente documento, se entiende que todos los valores e intervalos abarcados por estos valores e intervalos están comprendidos dentro del alcance de la presente divulgación. Además, la presente solicitud también contempla todos los valores que se encuentren dentro de estos intervalos, así como los límites superior o inferior de un intervalo de valores.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente aspectos de la presente divulgación. Sin embargo, de ninguna manera son una limitación de las enseñanzas o la presente divulgación según se establece en este documento.

Ejemplos

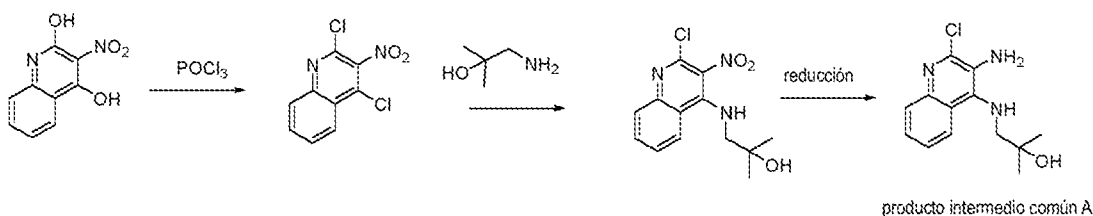
5 En los esquemas sintéticos que se muestran a continuación, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se establecen en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso. Los reactivos y disolventes se compran a proveedores comerciales y se usan sin purificación adicional a menos que se indique otra cosa. El tetrahidrofurano (THF) anhidro y la N,N-dimetilformamida (DMF) se compran de fuentes comerciales y se usan tal como se reciben.

10 Las reacciones expuestas a continuación se realizan generalmente bajo una presión positiva de argón o nitrógeno a temperatura ambiente (a menos que se indique otra cosa) en disolventes anhidros. El material de vidrio se seca al horno o al calor. Las reacciones se analizan mediante TLC o se analizan mediante LC-MS y se finalizan según se juzgue por el consumo de materia prima. La cromatografía en capa fina (TLC) analítica se realiza en placas de vidrio previamente revestidas con placas de gel de sílice 60 F254 de 0,25 mm (EM Science) y se visualiza con luz UV (254 nm) o calentando con ácido fosfomolibdico etanólico comercial. La cromatografía en capa fina (TLC) preparativa se realiza en placas de vidrio previamente revestidas con placas de gel de sílice 60 F254 de 0,5 mm (20 x 20 cm, de fuentes comerciales) y se visualiza con luz UV (254 nm).

15 El procesamiento de las reacciones se realiza típicamente duplicando el volumen de reacción con el disolvente de reacción o el disolvente de extracción y a continuación lavando con las soluciones acuosas indicadas usando el 25% en volumen del volumen de extracción a menos que se indique otra cosa. Las soluciones del producto se secan sobre Na₂SO₄ o Mg₂SO₄ antes de la filtración y evaporación de los disolventes bajo presión reducida en un evaporador rotatorio y se anotan como disolventes eliminados al vacío. La cromatografía en columna se completa bajo presión positiva usando gel de sílice de malla 230-400.

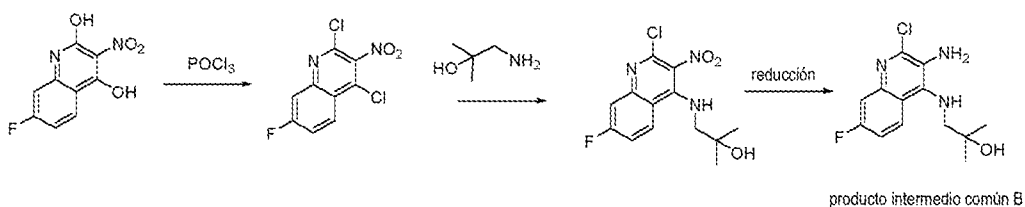
20 Los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C se registran en un instrumento Varian Mercury-VX400 que funciona a 400 MHz. Los espectros de RMN se obtienen como soluciones en CDCl₃ (presentadas en ppm), usando cloroformo como estándar de referencia (7,27 ppm para ¹H y 77,00 ppm para ¹³C), CD₃OD (3,4 y 4,8 ppm para ¹H y 49,3 ppm para ¹³C), DMSO-d₆ (2,49 ppm para ¹H), o tetrametilsilano interno (0,00 ppm para ¹H) cuando corresponda. Se usan otros disolventes para RMN según sea necesario.

Ejemplo 1: Síntesis del producto intermedio común A.



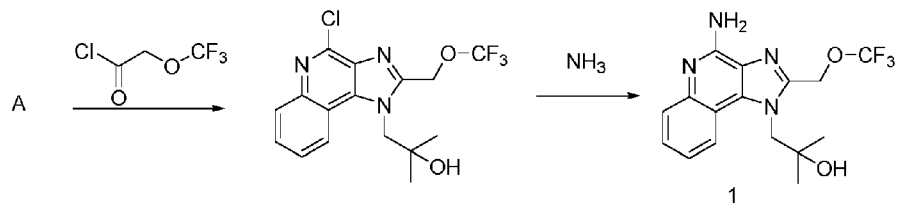
Esquema 1.

30 Ejemplo 2: Síntesis del producto intermedio común B.



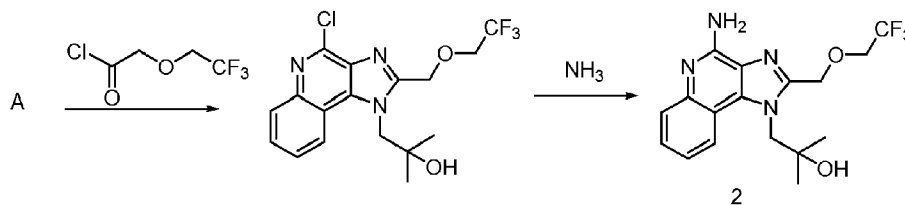
Esquema 2.

Ejemplo 3: Síntesis del compuesto 1.



Esquema 3.

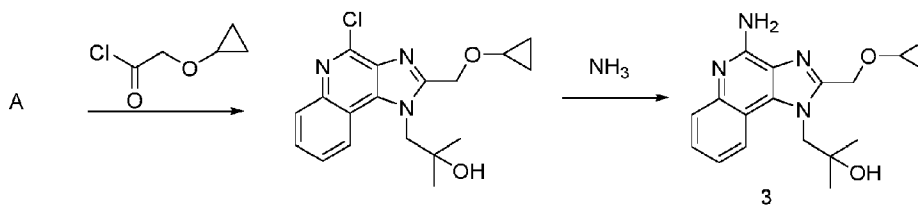
Ejemplo 4: Síntesis del compuesto 2.



5

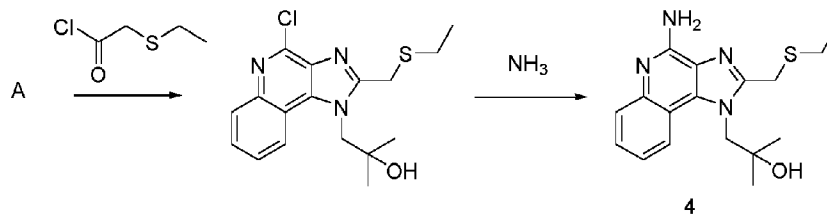
Esquema 4.

Ejemplo 5: Síntesis del compuesto 3.



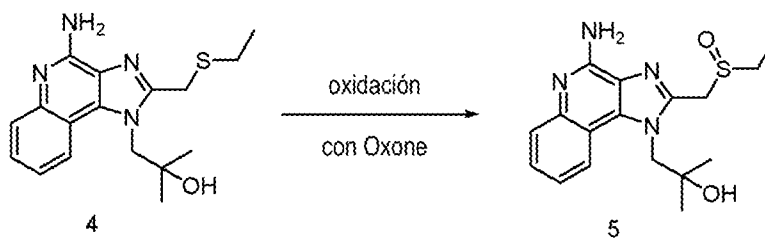
Esquema 5.

10 Ejemplo 6: Síntesis del compuesto 4.



Esquema 6.

Ejemplo 7: Síntesis del compuesto 5.



Esquema 7.

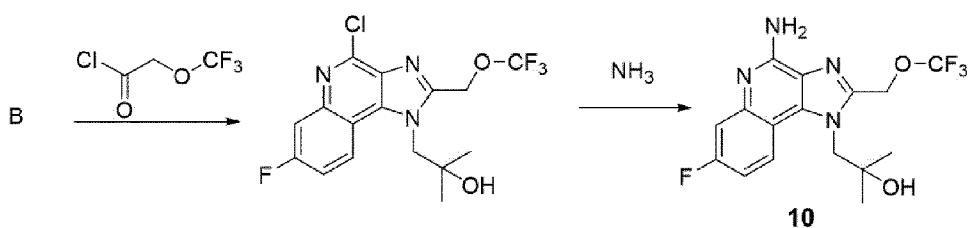
15

Ejemplo 8: Síntesis del compuesto 6.



Esquema 8.

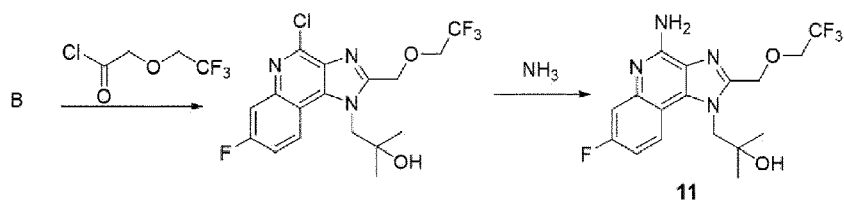
Ejemplo 9: Síntesis del compuesto 10.



5

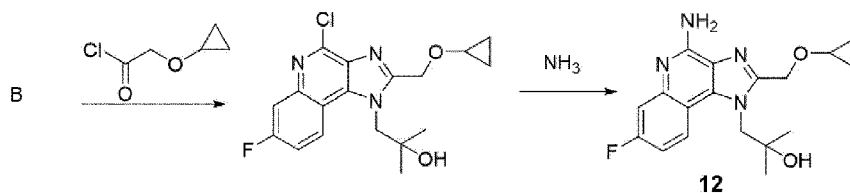
Esquema 9.

Ejemplo 10: Síntesis del compuesto 11.



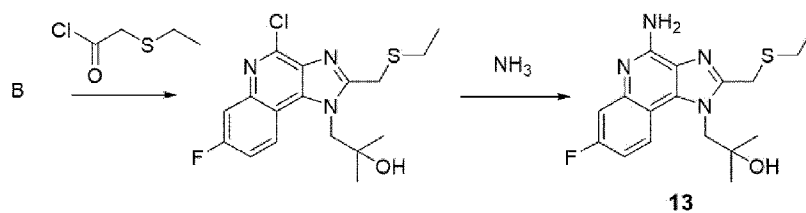
Esquema 10.

10 Ejemplo 11: Síntesis del compuesto 12.



Esquema 11.

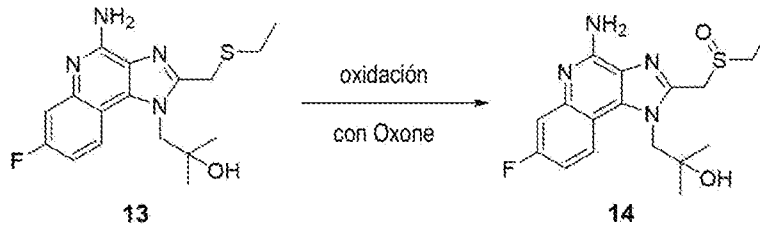
Ejemplo 12: Síntesis del compuesto 13.



Esquema 12.

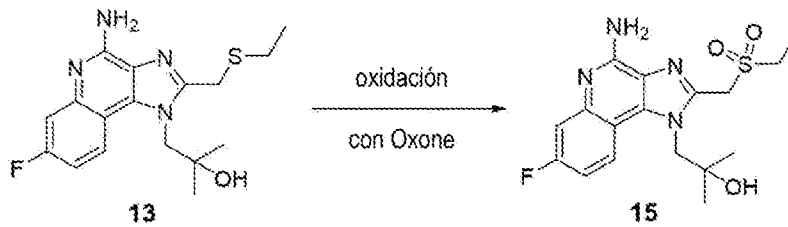
15

Ejemplo 13: Síntesis del compuesto 14.



Esquema 13.

Ejemplo 14: Síntesis del compuesto 15.



Esquema 14

Ejemplo 15: Estudio farmacocinético de agonistas de TLR7/8

Se adquirieron ratas SPF SD de BioLASCO Taiwan Co. Ltd. Los animales se asignaron aleatoriamente a cinco grupos con 3 machos y 3 hembras en cada grupo antes de la dosificación. La variación del peso corporal de los animales usados estaba en un intervalo dentro de ± 20 por ciento del peso medio para cada sexo. El diseño básico era el que se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Diseño del estudio farmacocinético de agonistas de TLR7/8

Grupo	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Conc. de dosis (mg/ml)	Volumen de dosis (ml/kg)	Vía de dosificación	Nº de animales
1	Resiquimod	0,08	0,04	2,0	<i>i.v.</i>	6 (3 machos y 3 hembras)
2	Comp. 3	0,08	0,04	2,0	<i>i.v.</i>	6 (3 machos y 3 hembras)
3	Comp. 6	0,08	0,04	2,0	<i>i.v.</i>	6 (3 machos y 3 hembras)
4	Comp. 4	0,08	0,04	2,0	<i>i.v.</i>	6 (3 machos y 3 hembras)

Se obtuvieron muestras de sangre (200-350 μ l/punto temporal) a través de la vena caudal antes de la dosis y 2 min, 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h y 24 horas después de la dosificación. Las muestras de sangre se recogieron en tubos que contenían K₂EDTA y se mantuvieron en hielo durante no más de 30 minutos, a continuación se centrifugaron (1500-1750 \times g, 15 min, 2-8°C) para la recogida de plasma.

Las muestras del estudio se prepararon y analizaron en paralelo usando cromatografía de líquidos-espectrometría de masas en tándem. En la evaluación farmacocinética siguiendo las concentraciones determinadas en plasma de rata, los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando WinNonlin (Pharsight Corporation, versión 6.3) con métodos no compartimentales.

Los resultados se muestran en la Fig. 1 y a continuación en la Tabla 3 (los valores en cursiva mostraban una diferencia significativa ($P < 0,05$) en comparación con el grupo de resiquimod). Resiquimod es un agonista de receptores tipo Toll (TLR) que activa el sistema inmunitario.

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos de los agonistas de TLR7/8

Vía de dosificación	Nivel de dosis (mg/kg)	Compuesto	C ₀ (ng/ml)	T _{1/2} (h)	Cl (ml/h/kg)	Vd _{ss} (ml/kg)
<i>i. v.</i>	0,08	Resiquimod	257,54 ±47,57	8,46 ±1,72	1.297,98 ±90,13	4.672,66 ±1.101,60
<i>i. v.</i>	0,08	Comp. 3	236,85 ±44,25	7,53 ±1,03	<i>713,06 ±59,79</i>	3.129,26 ±427,78
<i>i.v.</i>	0,08	Comp. 6	224,00 ±53,89	6,46 ±1,01	1.025,00 ±119,21	1.822,00 ±348,64
<i>i. v.</i>	0,08	Comp. 4	257,54 ±47,57	8,46 ±1,72	1.297,98 ±90,13	4.672,66 ±1.101,60
<i>i. v.</i>	0,08	Resiquimod	1,87 ±0,16	3,87 ±1,20	62,50 ±4,49	66,23 ±4,81
<i>i. v.</i>	0,08	Comp. 3	<i>3,15 ±0,18</i>	<i>4,90 ±0,87</i>	<i>117,61 ±8,92</i>	<i>124,35 ±9,96</i>
<i>i.v.</i>	0,08	Comp. 6	1,28 ±0,19	1,71 ±0,22	81,60 ±8,49	82,80 ±8,29
<i>i.v.</i>	0,08	Comp. 4	1,87 ±0,16	3,87 ±1,20	62,50 ±4,49	66,23 ±4,81

Ejemplo 16: Ensayo de potencia de agonistas de TLR7/8 en células HEK-Blue hTLR7

- 5 Se sembraron células HEK-Blue hTLR7 a 3×10^6 células/pocillo y se trataron con nueve concentraciones de control positivo (CL264) y tres compuestos (resiquimod, compuesto 2, compuesto 3). Las células HEK-Blue TLR7 pueden servir para medir la bioactividad de TLR7 a través de la secreción de fosfatasa alcalina embrionaria (SEAP) tras la activación de NF-κB después de la estimulación de TLR7. Se usó agua como control negativo. Después de aproximadamente 16 h de incubación a 37°C en CO₂ al 5%, se determinó la SEAP usando un espectrofotómetro a 635 nm.
- 10 Las curvas de respuesta a la dosis se ajustaron con una curva logística de cuatro parámetros (SigmaPlot, versión 9.0). Los valores de EC₅₀ calculados para el control positivo (CL264) y los compuestos probados se muestran a continuación en la Tabla 4 (los valores en cursiva mostraban una diferencia significativa ($P < 0,05$) en comparación con el grupo de resiquimod).

Tabla 4. EC₅₀ agonista de TLR7 de agonistas de TLR7/8

Compuesto	EC ₅₀ (ng/ml)
CL264	260,2 ±12,4
Resiquimod	59,9 ±9,0
Compuesto 2	<i>36,2 ±3,6</i>
Compuesto 3	<i>40,5 ±2,2</i>

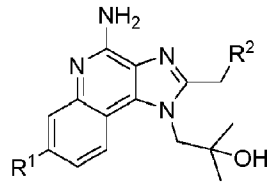
- 15
- Ejemplo 17: Ensayo de potencia de agonistas de TLR7/8 en células HEK-Blue hTLR8
- 20 Se sembraron células HEK-Blue hTLR8 a 3×10^6 células/pocillo y se trataron con nueve concentraciones de control positivo (ssRNA40) y cuatro artículos de prueba (resiquimod, compuesto 2, compuesto 3). Las células HEK-Blue hTLR8 pueden servir para medir la bioactividad de TLR8 a través de la secreción de fosfatasa alcalina embrionaria (SEAP) tras la activación de NF-κB después de la estimulación de TLR8. Se usó agua como control negativo. Después de aproximadamente 16 h de incubación a 37°C en CO₂ al 5%, se determinó la SEAP usando un espectrofotómetro a 635 nm.
- 25 Las curvas de respuesta a la dosis se ajustaron con una curva logística de cuatro parámetros (SigmaPlot, versión 9.0). Los valores de EC₅₀ calculados para el control positivo (ssRNA40) y los compuestos probados se muestran a continuación en la Tabla 5 (los valores en cursiva mostraban una diferencia significativa ($P < 0,05$) en comparación con el grupo de resiquimod).

Tabla 5. EC₅₀ agonista de TLBR8 de agonistas de TLR7/8

Compuesto	EC ₅₀ (ng/ml)
ssRNA40	2.722,5 ±61,1
resiquimod	375,9 ±1,9
Compuesto 2	591,2 ±20,2
Compuesto 3	515,5 ±10,5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5

donde

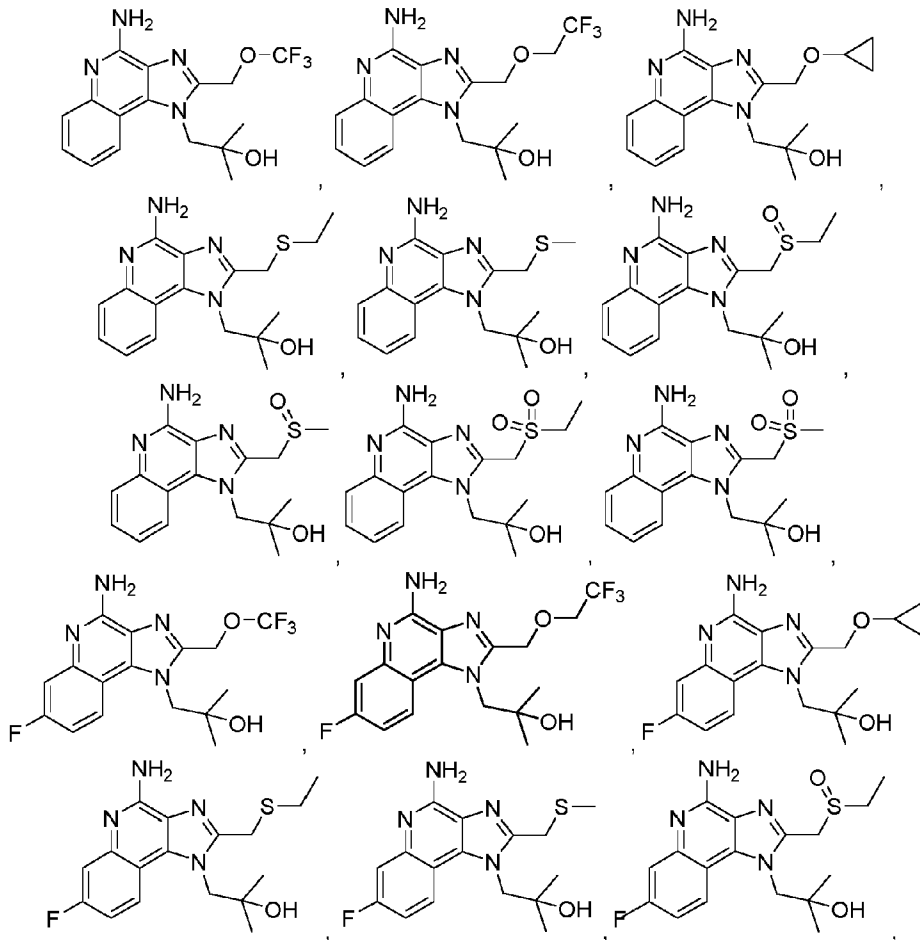
R¹ es F, Cl, Br o I; y

R² es -O-CF₃, -O-CH₂-CF₃, -O-ciclopropilo, -S-metilo, -S-etilo, -S(O)-metilo, -S(O)-etilo, -S(O₂)-metilo o -S(O₂)-etilo.

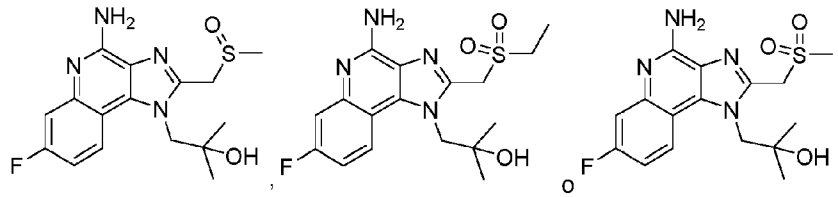
2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es F.

10

3. Un compuesto, que es:



15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Una composición que comprende el compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3.
5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. El compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, para el uso en el tratamiento de una infección viral, cáncer o una enfermedad alérgica.
7. El compuesto para el uso según la reivindicación 6, donde la infección viral comprende una infección por el virus de la hepatitis C (VHC).
8. El compuesto para el uso según la reivindicación 6, donde el cáncer es un cáncer con sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).
9. El compuesto para el uso según una de las reivindicaciones 6-8, donde el cáncer es de esófago, estómago, colon, rectal, pancreático, pulmón, mama, cuello uterino, cuerpo uterino, ovario, vejiga, cabeza y cuello, endometrio, osteosarcoma, próstata o neuroblastoma.
10. Una forma de dosificación adecuada para la administración a un sujeto que lo necesite, que comprende el compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3.
11. Un estuche que comprende el compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 e instrucciones para el uso del mismo.

Perfil farmacocinético de Agonistas de TLR7/8 en Rata

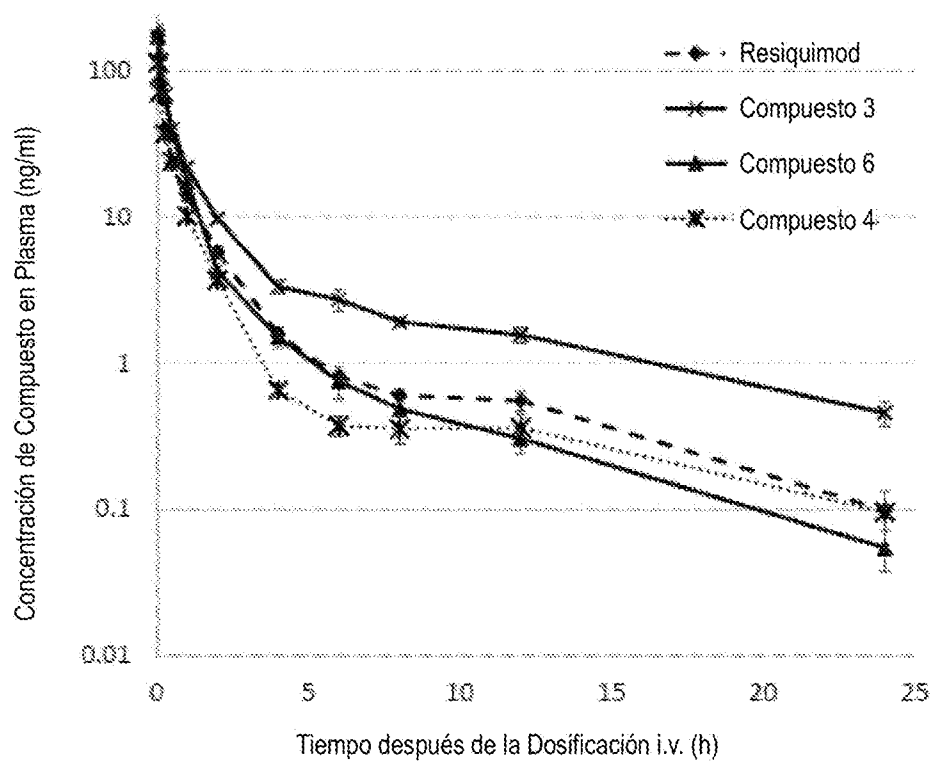


Fig. 1