

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 980 374**

51 Int. Cl.:

**C07H 21/02** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2019 PCT/US2019/021145**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2019 WO19173587**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2019 E 19712440 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2024 EP 3762397**

54 Título: **Dinucleótidos cíclicos como agentes anticancerosos**

30 Prioridad:

**08.03.2018 US 201862640325 P**

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

**01.10.2024**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)  
Route 206 and Province Line Road  
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**FINK, BRIAN E. y  
RUAN, ZHEMING**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 980 374 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

Dinucleótidos cíclicos como agentes anticancerosos

5 **Campo de la invención**

La invención proporciona compuestos novedosos, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos para usarlos, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de determinados cánceres y para su uso en terapia.

10

**Antecedentes de la invención**

La inmunoterapia es un área de tratamiento médico en rápida expansión en la que el sistema inmunitario de un paciente se activa, se suprime o de otro modo se modula deliberadamente para un efecto terapéutico positivo. Los agentes de inmunoterapia incluyen cosas tales como células, antígenos, anticuerpos, ácidos nucleicos, proteínas, péptidos, ligandos de origen natural y moléculas preparadas sintéticamente. Las citocinas son moléculas de glucoproteínas pequeñas conocidas por su papel en causar la respuesta inmunitaria a través de redes de señalización complejas. Las citocinas se han estudiado como agentes de inmunoterapia pero su administración directa está dificultada por muchos factores, que incluyen su corta semivida en la sangre, que puede compensarse solo con dosis frecuentes y a menudo elevadas. Un enfoque altamente prometedor es la inducción de citocinas, en la que el paciente se trata con un agente inmunomodulador que desencadena la producción de una o más citocinas terapéuticamente beneficiosas en su cuerpo.

15

20

25

30

Un agente en la producción de citocinas es la proteína adaptadora STING (estimuladora de genes de interferón; forma siglada de STimulator of I/nterferon Genes; también conocido como MPYS, TMEM173, MITA y ERIS). STING es un receptor intracelular situado en el retículo endoplasmático. La unión a STING por un agonista activa una ruta de señalización que culmina en la inducción de IFN de tipo I, que se secretan y protegen la secreción y las células cercanas. STING puede activarse mediante dos rutas diferentes, implicando cada una un tipo diferente de agonista de dinucleótido cíclico ("CDN"). En la primera ruta, el agonista es un CDN exógeno usado por patógenos bacterianos como un segundo mensajero (Burdette *et al.* 2013). En la segunda ruta, la GMP-AMP sintasa cíclica (cGAS) detecta ADN citosólico y, en respuesta, sintetiza un CDN que funciona como un agonista de STING endógeno (Ablasser *et al.* 2013; Gao *et al.* 2013; Sun *et al.* 2013).

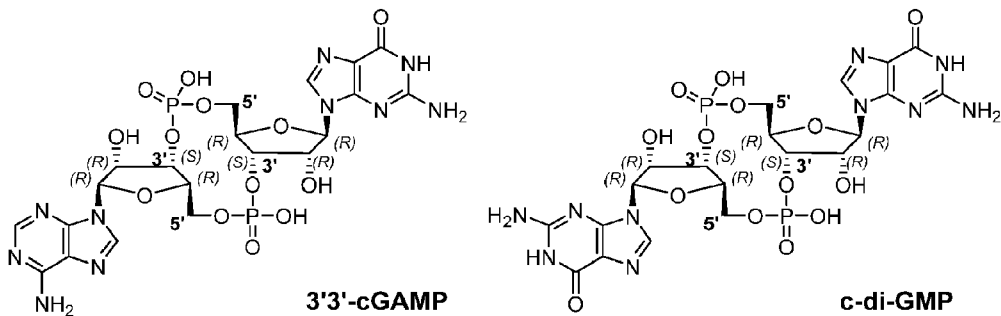
35

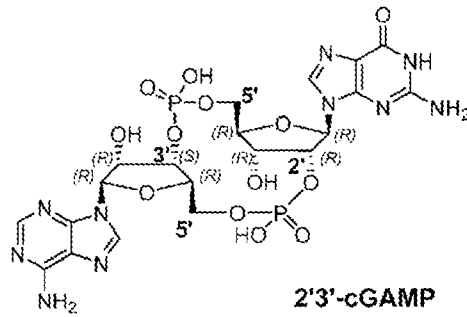
La activación de STING da como resultado la regulación positiva de las rutas de IRF3 y NF-κB que conducen a la inducción de interferón-β y otras citocinas. STING es crucial para respuestas al ADN citosólico de origen patógeno o del hospedador.

40

Dos CDN agonistas de STING bacterianos exógenos son 3'3'-cGAMP y c-GMP. El CDN agonista de STING endógeno hecho por cGAS es 2'3'-cGAMP. Los CDN bacterianos se caracterizan por dos puentes fosfodiéster 3'5', si bien el CDN producido por cGAS se caracteriza por un puente fosfodiéster 2'5' y uno 3'5'. Como forma abreviada, los CDN anteriores se denominan CDN de 3'3' y los últimos como CDN de 2'3'. Por razones históricas, los CDN de 3'3' se denominan también como la forma "canónica" y los CDN de 2'3' se denominan como la forma "no canónica".

45





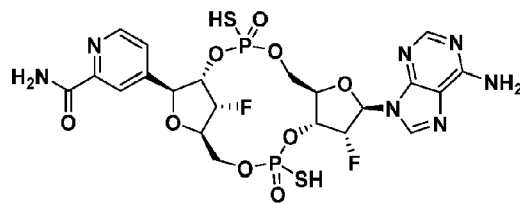
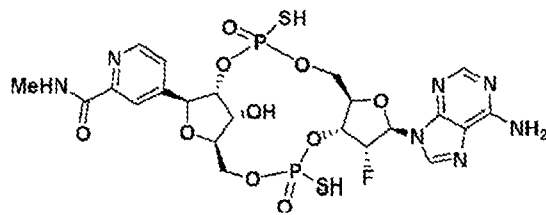
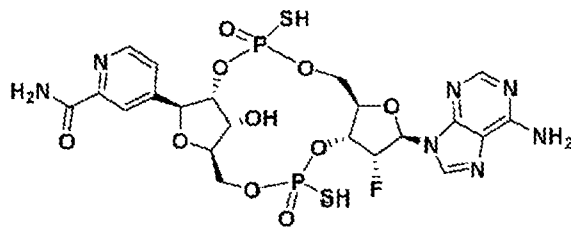
Además, para proteger un organismo contra una infección patógena, se ha notificado también la activación de STING como beneficiosa en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y, en un área de interés particular actual, el cáncer. La administración de CDN sintético junto con la vacuna contra el cáncer STINGVAX demostró una eficacia antitumoral potenciada en modelos terapéuticos múltiples (Fu *et al.* 2015). Se ha notificado que la administración de agonistas de STING individualmente muestra eficacia inmunitaria antitumoral potente en un modelo de ratón (Corrales *et al.* 2015a). Para revisiones sobre el papel de STING en la infección, inflamación y/o cáncer, véanse Ahn *et al.* 2015; Corrales *et al.* 2015b y 2016; y Barber 2015.

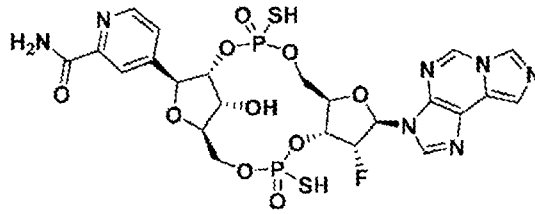
Se divulgan moduladores de STING adicionales en los documentos WO 2017/123657 A1, WO 2017/161349 A1 y WO 2019/074887 A1.

La presente invención, por lo tanto, proporciona dinucleótidos cíclicos novedosos que pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer.

**Sumario de la invención**

Se proporcionan compuestos de fórmula





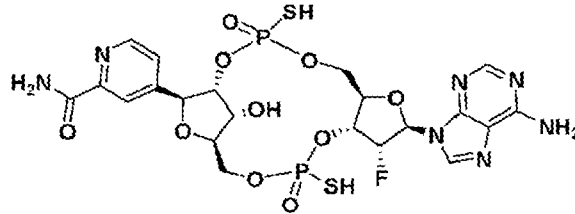
o una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero de los mismos.

5 En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

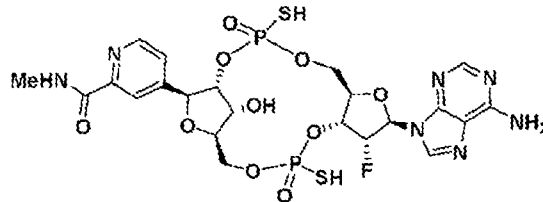
10 En otro aspecto, se proporciona un activador de STING (de la Fórmula anterior), para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita

**Descripción detallada de la invención**

15 En un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula

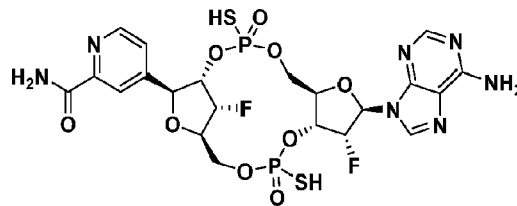


o



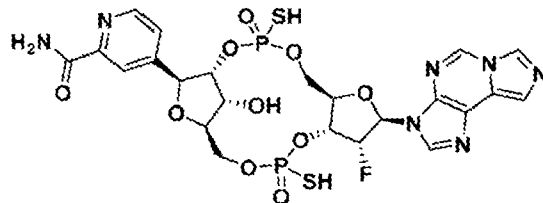
20

o



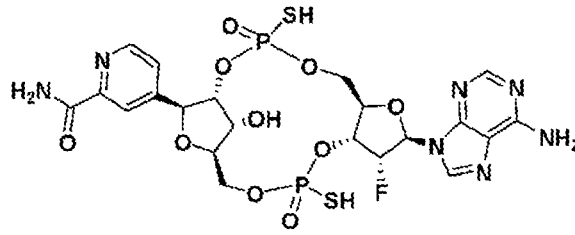
25

o



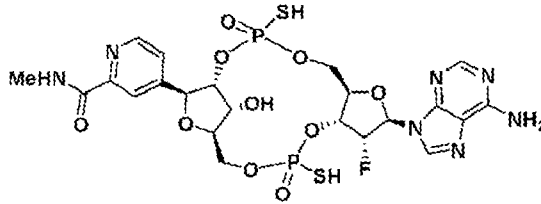
30 o una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero del mismo.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero del mismo.

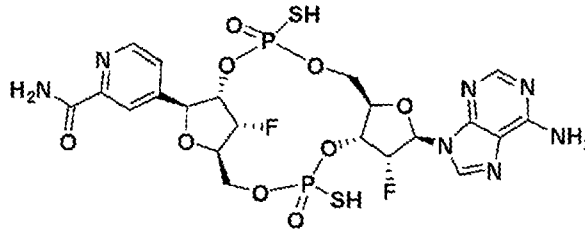
5 En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero del mismo.

10

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula



15 o una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero del mismo.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado de los ejemplos ilustrados dentro del alcance del primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero del mismo.

20 **Otras realizaciones de la invención**

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

25

En otra realización, la invención proporciona un proceso para fabricar un compuesto de la invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

30 En otra realización, la invención proporciona uno o más compuestos de la invención, solo u, opcionalmente, junto con otro compuesto de la invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de diversos tipos de cáncer, en un paciente que necesite dicho tratamiento y/o profilaxis.

35 En otra realización, la presente invención incluye el tratamiento y/o profilaxis de diversos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, cáncer de vejiga, carcinoma de esófago, carcinoma gástrico, carcinoma de ovario, carcinoma de cuello del útero, carcinoma de páncreas, carcinoma de próstata, cánceres de mama, carcinoma urinario, tumores cerebrales, tales como glioblastoma, linfoma no Hodgkin, leucemia linfática aguda (ALL), leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), carcinoma hepatocelular, mieloma múltiple, tumores estromales gastrointestinales, mesotelioma y otros tumores sólidos u otros cánceres hematológicos

40

45 En otra realización, la presente invención incluye el tratamiento y/o profilaxis de diversos tipos de cáncer, incluyendo, sin limitación, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin y cáncer de vejiga.

45

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia.

En otra realización, la invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia.

5

#### APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Los dinucleótidos cíclicos de la invención inducen interferones de tipo I y/o citocinas proinflamatorias *in vitro* en células humanas, células animales y sangre humana. La actividad inductora de citocinas de estos CDN requiere la presencia de STING, según lo confirmado por experimentos *in vitro* en células humanas o animales.

10

Los CDN de la invención son agonistas del receptor STING.

15

El término "agonista" se refiere a cualquier sustancia que active un receptor biológico *in vitro* o *in vivo* para provocar una respuesta fisiológica.

"STING" es una abreviatura de "estimulador de genes de interferón", que también se conoce como "estimulador de interferón del retículo endoplásmico (ERIS, por sus siglas en inglés)", "mediador de la activación de IRF3 (MITA, por sus siglas en inglés)", "MPYS" o "proteína transmembrana 173 (TM173, por sus siglas en inglés)". STING es una proteína receptora transmembrana que en seres humanos está codificada por el gen TMEM173. La activación de STING por dinucleótidos cíclicos (CDN) conduce a la activación de las rutas de IRF3 y NF- $\kappa$ B y, en consecuencia, a la inducción de interferones de tipo I y de citocinas proinflamatorias, respectivamente.

20

Otro objeto de la presente invención son los dinucleótidos cíclicos de la presente invención, para su uso en un tratamiento terapéutico en seres humanos o en animales. En particular, los compuestos de la presente invención pueden usarse para aplicaciones terapéuticas o de diagnóstico en la salud humana o animal.

25

La expresión "agente terapéutico" se refiere a una o más sustancias que se administran a un ser humano o animal para lograr algún tipo de efecto terapéutico en ese ser humano o animal, incluyendo prevenir, curar o mitigar los efectos de, la infección o enfermedad, y/o para mejorar la salud de ese ser humano o animal.

30

El término "monoterapia" se refiere al uso de una sola sustancia y/o estrategia para tratar a un ser humano o a un animal en cualquier contexto clínico o médico, a diferencia del uso de múltiples sustancias y/o estrategias para tratar a un ser humano o a un animal en el mismo contexto clínico o médico, independientemente de si las múltiples sustancias y/o estrategias se usan secuencialmente en cualquier orden o simultáneamente.

35

La expresión "agente quimioterapéutico" en el presente documento se refiere a una o más sustancias químicas que se administran a un ser humano o a un animal para destruir tumores o ralentizar o detener el crecimiento de tumores y/o ralentizar o detener la división de células cancerosas y/o prevenir o ralentizar la metástasis. Los agentes quimioterapéuticos se administran con frecuencia para tratar el cáncer, pero también están indicados para otras enfermedades.

40

El término "quimioterapia" se refiere al tratamiento médico de un ser humano o de un animal con uno o más agentes quimioterapéuticos (véase la definición anterior).

45

El término "quimioinmunoterapia" se refiere al uso combinado, ya sea secuencialmente en cualquier orden o simultáneamente, de sustancias y/o estrategias de quimioterapia y sustancias y/o estrategias de inmunoterapia. La quimioinmunoterapia se emplea con frecuencia para tratar el cáncer, pero también puede emplearse para tratar otras enfermedades.

50

La expresión "sistema inmunitario" se refiere al conjunto o a uno cualquiera o más componentes, de las moléculas, sustancias (por ejemplo, líquidos corporales), estructuras anatómicas (por ejemplo, células, tejidos y órganos) y procesos fisiológicos implicados en la prevención de infecciones en el cuerpo, en la protección del cuerpo durante una infección o enfermedad y/o en la asistencia al cuerpo para recuperarse después de una infección o enfermedad. Una definición completa de "sistema inmunitario" está más allá del alcance de esta patente; sin embargo, esta expresión debe ser entendida por cualquier profesional habitual en este campo.

55

La expresión "agente inmunitario" se refiere a cualquier sustancia endógena o exógena que pueda interactuar con uno o más componentes del sistema inmunitario. La expresión "agente inmunitario" incluye anticuerpos, antígenos, vacunas y sus componentes constituyentes, ácidos nucleicos, fármacos sintéticos, compuestos orgánicos naturales o sintéticos, citocinas, células naturales o modificadas, análogos sintéticos de los mismos y/o fragmentos de los mismos.

60

El término "antagonista" se refiere a cualquier sustancia que inhibe, contrarresta, regula negativamente y/o insensibiliza un receptor biológico *in vitro* o *in vivo* para provocar una respuesta fisiológica.

65

El término "inmunoterapia" se refiere a cualquier tratamiento médico en el que uno o más componentes del sistema inmunitario de un ser humano o de un animal se modulan deliberadamente para lograr directa o indirectamente algún beneficio terapéutico, incluyendo efectos sistémicos y/o locales y efectos preventivos y/o curativos. La inmunoterapia puede implicar la administración de uno o más agentes inmunitarios (véase la definición anterior), ya sea solos o en cualquier combinación, a un sujeto humano o animal por cualquier vía (por ejemplo, por vía oral, intravenosa, dérmica, por inyección, por inhalación, etc.), ya sea de manera sistémica, local o ambas.

La "inmunoterapia" puede implicar provocar, incrementar, disminuir, detener, prevenir, bloquear o modular de otro modo la producción de citocinas y/o activar o desactivar citocinas o células inmunitarias y/o modular los niveles de células inmunitarias y/o suministrar una o más sustancias terapéuticas o de diagnóstico a una localización particular en el cuerpo o a un tipo particular de célula o tejido y/o destruir células o tejidos particulares. La inmunoterapia se puede usar para lograr efectos locales, efectos sistémicos o una combinación de ambos.

El término "inmunodeprimido" describe el estado de cualquier sujeto humano o animal cuyo sistema inmunitario está funcionalmente disminuido, desactivado o comprometido de otro modo o en el que uno o más componentes inmunitarios están funcionalmente disminuidos, desactivados o comprometidos de otro modo.

La "inmunosupresión" puede ser la causa, la consecuencia o el subproducto de la enfermedad, infección, agotamiento, desnutrición, tratamiento médico o algún otro estado fisiológico o clínico.

Las expresiones "sustancia que inmunomodula", "sustancia inmunomoduladora", "agente inmunomodulador" e "inmunomodulador", usados aquí como sinónimos, se refieren a cualquier sustancia que, tras su administración a un ser humano o animal, influye directamente en el funcionamiento del sistema inmunitario de ese ser humano o animal. Los ejemplos de inmunomoduladores habituales incluyen, pero sin limitación, antígenos, anticuerpos y fármacos de molécula pequeña.

El término "vacuna" se refiere a una preparación biológica administrada a un ser humano o a un animal con el fin de provocar o mejorar una respuesta del sistema inmunitario específica y/o una protección contra uno o más antígenos en ese ser humano o en ese animal.

El término "vacunación" se refiere al tratamiento de un ser humano o de un animal con una vacuna o al acto de administrar una vacuna a un ser humano o a un animal.

El término "adyuvante" se refiere a una sustancia terapéutica secundaria que se administra junto con (ya sea secuencialmente en cualquier orden o simultáneamente) una sustancia terapéutica primaria para lograr algún tipo de efecto beneficioso complementario, sinérgico o de otro modo que no puede lograrse a través del uso de la sustancia terapéutica primaria individualmente. Un adyuvante se puede usar junto con una vacuna, quimioterapia o alguna otra sustancia terapéutica. Los adyuvantes pueden mejorar la eficacia de la sustancia terapéutica primaria, reducir la toxicidad o los efectos secundarios de la sustancia terapéutica primaria o proporcionar algún tipo de protección al sujeto que recibe la sustancia terapéutica primaria, tal como, pero sin limitación, funcionamiento mejorado del sistema inmunitario.

En una realización, el dinucleótido cíclico de la presente invención se puede administrar como inmunoterapia a un ser humano o un animal para inducir la producción *in vivo* de una o más citocinas que son terapéuticamente beneficiosas para ese ser humano o animal. Este tipo de inmunoterapia podría usarse sola o junto con otras estrategias de tratamiento, ya sea secuencialmente en cualquier orden o simultáneamente. Podría usarse para prevenir, curar y/o mitigar los efectos de la infección o enfermedad en ese ser humano o en ese animal y/o modular el sistema inmunitario de ese ser humano o en ese animal para lograr algún otro beneficio terapéutico.

En una realización particular, los dinucleótidos cíclicos de la presente invención se pueden usar para inmunoterapia de inducción de citocinas de individuos inmunodeprimidos.

En este ejemplo, un dinucleótido cíclico de la presente invención se administraría a un sujeto humano o animal inmunodeprimido para inducir la producción *in vivo* de una o más citocinas que potencian directa o indirectamente el sistema inmunitario de ese ser humano o de ese animal. Los sujetos que podrían beneficiarse de dicho tratamiento incluyen los que padecen trastornos autoinmunitarios, deficiencias o defectos del sistema inmunitario, infecciones microbianas o víricas, enfermedades infecciosas o cáncer.

En otra realización, los dinucleótidos cíclicos de la presente invención se pueden usar para inmunoterapia de inducción de citocinas junto con quimioterapia. En este ejemplo, un dinucleótido cíclico de la presente invención se administraría junto con uno o más agentes quimioterapéuticos, secuencialmente en cualquier orden o conjuntamente, a un paciente con cáncer para detener el crecimiento de, reducir y/o destruir tumores en ese paciente. La quimioinmunoterapia resultante de la combinación de la inducción de citocinas, proporcionada por el uno o más compuestos de la presente invención y la citotoxicidad, proporcionada por el uno o más agentes quimioterapéuticos, podrían ser menos tóxicas para el paciente, provocar menos efectos secundarios en el paciente y/o presentar mayor eficacia antitumoral que el uno o más agentes quimioterapéuticos cuando se usan como monoterapia.

Por lo tanto, la presente invención divulga un agente quimioterapéutico; y un dinucleótido cíclico de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer, en un/a paciente que lo necesita.

5 Otro objeto de la presente invención son los dinucleótidos cíclicos de la presente invención para su uso en el tratamiento de infección bacteriana, una infección vírica o un cáncer.

10 Como se usa en el presente documento, "cáncer" se refiere a la condición fisiológica en sujetos que se caracteriza por un crecimiento o muerte celulares sin regular o mal regulados. El término "cáncer" incluye tumores sólidos y tumores de difusión hematogena, ya sean malignos o benignos.

15 En una realización preferida, el cáncer es del siguiente grupo: cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin y cáncer de vejiga.

20 Por lo tanto, la presente invención divulga un dinucleótido cíclico de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana, una infección vírica o un cáncer, en un/a paciente que lo necesita.

Otro objeto de la presente invención son los dinucleótidos cíclicos de la presente invención para su uso en el tratamiento de una patología que puede aliviarse mediante la inducción de una respuesta inmunitaria a través de la ruta de STING.

25 Aunque es posible que, para su uso en terapia, un compuesto de la presente invención, así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo, pueda administrarse como el propio compuesto, se presenta más habitualmente como una composición farmacéutica.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Son composiciones de dosificaciones unitarias preferidas las que contienen una dosis o subdosis diaria o una fracción adecuada de la misma, de un principio activo. Por lo tanto, tales dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día. Las composiciones de dosificación unitarias preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria (para la administración más de una vez al día), como se ha citado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo.

35 Los tipos de cánceres que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, cánceres de cerebro, cánceres de piel, cánceres de vejiga, cánceres de ovario, cánceres de mama, cánceres gástricos, cánceres de páncreas, cánceres de próstata, cánceres colorrectales, cánceres de sangre, cánceres de pulmón y cánceres de huesos. Los ejemplos de tales tipos de cáncer incluyen neuroblastoma, carcinoma intestinal, tal como carcinoma de recto, carcinomas de colon, carcinoma de poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, carcinoma de esófago, carcinoma labial, carcinoma de laringe, cánceres nasofaríngeos, cánceres de la cavidad oral, carcinoma de las glándulas salivales, cánceres peritoneales, sarcoma de tejidos blandos, cánceres uroteliales, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, carcinoma medular de tiroides, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma renal, carcinoma parenquimal de riñón, carcinoma de ovario, carcinoma de cuello del útero, carcinoma de cuerpo del útero, carcinoma de endometrio, carcinoma de páncreas, carcinoma de próstata, carcinoma de testículo, cánceres de mama, incluyendo HER2 negativo, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales, tales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia linfática aguda (ALL), leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), carcinoma hepatocelular, mieloma múltiple, seminoma, osteosarcoma, condrosarcoma, cánceres del conducto anal, carcinoma de la corteza suprarrenal, cordoma, cáncer de las trompas de Falopio, tumores estromales gastrointestinales, enfermedades mieloproliferativas, mesotelioma, cánceres del tracto biliar, sarcoma de Ewing y otros tipos de tumores raros.

55 Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de determinados tipos de cáncer en sí mismos o junto con o en administración conjunta con otros agentes terapéuticos o radioterapia. Por lo tanto, en una realización, los compuestos de la invención se administran conjuntamente con radioterapia o un segundo agente terapéutico con actividad citostática o antineoplásica. Los compuestos quimioterapéuticos citostáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, (i) antimetabolitos; (ii) agentes de fragmentación de ADN, (iii) agentes de reticulación de ADN, (iv) agentes intercalantes, (v) inhibidores de la síntesis de proteínas, (vi) venenos de topoisomerasa I, tales como camptotecina o topotecán; (vii) venenos de topoisomerasa II, (viii) agentes dirigidos a microtúbulos, (ix) inhibidores de cinasa, (x) agentes de investigación misceláneos, (xi) hormonas y (xii) antagonistas de hormonas. Se contempla que los compuestos de la invención pueden ser útiles junto con cualquier agente conocido que quede en las 12 clases anteriores así como cualquier agente futuro que esté actualmente en desarrollo. En particular, se contempla que compuestos de la invención pueden ser útiles junto con tratamientos de referencia actuales así como cualquiera que se desarrolle en el futuro cercano. Las dosificaciones y los regímenes de dosificación específicos se basarían en el

conocimiento evolutivo de los médicos y la pericia general en la materia.

Además, en el presente documento se proporcionan realizaciones en donde los compuestos de la invención se administran con uno o más agentes inmunooncológicos. Los agentes inmunooncológicos usados en el presente documento, también conocidos como inmunoterapias de cáncer, son eficaces para mejorar, estimular y/o regular positivamente respuestas inmunitarias en un sujeto. En un aspecto, la administración de un compuesto de la invención con un agente inmunooncológico tiene un efecto sinérgico en la inhibición del crecimiento tumoral.

En un aspecto, el uno o más compuestos de la invención se administran secuencialmente antes de la administración del agente inmunooncológico. En otro aspecto, el uno o más compuestos de la invención se administran simultáneamente con el agente inmunooncológico. En otro aspecto más, el uno o más compuestos de la invención se administran secuencialmente después de la administración del agente inmunooncológico.

En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden formularse conjuntamente con un agente inmunooncológico.

Los agentes inmunooncológicos incluyen, por ejemplo, un fármaco de molécula pequeña, anticuerpo u otra molécula biológica. Los ejemplos de agentes inmunooncológicos biológicos incluyen, pero sin limitación, vacunas contra el cáncer, anticuerpos y citocinas. En un aspecto, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En otro aspecto, el anticuerpo monoclonal está humanizado o es humano.

En un aspecto, el agente inmunooncológico es (i) un agonista de un receptor estimulante (incluyendo un coestimulante) o (ii) un antagonista de una señal inhibitoria (incluyendo un coinhibidor) en linfocitos T, ambos de los cuales dan como resultado la amplificación de respuestas de linfocitos T específicas de antígeno (con frecuencia denominados reguladores de puntos de control inmunitarios).

Determinadas moléculas estimulantes e inhibitorias son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF, por sus siglas en inglés). Una familia importante de ligandos unidos a la membrana que se unen a receptores coestimuladores o coinhibidores es la familia B7, que incluye B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) y B7-H6. Otra familia de ligandos unidos a membrana que se unen a receptores coestimulantes o coinhibidores es la familia TNF de moléculas que se unen a miembros de la familia del receptor de TNF análogos, que incluye CD40 y CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT $\beta$ R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, linfotoxina  $\alpha$ /TNF $\beta$  TNFR2, TNF $\alpha$ , LT $\beta$ R, linfotoxina  $\alpha$  1 $\beta$ 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

En un aspecto, las respuestas de linfocitos T pueden estimularse mediante una combinación de un compuesto de la invención y uno o más de (i) un antagonista de una proteína que inhibe la activación de linfocitos T (por ejemplo, inhibidores del punto de control inmunitario), tal como CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, Galectina 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, Galectina 1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 y TIM-4, y (ii) un agonista de una proteína que estimula la activación de linfocitos T, tal como B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 y CD28H.

Otros agentes que se pueden combinar con compuestos de la invención para el tratamiento del cáncer incluyen antagonistas de receptores inhibitorios en linfocitos NK o agonistas de receptores activadores en linfocitos NK. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden combinar con antagonistas de KIR, tales como lirilumab.

Otros agentes más para terapias combinadas incluyen agentes que inhiben o reducen macrófagos o monocitos, incluyendo, pero sin limitación, antagonistas de CSF-1R, tales como anticuerpos antagonistas de CSF-1R, incluyendo RG7155 (documentos WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) o FPA-008 (documentos WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

En otro aspecto, los compuestos de la invención se pueden usar con uno o más agentes agonistas que se ligan con receptores coestimuladores positivos, agentes bloqueantes que atenúan la señalización a través de receptores inhibitorios, antagonistas y uno o más agentes que aumentan sistémicamente la frecuencia de linfocitos T antitumorales, agentes que superan distintas rutas supresoras inmunitarias dentro del microentorno tumoral (por ejemplo, bloquear la unión de receptor inhibitorio (por ejemplo, interacciones PD-L1/PD-1), disminuir o inhibir Treg (por ejemplo, usando un anticuerpo monoclonal anti CD25 (por ejemplo, daclizumab) o mediante agotamiento de perlas anti CD25 *ex vivo*), inhiben enzimas metabólicas tales comoIDO o invierten/previenen la anergia o el agotamiento de linfocitos T) y agentes que desencadenan activación inmunitaria innata y/o inflamación en sitios tumorales.

En un aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de CTLA-4, tal como un anticuerpo antagonista de CTLA-4. Los anticuerpos de CTLA-4 adecuados incluyen, por ejemplo, YERVOY (ipilimumab) o tremelimumab.

En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de PD-1, tal como un anticuerpo antagonista de PD-1. El anticuerpo PD-1 se puede seleccionar de Opdivo (nivolumab), Keytruda (pembrolizumab), PDR001 (Novartis;

- véase el documento WO2015/112900), MEDI-0680 (AMP-514) (AstraZeneca; véase el documento WO2012/145493), REGN-2810 (Sanofi/Regeneron; véase el documento WO2015/112800), JS001 (Taizhou Junshi), BGB-A317 (Beigene; véase el documento WO2015/35606), INCSHR1210 (SHR-1210) (Incyte/Jiangsu Hengrui Medicine; véase el documento WO2015/085847), TSR-042 (ANB001) (Tesara/AnaptysBio; véase el documento WO2014/179664),
- 5 GLS-010 (Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals), AM-0001 (Armo/Ligand) o STI-1110 (Sorrento; véase el documento WO2014/194302). El agente inmunooncológico también puede incluir pidilizumab (CT-011), aunque su especificidad para la unión a PD-1 se ha puesto en duda. Otro enfoque para dirigirse al receptor de PD-1 es la proteína recombinante compuesta del dominio extracelular de PD-L2 (B7-DC) fusionado con la porción Fc de IgG1, denominada AMP-224
- 10 En un aspecto,
- En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de PD-L1, tal como un anticuerpo antagonista de PD-L1. El anticuerpo PD-L1 se puede seleccionar de Tecentriq (atezolizumab), durvalumab, avelumab, STI-1014 (Sorrento; véase el documento WO2013/181634) o CX-072 (CytomX; véase el documento WO2016/149201).
- 15 En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de LAG-3, tal como un anticuerpo antagonista de LAG-3. Los anticuerpos de LAG3 adecuados incluyen, por ejemplo, BMS-986016 (documentos WO10/19570, WO14/08218), o IMP-731 o IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273).
- En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista de CD137 (4-1BB), tal como un anticuerpo agonista de CD137. Los anticuerpos de CD137 adecuados incluyen, por ejemplo, urelumab y PF-05082566 (documento WO12/32433).
- 20 En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista de GITR, tal como un anticuerpo agonista de GITR. Los anticuerpos de GITR adecuados incluyen, por ejemplo, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (documentos WO06/105021, WO09/009116) y MK-4166 (documento WO11/028683).
- 25 En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de IDO. Los antagonistas de IDO adecuados incluyen, por ejemplo, INCB-024360 (documentos WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), indoximod o NLG-919 (documentos WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237).
- 30 En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista de OX40, tal como un anticuerpo agonista de OX40. Los anticuerpos de OX40 adecuados incluyen, por ejemplo, MEDI-6383 o MEDI-6469.
- En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un antagonista de OX40L, tal como un anticuerpo antagonista de OX40. Los antagonistas de OX40L adecuados incluyen, por ejemplo, RG-7888 (documento WO06/029879).
- 35 En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista de CD40, tal como un anticuerpo agonista de CD40. En otra realización más, el agente inmunooncológico es un antagonista de CD40, tal como un anticuerpo antagonista de CD40. Los anticuerpos de CD40 adecuados incluyen, por ejemplo, lucatumumab o dacetuzumab.
- 40 En otro aspecto, el agente inmunooncológico es un agonista de CD27, tal como un anticuerpo agonista de CD27. Los anticuerpos de CD27 adecuados incluyen, por ejemplo, varlilumab.
- 45 En otro aspecto, el agente inmunooncológico es MGA271 (para B7H3) (documento WO11/109400).
- La terapia de combinación pretende abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de manera secuencial, es decir, en donde cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos o al menos dos de los agentes terapéuticos, de manera sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea se puede lograr, por ejemplo, administrando al sujeto una forma farmacéutica individual que tiene una relación fija de cada agente terapéutico o en múltiples formas farmacéuticas individuales para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede efectuarse por cualquier vía apropiada incluyendo, pero sin limitación, vías orales, vías intravenosas, vías intratumorales, vías intramusculares y absorción directa a través de los tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos se pueden administrar por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse por inyección intravenosa, mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse por vía oral. Como alternativa, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por vía oral o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por inyección intravenosa. La terapia de combinación también puede incluir la administración de los agentes terapéuticos tal como se ha descrito anteriormente junto con principios biológicamente activos y terapias no farmacológicas (por ejemplo, cirugía o tratamiento radiológico). Cuando la terapia de combinación comprende además un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico puede llevarse a cabo en cualquier momento adecuado siempre que se consiga un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en los casos apropiados, el efecto beneficioso se sigue logrando cuando el tratamiento no farmacológico se elimina temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás por días o incluso
- 60 semanas.
- 65

La presente invención puede materializarse en otras formas específicas sin apartarse de su espíritu o atributos esenciales. Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención se pueden tomar en conjunto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, cualquier elemento de una realización está destinado a combinarse con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

#### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y DOSIFICACIÓN

La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de Fórmula I, formulados junto con uno o más portadores (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales descritos anteriormente. Como se describe con detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse especialmente para administración en forma sólida o líquida, incluyendo las adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, gotas (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, aquellos destinados a la absorción bucal, sublingual y sistémica, inyección en embolada, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular, intratumoral, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril o una formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento, o un parche de liberación controlada o aerosol para aplicación a la piel; o por vía intratumoral.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material farmacéuticamente aceptable, composición o vehículo, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, un adyuvante de fabricación (por ejemplo, lubricante, talco magnesio, estearato de calcio o cinc o ácido estérico) o un material encapsulante de disolvente, implicado en portar o transportar el compuesto objeto de un órgano o parte del organismo, a otro órgano o parte del organismo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el paciente.

Las formulaciones de la presente invención incluyen las adecuadas para la administración oral, intratumoral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material transportador para producir una forma de dosificación individual variarán dependiendo del paciente a tratar y del modo particular de administración. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material transportador para producir una forma farmacéutica individual generalmente será la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, del cien por cien, esta cantidad variará de aproximadamente el 0,1 por ciento a aproximadamente el noventa y nueve por ciento de principio activo, preferentemente de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 70 por ciento, lo más preferentemente de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente un 30 por ciento.

En determinadas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes formadores de micelas, por ejemplo, ácidos biliares y portadores poliméricos, por ejemplo, poliésteres o polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones, una formulación mencionada anteriormente hace que un compuesto de la presente invención sea biodisponible por vía oral.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y a continuación, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, grageas (usando una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos o en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite o en forma de un elixir o jarabe o en forma de pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga) y/o en forma de colutorios y similares, que contienen cada uno una cantidad determinada de un compuesto de la presente invención como un principio activo. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para la administración parenteral comprenden uno o

más compuestos de la invención junto con una o más soluciones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones o polvos estériles que se pueden reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto o agentes de suspensión o espesantes.

En algunos casos, a fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco mediante inyección subcutánea, intratumoral o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables pueden prepararse formando matrices microencapsuladas de los compuestos objeto en polímeros biodegradables tales como poliláctida-poliglicólido. Dependiendo de la relación entre el fármaco y el polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que con compatibles con el tejido corporal.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a seres humanos y a animales, pueden administrarse tal cual o en forma de una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 al 99 % (más preferentemente, del 10 al 30 %) de principio activo junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que pueden usarse en una forma hidratada adecuada y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, una composición y un modo de administración particulares, sin que sea tóxico para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado o el éster, la sal o la amida del mismo, la vía de administración, el momento de la administración, la tasa de excreción o metabolismo del compuesto particular que se está empleando, la velocidad y el grado de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados junto con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, la afección, la salud general y el historial médico previo del paciente que se está tratando y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario que tenga experiencia en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica necesaria. Por ejemplo, el médico o el veterinario podría empezar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles inferiores que los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta conseguir el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que sea la dosis eficaz más baja para producir un efecto terapéutico. Tal dosis eficaz dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. Generalmente, las dosis orales, intravenosas, intracerebroventriculares y subcutáneas de los compuestos de esta invención para un paciente variarán de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal al día.

Si bien es posible que un compuesto de la presente invención se administre solo, es preferible administrar el compuesto como una formulación farmacéutica (composición).

### Definiciones

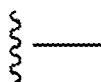
A menos que se indique específicamente de otro modo en el presente documento, las referencias hechas en singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno/a, o a uno/a o más.

A menos que se indique de otro modo, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no completas tiene átomos de hidrógeno suficientes para completar las valencias.

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula química o nombre dados abarcarán todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y racematos de los mismos cuando existan dichos isómeros. A menos

que se indique de otro modo, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas se encuentran dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares pueden estar presentes también en los compuestos y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos *cis* y *trans* (o E y Z) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de las formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los productos intermedios elaborados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, estos se pueden separar por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen tanto en forma libre (neutra) como de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si así se desea, una forma de un compuesto se puede convertir en otra forma. Una base libre o ácida se puede convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre o en otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, se incluyen dentro de la invención.

Con fines de claridad y de acuerdo con la convención estándar en la técnica, el símbolo

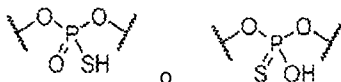


se usa en fórmulas y tablas para mostrar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al centro/núcleo de la estructura.

Adicionalmente, por razones de claridad, cuando un sustituyente tiene un guión (-) que no está entre dos letras o símbolos; este se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH<sub>2</sub> está unido a través del átomo de carbono.

Adicionalmente, por razones de claridad, cuando no se muestra un sustituyente al final de una línea continua, esto indica que hay un grupo metilo (CH<sub>3</sub>) conectado al enlace.

Adicionalmente, el grupo fosforotioato puede representarse como



El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato o una especie cargada positivamente, tal como sodio (Na<sup>+</sup>), potasio (K<sup>+</sup>), amonio (R<sub>n</sub>NH<sub>m</sub><sup>+</sup> donde n = 0-4 y m = 0-4) y similares.

La expresión "grupo captador de electrones" (EWG, por sus siglas en inglés) se refiere a un sustituyente que polariza un enlace, atrayendo la densidad de electrones hacia sí mismo y lejos de otros átomos enlazados. Los ejemplos de EWG incluyen, pero sin limitación, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CN, halógeno, haloalquilo, NO<sub>2</sub>, sulfona, sulfóxido, éster, sulfonamida, carboxamida, alcoxi, alcoxiéter, alquenilo, alquinilo, OH, C(O)alquilo, CO<sub>2</sub>H, fenilo, heteroarilo, -O-fenilo y -O-heteroarilo. Los ejemplos preferidos de EWG incluyen, pero sin limitación, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CN, halógeno, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), CONH(alquilo C<sub>1-4</sub>), CON(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> y heteroarilo. Los ejemplos más preferidos de EWG incluyen, pero sin limitación, CF<sub>3</sub> y CN.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de amina" significa cualquier grupo conocido en la técnica de síntesis orgánica para la protección de grupos amina que sea estable a un agente reductor de éster, una hidrazina disustituida, R4-M y R7-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclación. Tales grupos protectores de amina que encajan en estos criterios incluyen los enumerados en Wuts, P. G. M. y Greene, T. W. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>a</sup> Edición, Wiley (2007) y *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981). Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero sin limitación, los siguientes: (1) los de tipo acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; (2) los de tipo carbamato aromático, tales como benciloxycarbonilo (Cbz) y benciloxycarbonilos sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxycarbonilo y 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc); (3) los de tipo carbamato alifático, tales como *terc*-butiloxycarbonilo (Boc), etoxycarbonilo, diisopropilmetoxycarbonilo y aliloxycarbonilo; (4) los tipo alquil carbamato cíclicos, tales como ciclopentiloxycarbonilo y adamantiloxycarbonilo; (5) los

de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano tal como trimetilsilano; (7) los tipos que contienen tiol, tales como feniltiocarbonilo y ditiassuccinoilo; y (8) los de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y los de tipo alquilo sustituidos, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y *t*-butilo; y los de tipo trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

5 Como se hace referencia en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Los dobles enlaces de anillo, como se usan en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

10 En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxido de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

15 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido por 0-3 R, a continuación, dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta tres grupos R y en cada aparición, R se selecciona independientemente de la definición de R. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

20 Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el que dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo de dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

25 La presente invención pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de hidrógeno se pueden indicar como <sup>1</sup>H (hidrógeno), <sup>2</sup>H (deuterio) y <sup>3</sup>H (tritio). Habitualmente también se indican como D para deuterio y T para tritio. En la solicitud, CD<sub>3</sub> representa un grupo metilo en donde todos los átomos de hidrógeno son deuterio. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado que suele emplearse.

30 Como se usan en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica preparando sales ácidas o básicas de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formadas, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas obtenidas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22<sup>a</sup> Edición, Allen, L. V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, Londres, RU (2012).

40 Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el principio bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco. En la técnica se conocen bien diferentes formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:

- 45 a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) y Widder, K. *et al.*, eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);  
b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development,

págs. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers (1991);

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);

d) Bundgaard, H. *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);

e) Kakeya, N. *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984); y

5 f) Rautio, J (Editor). *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, Vol. 47, Wiley-VCH, 2011.

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I *per se*. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos ocurre principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilbencilo C<sub>1-6</sub>, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcocarboniloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de la penicilina y la cefalosporina. Dichos ésteres pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, R.U. (2ª edición, reproducido en 2006); Testa, B. *et al.*, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA y Wiley-VCH, Zurich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3ª edición, Academic Press, San Diego, CA (2008).

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En determinados casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a organismos que se tratan mediante los métodos de la presente invención. Tales organismos incluyen, preferentemente, pero sin limitación, mamíferos (por ejemplo, murinos, simios, equinos, bóvidos, porcinos, cánidos, felinos y similares) y lo más preferentemente, se refiere a seres humanos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" indica la cantidad de fármaco o agente farmacéutico, es decir, un compuesto de la invención, que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado una mejora en el tratamiento, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. Una cantidad eficaz se puede administrar en una o más administraciones, aplicaciones o dosis y no pretende limitarse a una formulación o vía de administración particular. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" incluye cualquier efecto, por ejemplo, minimizar, reducir, modular, mejorar o eliminar, que dé como resultado la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similares o que mejore un síntoma de los mismos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de un principio activo con un portador, inerte o activo, haciendo a la composición especialmente adecuada para su uso diagnóstico o terapéutico *in vivo* o *ex vivo*.

Los ejemplos de bases incluyen, pero sin limitación, hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), hidróxidos, amoniaco y compuestos de fórmula  $NW_4^+$ , en donde W es alquilo C<sub>1-4</sub> y similares.

Para su uso terapéutico, las sales de los compuestos de la presente invención se contemplan como farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden usarse, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

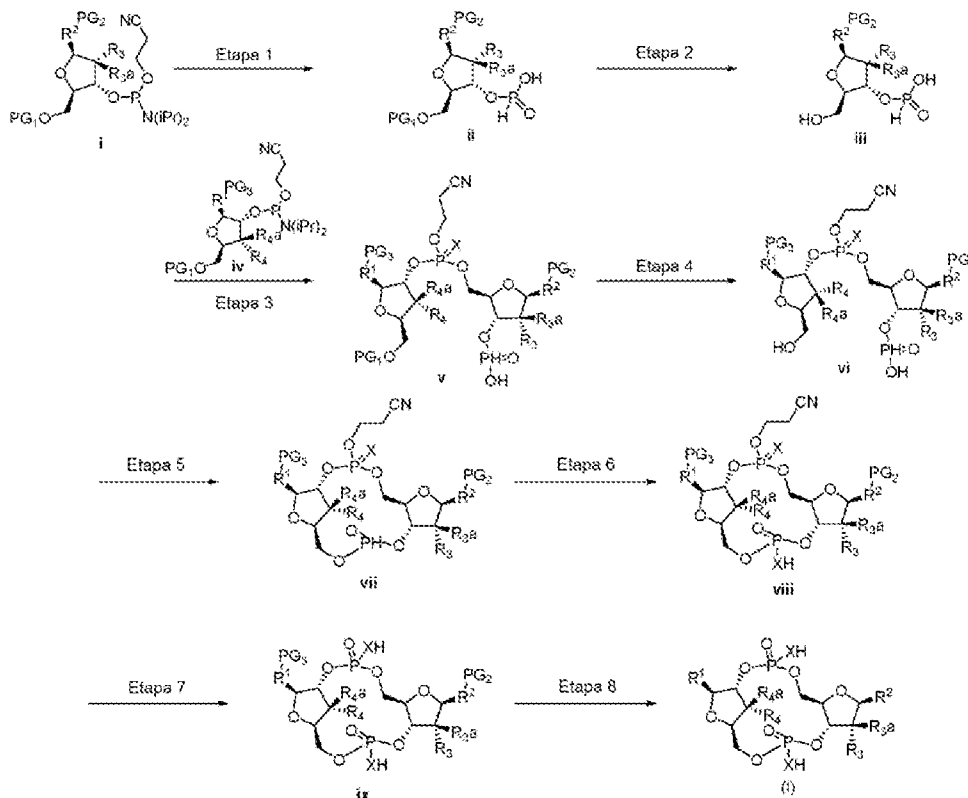
MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de diversas formas bien conocidas por el experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se realizan. Además, en la descripción de los métodos de síntesis descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de elaboración, se escogen para que sean las condiciones convencionales para esa reacción, lo que debe reconocerse fácilmente por un experto en la técnica. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y, por lo tanto, deben usarse métodos alternativos. En ocasiones esto requerirá una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso particular frente a otro para obtener un compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra consideración principal en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una fuente autorizada que describe las muchas alternativas para el experto capacitado es Greene y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, cuarta edición, Wiley and Sons, 2007).

Los compuestos con Fórmula (I) y Fórmula (II) general pueden prepararse haciendo referencia a los métodos ilustrados en los siguientes Esquemas. Como se muestra en los mismos, el producto final es un compuesto que tiene la misma fórmula estructural que la Fórmula (I) y la Fórmula (II). Se entenderá que puede producirse cualquier compuesto de Fórmula (I) y Fórmula (II) por los esquemas mediante la selección adecuada de los reactivos con la sustitución apropiada. Los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un experto habitual en la técnica. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente por un experto en la técnica. Los constituyentes de los compuestos son como se definen en el presente documento o en cualquier otro lugar en la memoria descriptiva.

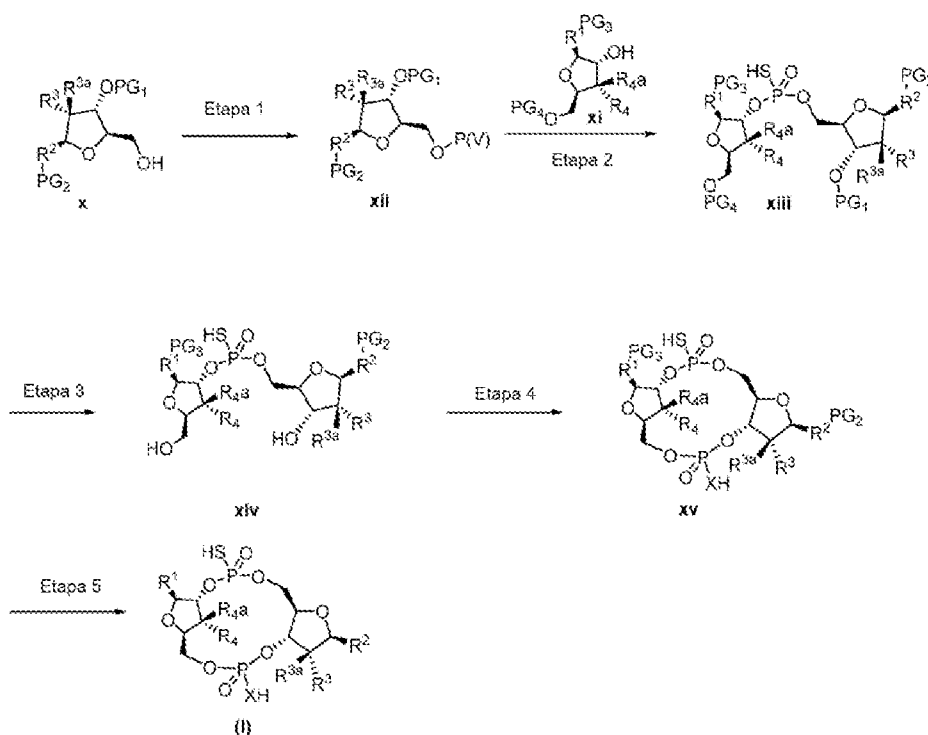
Esquema 1



Método 1

En el Esquema 1 se describe un método para la preparación de los ejemplos de la presente divulgación. El método comienza a partir de un ribonucleósido (i), en donde la nucleobase (R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup>) está protegida adecuadamente (PG<sub>2</sub> o PG<sub>3</sub>), tal como con un grupo benzoílo y el grupo 5'-hidroxi está protegido adecuadamente (PG<sub>1</sub>), tal como con un DMTr o MMTr éter, y la posición 3' es una funcionalidad de fosforamidita. En la etapa 1, el tratamiento con reactivos adecuados, tales como trifluoroacetato de piridina seguido de butilamina, proporciona el H-fosfonato (ii). La posterior retirada del grupo protector 5'-OH en la etapa 2, en condiciones ácidas (PG<sub>1</sub> = DMTr o MMTr) proporciona los compuestos de fórmula iii. El compuesto resultante de fórmula iii puede hacerse reaccionar con una 2'-fosforamidita (iv) totalmente protegida en la etapa 3 y, a continuación, tiolarse inmediatamente, por ejemplo, con DDTT (X = S), para proporcionar los compuestos de fórmula v. Como alternativa, el tratamiento con un oxidante, tal como hidroperóxido de *t*-butilo proporciona compuestos de la fórmula v, donde X = O. La eliminación del grupo protector de 5' del segundo ribonucleósido en la etapa 4, en condiciones ácidas (PG<sub>1</sub> = DMTr o MMTr) proporciona los compuestos de fórmula vi. El tratamiento de los compuestos vi con un reactivo de ciclación adecuado en la etapa 5, tal como DMOCP, proporciona compuestos de la fórmula vii. A continuación, este material puede tiolarse inmediatamente con un reactivo adecuado, tal como 3H-1,2-benzoditiol-3-ona para proporcionar los compuestos de fórmula viii en la etapa 6. Los compuestos de fórmula viii pueden tratarse con un reactivo apropiado para eliminar los grupos protectores de la nucleobase, por ejemplo, NH<sub>4</sub>OH/MeOH (PG<sub>2</sub> y PG<sub>3</sub> = benzoílo) para proporcionar compuestos de fórmula ix. Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en la etapa 8 mediante la eliminación del grupo protector restante de 3'-OH de los compuestos ix con, por ejemplo, anión fluoruro, donde PG<sub>4</sub> = un grupo protector sililo.

Esquema 2



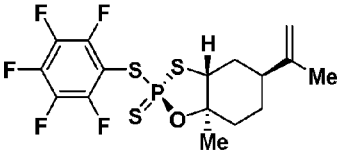
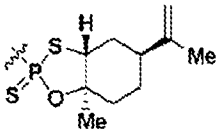
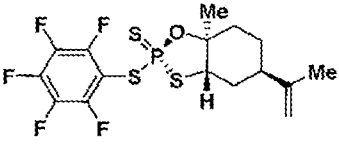
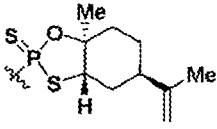
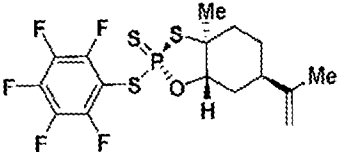
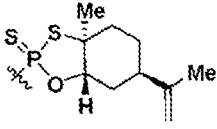
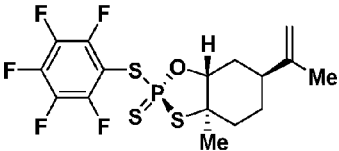
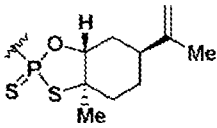
25

Método 2

Otro método (Esquema 2) comienza a partir de un nucleósido (x) natural o modificado apropiadamente sustituido, en donde la nucleobase (R<sup>2</sup>) está adecuadamente protegida (PG = grupo protector), tal como con un grupo benzoílo. En la Etapa 1, el tratamiento de x con un reactivo de organofósforo (V) apropiado, por ejemplo, uno de los enumerados en la Tabla 1, en un disolvente apropiado (tal como acetonitrilo o dimetilformamida), con una base apropiada (por ejemplo, DBU) proporciona los compuestos de fórmula xii. El tratamiento con un nucleósido natural o modificado sustituido apropiadamente protegido (por ejemplo xi) en la Etapa 2, en un disolvente apropiado (por ejemplo, acetonitrilo o dimetilformamida) en presencia de una base (por ejemplo, DBU) proporciona los compuestos de fórmula xiii. En la Etapa 3, ambos grupos protectores (PG<sub>1</sub> y PG<sub>2</sub>) pueden eliminarse en condiciones conocidas por un experto en la técnica para proporcionar alcohol diol (xiv). Los compuestos de fórmula xiv pueden tratarse en la Etapa 4 con un reactivo de ciclación apropiado (por ejemplo, fosfito de difenilo) seguido de oxidación con, por ejemplo, hidroperóxido de *t*-butilo (X = O) o sulfuración con, por ejemplo, DDTT (X = S) para proporcionar los compuestos de fórmula xv. La eliminación de todo el grupo protector restante proporciona los compuestos de fórmula general (I).

40

Tabla 1. Reactivos de organofósforo y grupos -P(V) correspondientes

| Reactivo de organofósforo (V)  | -P(V)  |
|--|--|
|  <p>Reactivo 1</p>  |   |
|  <p>Reactivo 2</p>  |   |
|  <p>Reactivo 3</p>  |   |
|  <p>Reactivo 4</p> |  |

### Ejemplos

- 5 La invención se define además en los siguientes ejemplos. Debe entenderse que los ejemplos se dan a modo de ilustración solamente. A partir del análisis anterior y los ejemplos, un experto en la técnica puede discernir las características esenciales de la invención. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos a modo de ilustración expuestos a continuación, sino que se define por las reivindicaciones adjuntas a la presente.
- 10 Abreviaturas

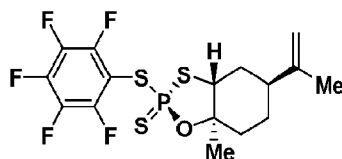
Las siguientes abreviaturas pueden usarse en la sección de ejemplos más adelante y en cualquier otro sitio en el presente documento:

| Abreviatura | Nombre completo   |
|-------------|---|
| Ac          | acetilo   |
| ACN         | acetonitrilo  |
| ac.         | acuoso  |
| DCM         | diclorometano   |
| DDTT        | ((dimetilamino-metilideno)amino)-3H-1,2,4-ditiazolina-3-tiona |
| DMSO        | dimetilsulfóxido  |
| DMOCP       | 2-óxido de 2-cloro-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinano         |
| DMTr        | 4,4'-dimetoxitritilo  |

(continuación)

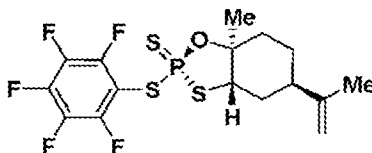
| Abreviatura             | Nombre completo                           |
|-------------------------|---|
| MMTr                    | 4-metoxitritilo                           |
| EtOAc                   | acetato de etilo                          |
| Et <sub>3</sub> N o TEA | triethylamina                             |
| EtOH                    | etanol                                    |
| HPLC                    | cromatografía líquida de alto rendimiento |
| iPr                     | isopropilo                                |
| MeOH                    | metanol                                   |
| TA                      | temperatura ambiente                      |
| sat. o satd.            | saturado                                  |
| TBS                     | tButildimetilsililo                       |
| TFA                     | Ácido trifluoroacético                    |
| t <sub>R</sub>          | tiempo de retención                       |

## Preparación de reactivos de fósforo (V)



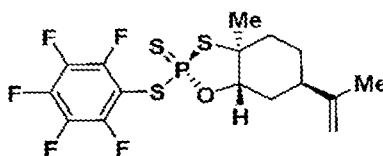
5

Reactivo 1

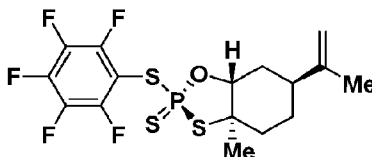


10

Reactivo 2



Reactivo 3



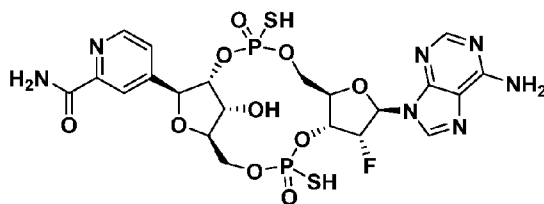
15

Reactivo 4

Los reactivos de fósforo (V) (**Reactivos 1-4**) usados en la preparación de los Ejemplos de esta invención se prepararon de acuerdo con los procedimientos proporcionados en el documento USSN 62/657551, presentado el 13 de abril de 2018, el documento USSN 62/6568098, presentado el 7 de mayo de 2018, el documento USSN 62/697896, presentado el 13 de julio de 2018, y el documento USSN 62/729314, presentado el 10 de septiembre de 2018.

20

Ejemplos 1-1, 1-2, 1-3, 1-4 4-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17S,18R)-8-(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-18-hidroxi-3,12-dioxo-3,12-disulfanil-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecan-17-il]piridin-2-carboxamida



5

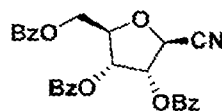
1-1 (Diastereómero 1)

1-2 (Diastereómero 2)

1-3 (Diastereómero 3)

1-4 (Diastereómero 4)

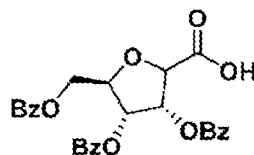
## 10 Preparación de 1A:



1A

A una solución de dibenzoato de (2S,3R,4R,5R)-2-acetoxi-5-((benzoiloxi)metil) tetrahidrofurano-3,4-diilo (10 g, 19,82 mmol) en 30 ml de DCM en una atmósfera de nitrógeno se le añadió trimetilsilanocarbonitrilo (3,47 ml, 27,8 mmol), seguido de trifluoruro de boro-eterato de dietilo (2,45 ml, 19,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A esta mezcla de reacción se le añadieron 100 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y a continuación se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 80 g, EtOAc al 0-50 %/hexano) para dar **1A** (7,56 g, 81 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,17-8,09 (m, 2H), 8,04-7,90 (m, 4H), 7,63-7,55 (m, 3H), 7,51-7,34 (m, 6H), 6,03 (dd, *J* = 5,3, 4,5 Hz, 1H), 5,88 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,00 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,81-4,72 (m, 2H), 4,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

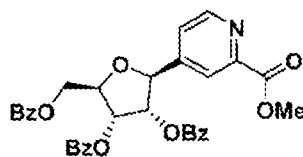
## 25 Preparación de 1B:



1B

A una solución de **1A** (15 g, 31,8 mmol) en AcOH (40 ml) se le añadió cloruro ácido (5,30 ml, 63,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 40 min. A continuación, la mezcla se concentró a sequedad y a continuación se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 120 g, EtOAc al 0-60 %/hexano) para dar **1B** (12,6 g, 25,7 mmol, 81 % de rendimiento). HPLC: tiempo de retención = 0,73 min (H<sub>2</sub>O/MeOH con TFA al 0,05 %, Shimadzu HPLC Xterra-S5-C18 4,6 x 50 mm, gradiente = 4 min, longitud de onda = 220 nm); MS (ES): *m/z* = 490 [M+H]<sup>+</sup>.

## 35 Preparación de 1C:

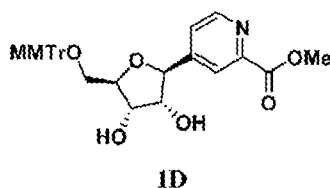


1C

Se añadieron hexafluorofosfato de (4,4'-di-*t*-butil-2,2'-bipiridina)bis[3,5-difluoro-2-[5-trifluorometil-2-piridinil-kappan]fenil-kappac]iridio (III) (0,24 g, 0,24 mmol), complejo de cloruro de níquel (II) etilenglicol dimetiléter (0,26 g, 1,19 mmol) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridina (0,32 g, 1,2 mmol) a un vial de 50 ml equipado con una barra de agitación

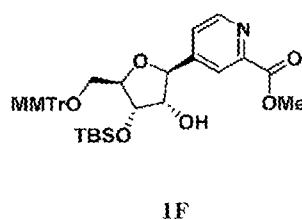
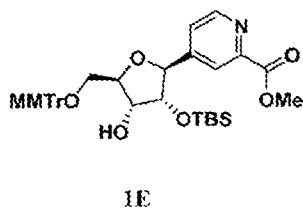
magnética. A continuación, se añadió **1B** (5,81 g, 11,85 mmol), seguido de 4-bromopicolinato de metilo (3,07 g, 14,22 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,18 g, 18,95 mmol). A continuación, el vial se puso en una atmósfera de nitrógeno y se añadió DMA seco (120 ml). A continuación, la solución se desgasificó durante 15 minutos con nitrógeno. A continuación, el vial se selló y el tapón se envolvió en parafilm. El vial se puso a aproximadamente 8 cm de un LED de color azul de 34 W, con el LED iluminando directamente al lateral del vial. A continuación, la reacción se agitó durante 72 horas. A continuación, la mezcla de reacción en bruto se vertió en una mezcla de agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa de agua se extrajo 3 veces con acetato de etilo y, a continuación, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. A continuación, el producto se purificó por cromatografía en columna (columna de 120 g, EtOAc al 0-80 %/Hex, 40 min) para proporcionar **1C** (2,8 g, 4,81 mmol, 40,6 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,66 (dd, *J* = 0,61, 5,02 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,93-8,07 (m, 6H), 7,65 (d, *J* = 5,13 Hz, 1H), 7,49-7,56 (m, 3H), 7,28-7,41 (m, 6H), 5,74 (t, *J* = 5,33 Hz, 1H), 5,54 (t, *J* = 5,71 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 5,94 Hz, 1H), 4,91 (dd, *J* = 3,04, 12,17 Hz, 1H), 4,79 (td, *J* = 3,39, 5,10 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 3,65, 12,17 Hz, 1H), 1,21 (t, *J* = 7,15 Hz, 1H).

#### 15 Preparación de 1D:



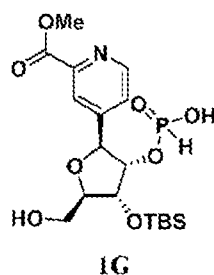
A **1C** (2,7 g, 4,59 mmol) se le añadieron 20 ml de MeOH seco y metóxido de sodio (5,96 ml, 2,98 mmol, 0,5 M). La mezcla se agitó durante 14 horas y a continuación se neutralizó con resina Dowex 50W-X8 H+. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH y, a continuación, el filtrado se concentró a sequedad. A una solución del intermedio en bruto en piridina (20 ml) se le añadió lentamente (cloro(4-metoxifenil)metileno) dibenceno (1,67 g, 4,70 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, el disolvente se eliminó y el residuo se vertió en una mezcla de agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo y, a continuación, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. A continuación, la reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna (columna de 40 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar **1D** (1,1 g, 45 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,69 (d, *J* = 4,71 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 4,93 Hz, 1H), 7,41-7,51 (m, 3H), 7,22-7,38 (m, 9H), 6,87 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,87 (d, *J* = 6,79 Hz, 1H), 4,07-4,27 (m, 3H), 4,02 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,80-3,84 (m, 3H), 3,55 (t, *J* = 1,00 Hz, 1H), 3,52 (d, *J* = 3,34 Hz, 1H), 3,38 (d a, *J* = 3,55 Hz, 1H).

#### Preparación de 1E y 1F:



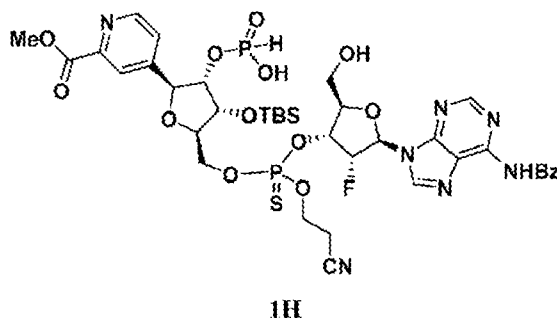
A una solución de **1D** (1,1 g, 2,0 mmol) e imidazol (0,42 g, 6,1 mmol) en piridina (30 ml) se le añadió lentamente TBS-Cl (0,34 g, 2,2 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla se agitó durante 5 horas y a continuación se añadieron 5 ml de MeOH. A continuación, la mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc al 0-100 %/hexano, 35 min de gradiente) para proporcionar **1E** (445 mg, 0,68 mmol, 33 % de rendimiento) y **1F** (418 mg, 0,64 mmol, 31 % de rendimiento). **1E**: <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,67 (d, *J* = 5,02 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 1,05, 5,02 Hz, 1H), 7,42-7,55 (m, 4H), 7,22-7,40 (m, 8H), 6,86-6,93 (m, 2H), 4,90-4,92 (m, 1H), 4,25 (dd, *J* = 5,02, 8,05 Hz, 1H), 4,19 (d a, *J* = 2,19 Hz, 1H), 4,05-4,14 (m, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,80-3,81 (m, 3H), 3,74-3,75 (m, 3H), 3,58 (dd, *J* = 2,72, 10,56 Hz, 1H), 3,14-3,32 (m, 2H), 0,83-0,93 (m, 9H), -0,05--0,02 (m, 3H), -0,12--0,10 (m, 3H). **1F**: <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,66 (dd, *J* = 0,63, 5,02 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 5,19 Hz, 1H), 7,43-7,54 (m, 4H), 7,22-7,39 (m, 8H), 6,89 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,89-4,92 (m, 1H), 4,07-4,21 (m, 3H), 3,90-4,05 (m, 1H), 3,79-3,81 (m, 3H), 3,75-3,78 (m, 2H), 3,58 (dd, *J* = 2,87, 10,61 Hz, 1H), 3,13-3,32 (m, 1H), 0,88-0,88 (m, 1H), 0,86-0,88 (m, 8H), 0,17 (d a, *J* = 11,50 Hz, 1H), 0,06-0,08 (m, 3H), -0,02-0,00 (m, 3H).

## Preparación de 1G:



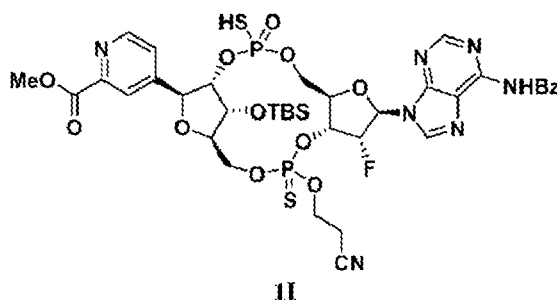
A una solución de **1F** (418 mg, 0,637 mmol) en piridina (6 ml, 74 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió fosfonato de difenilo (0,37 ml, 1,9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A la mezcla se le añadió agua (0,80 ml, 45 mmol) y a continuación trietilamina (0,89 ml, 6,4 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min más. A continuación, la mezcla se evaporó, se destiló azeotrópicamente con MeOH y a continuación se purificó por cromatografía en columna (12 g, MeOH al 0-15 %/DCM) para proporcionar un intermedio en bruto. A este material en bruto se le añadieron 5 ml de DCM y a continuación ácido 2,2-dicloroacético (0,26 ml, 3,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se añadió piridina (0,5 ml, 6,2 mmol), y la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (C18) (columna de 150 g, ACN del 0 % al 30 % en NH<sub>4</sub>Ac acuoso (0,04 %)) para dar el metilo **1G** (130 mg, 0,29 mmol, 46 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,64 (d, *J* = 4,89 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 5,13 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,12 (d, *J* = 5,96 Hz, 1H), 4,36-4,46 (m, 1H), 4,31 (t, *J* = 4,41 Hz, 1H), 4,10 (c, *J* = 4,17 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,83 (dd, *J* = 3,81, 12,04 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J* = 4,29, 12,04 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,17 (d, *J* = 7,03 Hz, 6H).

## Preparación de 1H



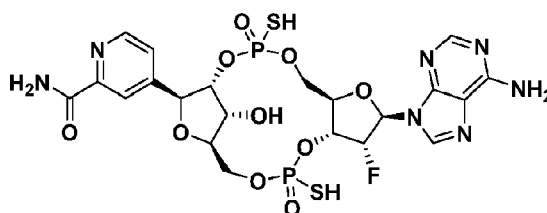
Se disolvió (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluorotetrahidrofurano-3-yl (2-cianoetil) diisopropilfosforamidita (Sigma-Aldrich, 510 mg, 0,58 mmol) en 4 ml de acetonitrilo anhidro y a continuación se concentró para dar un aceite espeso (se repitió dos veces). A este aceite se le añadió una tercera porción de acetonitrilo anhidro (4 ml) y, a continuación, se le añadieron 4 Å de tamices moleculares (150 mg). A una mezcla de **1G** (130 mg, 0,29 mmol) y 1H-tetrazol (81 mg, 1,16 mmol) se le añadió acetonitrilo anhidro (4 ml). Esta mezcla se concentró a sequedad. A continuación, la mezcla se destiló azeotrópicamente dos veces más con CH<sub>3</sub>CN anhidro (4 ml). Durante el azeótropo final, la solución se concentró a un volumen de ~ 2 ml, y se añadieron 4 Å de tamices moleculares (150 mg) en una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla, con una línea de nitrógeno de presión positiva, se le añadió la solución previamente preparada mediante cánulas. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. A continuación, la reacción se trató con (E)-N,N-dimetil-N'-(3-tioxo-3H-1,2,4-ditiazol-5-yl)formimidamida (130 mg, 0,64 mmol) y la solución se agitó durante 20 minutos. La solución de color amarillo resultante se filtró y se concentró cuidadosamente al vacío (120 mbar, baño de agua a 36 °C). El aceite espeso se transfirió a un embudo de decantación que contenía bicarbonato de sodio acuoso al 6 % (m/v). El producto se extrajo con dos porciones de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se destiló azeotrópicamente con acetonitrilo anhidro y a continuación se disolvió en diclorometano (3 ml). Se añadió trietilsilano (0,28 ml, 1,74 mmol), seguido de la adición gota a gota de ácido 2,2-dicloroacético (112 mg, 0,87 mmol). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se trató con piridina (0,5 ml), y la agitación se continuó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se concentró al vacío (300 mbar, a continuación 50 mbar, baño de agua a 35 °C) para dar un aceite viscoso. El aceite se disolvió en metanol (5 ml) y se concentró a sequedad (se repitió dos veces). A continuación, el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (C18) (columna de 50 g, AcCN del 0 % al 60 % en NH<sub>4</sub>Ac acuoso (0,04 %)) para proporcionar **1H**, en forma de una mezcla de dos diastereómeros (193 mg, 69 %) *m/z*: 952,1 (M+H).

## Preparación de 1I:



El Intermedio **1H** (100 mg, 0,11 mmol) se disolvió en piridina anhidra (1 ml) y se concentró a sequedad al vacío (se repitió dos veces). El material resultante se disolvió en piridina anhidra (5 ml) y se añadió gota a gota a una solución de 2-óxido de 2-cloro-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosfinano (78 mg, 0,42 mmol) en piridina (5 ml) a -10 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió (E)-N,N-dimetil-N'-(3-tioxi-3H-1,2,4-ditiazol-5-il)formimidamida (43 mg, 0,21 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió agua (0,50 ml) y la agitación se continuó durante 30 minutos más. A continuación, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (10 ml) y EtOAc (15 ml). La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 12 g, MeOH al 0-20 %/DCM) para dar **1I** (74 mg, 0,08 mmol, 73 % de rendimiento), en forma de una mezcla de cuatro diastereómeros. *m/z*: 966,3 (M+H).

## 15 Preparación de los Ejemplos 1-1, 1-2, 1-3 y 1-4:



**1-1 (Diastereómero 1)**  
**1-2 (Diastereómero 2)**  
**1-3 (Diastereómero 3)**  
**1-4 (Diastereómero 4)**

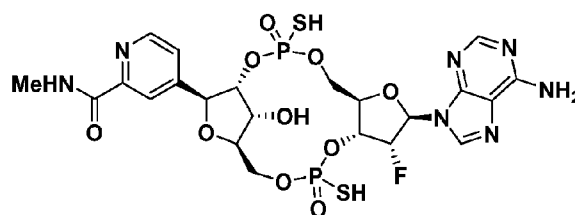
20

A **1I** (74 mg, 0,077 mmol) se le añadió amoniaco en MeOH (2 ml, 7 N). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. A la mezcla en bruto se le añadió trifluorhidrato de trietilamina (1 ml, 6,1 mmol). La mezcla se calentó a 37 °C durante 2 horas. A continuación, la reacción se trató con NH<sub>4</sub>OAc 1 M y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, la solución se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (Condiciones: Columna: Agilent Bonus RP 21,2 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 0 % de B, retención de 0-6 minutos. 0 %-25 % de B durante 16 minutos, a continuación una retención de 4 minutos al 100 % de B; Flujo: 20 ml/min) para proporcionar **1-1** en forma de un diastereómero individual (13 mg, 24 % de rendimiento). Tres diastereómeros adicionales se aislaron en forma de mezclas: Diastereómeros **1-2** y **1-3** (4 mg, 7 % de rendimiento) y **1-3** y **1-4** (32 mg, 56 % de rendimiento).

**Ejemplo 1-1** <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (d, *J* = 4,88 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (d a, *J* = 4,58 Hz, 1H), 7,56 (s a, 1H), 6,19 (dd, *J* = 2,59, 15,11 Hz, 1H), 5,66 (m, 1H), 4,87-5,04 (m, 1H), 4,75 (d a, *J* = 9,16 Hz, 1H), 4,55 (s a, 1H), 4,41-4,51 (m, 1H), 4,30 (s a, 1H), 4,05-4,19 (m, 2H), 4,01 (dd a, *J* = 6,26, 11,44 Hz, 1H), 3,55 (s a, 1H), 3,17 (s, 1H). Tiempo de retención: 2,21 min (Agilent Bonus RP, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,8 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: acetonitrilo. Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, retención de 1 min, a continuación del 0 % de B al 100 % de B durante 4 min, a continuación, una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm) *m/z*: 680,12.

**Ejemplos 2-1, 2-2, 2-3 y 2-4** 4-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17S,18R)-8-(6-amino-9H-purin-9-il)-9-fluoro-18-hidroxi-3,12-dioxo-3,12-disulfanil-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3λ<sup>5</sup>,12λ<sup>5</sup>-difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecan-17-il]-N-metilpiridin-2-carboxamida

45



2-1 (Diastereómero 1)

2-2 (Diastereómero 2)

2-3 (Diastereómero 4)

2-4 (Diastereómero 4)

5

El Intermedio **11** (30 mg, 0,031 mmol) se disolvió en MeOH (0,5 ml) y a continuación se añadió una solución al 30 % de metilamina en EtOH (2 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 10 h. A continuación, la mezcla se concentró a sequedad en una corriente de nitrógeno. El residuo resultante se suspendió en trifluorhidrato de trietilamina (1 ml) y se calentó a 37 °C durante 3 h. A continuación, a la reacción se le añadió una solución de acetato de amoniaco 2 M (2 ml) y la agitación se continuó durante 20 min. A continuación, la mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa (Condiciones: Columna: Luna Phenyl-Hex, Columna, 5 µm, 4,6 x 250 mm, Caudal: 1 ml/min, Fase móvil: A: NH<sub>4</sub>OAc 100 mM (pH 6,5); Fase móvil B: MeOH, con el siguiente gradiente: 20 % de B, 10 min, 20-95 % de B, 1 min y el 95 %-20 % de B durante 2 min) para proporcionar **2-1** (2,3 mg, 10 % de rendimiento) en forma de un diastereómero individual, **2-2** y **2-3** en forma de una mezcla 2:1 de diastereómeros (2,6 mg, 12 % de rendimiento) y **2-4** en forma de un diastereómero individual (1,8 mg, 8 % de rendimiento).

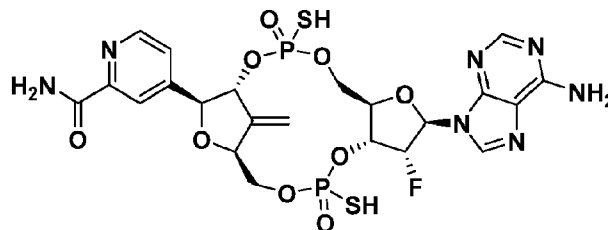
**Ejemplo 2-1:** Tiempo de retención de HPLC: 10,87 min (Luna Phenyl-Hex 3 µm 3 x 150; Fase móvil A: agua con NH<sub>4</sub>Ac 20 mM; Fase móvil B: MeOH con NH<sub>4</sub>Ac 20 mM; Gradiente: 0 %-15 % de B durante 20 minutos. 15 %-95 % de B durante 1 minuto, Flujo: 0,5 ml/min); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,49 (d, J = 4,92 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,81 (d, J = 4,49 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 2,24, 14,64 Hz, 1H), 5,66-5,84 (m, 1H), 5,17 (ddd, J = 3,47, 6,63, 9,88 Hz, 1H), 4,92-4,99 (m, 1H), 4,67-4,83 (m, 1H), 4,55 (d, J = 3,95 Hz, 1H), 4,41-4,52 (m, 2H), 4,24-4,31 (m, 1H), 4,04-4,16 (m, 2H), 3,17-3,78 (m, 1H), 2,92 (s, 3H). *m/z*: 694,1 (M+H).

**Ejemplos 2-2 y 2-3:** Tiempo de retención de HPLC: 12,07 min y 12,45 min (Luna Phenyl-Hex 3 µm 3 x 150; Fase móvil A: agua con NH<sub>4</sub>Ac 20 mM; Fase móvil B: MeOH con NH<sub>4</sub>Ac 20 mM; Gradiente: 0 %-15 % de B durante 20 minutos. 15 %-95 % de B durante 1 minuto, Flujo: 0,5 ml/min). *m/z*: 694,1 (M+H).

**Ejemplo 2-4:** Tiempo de retención de HPLC: 13,62 min (Luna Phenyl-Hex 3 µm 3 x 150; Fase móvil A: agua con NH<sub>4</sub>Ac 20 mM; Fase móvil B: MeOH con NH<sub>4</sub>Ac 20 mM; Gradiente: 0 %-15 % de B durante 20 minutos. 15 %-95 % de B durante 1 minuto, Flujo: 0,5 ml/min); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,21-8,24 (m, 1H), 8,17-8,20 (m, 1H), 8,07-8,11 (m, 1H), 7,96-8,02 (m, 2H), 6,22-6,29 (m, 1H), 5,84-6,02 (m, 1H), 4,98-5,02 (m, 1H), 4,65-4,71 (m, 1H), 4,43-4,48 (m, 1H), 4,33-4,43 (m, 2H), 4,29-4,33 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,44-3,49 (m, 1H), 3,17-3,26 (m, 1H), 2,91-2,93 (m, 3H). *m/z*: 694,1 (M+H).

35

**Ejemplos 3-1, 3-2, 3-3 y 3-4 (no según la invención)** 4-[(1R,6R,8R,9R,10R,15S,17S)-8-(6-amino-9H-purin-9-il)-9-fluoro-18-metilideno-3,12-dioxo-3,12-disulfanil-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3λ<sup>5</sup>,12λ<sup>5</sup>-difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecan-17-il]piridin-2-carboxamida



3-1 (Diastereómero 1)

3-2 (Diastereómero 2)

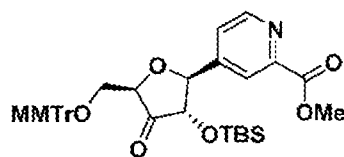
3-3 (Diastereómero 4)

3-4 (Diastereómero 4)

40

45

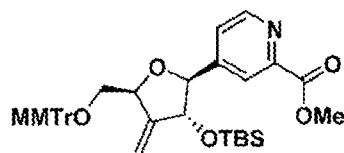
## Preparación de 3A:



3A

A una suspensión de peryodinano de Dess-Martin (323 mg, 0,76 mmol) en DCM seco (5 ml) se le añadió t-BuOH (0,08 ml, 0,80 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de añadir lentamente una solución de **1E** (250 mg, 0,381 mmol) en DCM seco (5 ml). La mezcla se agitó durante 10 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se trató con una solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 ml, 1 M), a continuación con una solución saturada de NaCl (10 ml) y a continuación con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, a continuación se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto (235 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa.

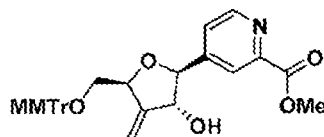
## Preparación de 3B:



3B

Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (2140 mg, 6 mmol) y amida sódica (350 mg, 9,0 mmol) en tolueno (30 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 horas. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en reposo durante 2 horas. A una solución de **3A** en bruto (240 mg, 0,36 mmol) en THF anhidro (8 ml) se le añadió la solución anterior (5 ml, 1,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se concentró a sequedad. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM, se cargó sobre un cartucho de 24 g de gel de sílice ISCO y se eluyó usando un gradiente de 25 min de EtOAc/hexano (0-100 %) para proporcionar **3B** (85 mg, 0,13 mmol, 36 % de rendimiento en dos etapas). *m/z*: 652,08 (M+H).

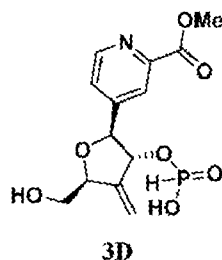
## Preparación de 3C:



3C

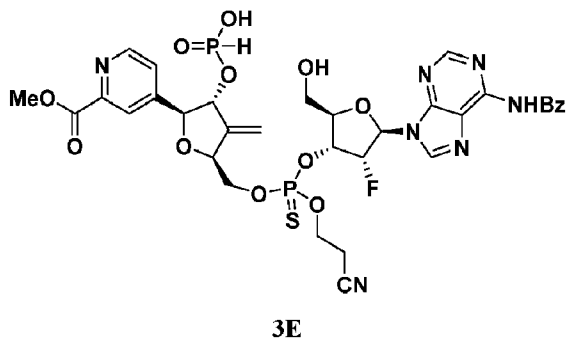
A una solución de **3B** (85 mg, 0,13 mmol) en THF (5 ml) se le añadió TBAF (0,08 ml, 0,08 mmol). A continuación, la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM, se cargó sobre un cartucho de 12 g de gel de sílice ISCO y se eluyó con un gradiente de 20 min de EtOAc/hexano (0-100 %) para proporcionar **3C**. (61 mg, 87 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,64 (d, *J* = 4,89 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 1,13, 4,95 Hz, 1H), 7,46-7,53 (m, 4H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,21-7,32 (m, 6H), 6,83-6,88 (m, 2H), 5,33 (t, *J* = 2,32 Hz, 1H), 5,11 (t, *J* = 2,27 Hz, 1H), 4,83 (td, *J* = 1,98, 3,78 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 4,48 (d a, *J* = 7,03 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,35-3,43 (m, 2H), 0,02 (s, 1H).

## Preparación de 3D:



5 A una solución agitada de **3C** (61 mg, 0,11 mmol) en piridina (1,5 ml, 18,6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió fosfonato de difenilo (0,07 ml, 0,34 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A la mezcla de reacción se le añadió agua (0,14 ml, 7,9 mmol) y a continuación trietilamina (0,16 ml, 1,14 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min. A continuación, la mezcla se evaporó y se destiló azeotrópicamente durante un tiempo con MeCN. A una solución agitada del intermedio en bruto y trietilsilano (0,18 ml, 1,14 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió ácido 2,2-dicloroacético (0,05 ml, 0,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se añadió piridina (0,5 ml, 6,2 mmol) y, a continuación, la solución se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (C18) eluyendo con AcCN del 0 % al 30 % en NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ac. (0,04 %) para proporcionar **3D** (27 mg, 0,08 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

## Preparación de 3E:

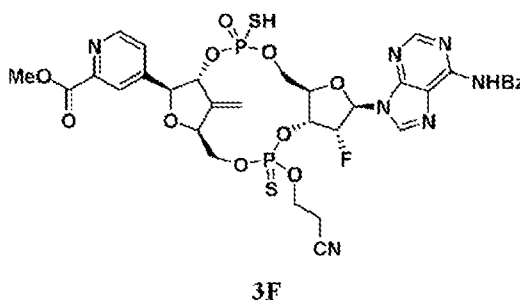


15 Se disolvió (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluorotetrahidrofurano-3-il (2-cianoetil) diisopropilfosforamidita (Sigma-Aldrich, 220 mg, 0,25 mmol) en 4 ml de acetonitrilo anhidro y a continuación se concentró para dar un aceite espeso (se repitió dos veces). A este aceite se le añadió una tercera porción de acetonitrilo anhidro (4 ml) y, a continuación, se le añadieron 4 Å de tamices moleculares (100 mg) en una atmósfera de nitrógeno. Esta solución se dejó reposar, se tapó, mientras se preparó la siguiente solución. A una mezcla de **3D** (27 mg, 0,082 mmol) y 1H-tetrazol (23 mg, 0,33 mmol) se le añadió acetonitrilo anhidro (2 ml). Esta mezcla también se concentró a sequedad. La mezcla se destiló azeotrópicamente dos veces más con CH<sub>3</sub>CN anhidro (2 ml). Después del azeótropo final, se añadieron 2 ml de CH<sub>3</sub>CN anhidro y 4 Å de tamices moleculares (100 mg) en una atmósfera de nitrógeno. Con una línea de nitrógeno de presión positiva, la solución preparada previamente se añadió a la solución de **3D**. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y a continuación se añadió (E)-N,N-dimetil-N'-(3-tioxo-3H-1,2,4-ditiazol-5-il)formimidamida (67 mg, 0,33 mmol). La solución se agitó durante 20 minutos, a continuación se filtró y se concentró cuidadosamente al vacío (120 mbar, baño de agua a 36 °C) para eliminar el MeCN. El aceite espeso resultante se transfirió a un embudo de decantación que contenía bicarbonato de sodio acuoso al 6 % (m/v). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar una espuma de color amarillo. A continuación, el material en bruto se destiló azeotrópicamente con acetonitrilo anhidro y a continuación se añadió diclorometano (3,0 ml) para formar una solución homogénea. Se añadió trietilsilano (0,08 ml, 0,50 mmol), seguido de la adición gota a gota de ácido 2,2-dicloroacético (32 mg, 0,25 mmol). Después de 1 hora, se añadió piridina (0,5 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos, a continuación se concentró al vacío (300 mbar, a continuación 50 mbar, baño de agua a 35 °C). El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa (C18) (columna de 50 g, AcCN del 0 % al 60 % en NH<sub>4</sub>Ac acuoso (0,04 %)) para proporcionar **3E**, en forma de una mezcla de dos diastereómeros (35 mg, 51 %). *m/z*: 834,08 (M+H).

20  
25  
30  
35

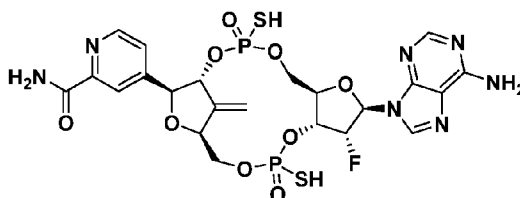
40

## Preparación de 3F:



El Intermedio **3E** se convirtió en el Intermedio **3F**, usando un procedimiento análogo al **Ejemplo 11**. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 12 g, MeOH al 0-20 %/DCM, 25 min) para dar **3F** (30 mg, 0,04 mmol, 84 % de rendimiento), en forma de una mezcla de cuatro diastereómeros. *m/z*: 848,2 (M+H).

## Preparación de los Ejemplos 3-1, 3-2, 3-3 y 3-4:



**3F** (30 mg, 0,035 mmol) se le añadió amoníaco en MeOH (2 ml, 7 N). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después a 50 °C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Condiciones: Columna: Xselect RP Prep C18 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua con TEAA 20 mM; Fase móvil B: acetonitrilo/agua (8:2) con TEAA 20 mM; Gradiente: 8 %-17 % de B durante 20 minutos. 17 %-95 % de B durante 2 minutos, a continuación al 95 %-8 % durante 3 minutos, Flujo: 20 ml/min) para proporcionar **3-1** (0,9 mg, 4 % de rendimiento), **3-2** en forma de (1,2 mg, 4 % de rendimiento), **3-3** (1,4 mg, 4 % de rendimiento) y **3-4** (1,4 mg, 4 % de rendimiento).

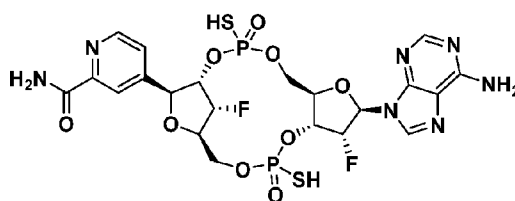
**Ejemplo 3-1:** Tiempo de retención de HPLC: 7,56 min (columna Xselect CSH C18, 3,5  $\mu$ m, 3 x 150 mm; Fase móvil A: agua con TEAA 20 mM; Fase móvil B: acetonitrilo/agua (8:2) con TEAA 20 mM; Gradiente: 5 %-21 % de B durante 14 minutos. 21 %-95 % de B durante 2 minutos, a continuación al 95 %-5 % durante 1 minutos, Flujo: 0,5 ml/min);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,53-8,59 (m, 1H), 8,41-8,48 (m, 2H), 8,20-8,24 (m, 2H), 6,27-6,40 (m, 1H), 5,66-5,72 (m, 2H), 5,54-5,62 (m, 1H), 5,24-5,30 (m, 1H), 4,77-4,79 (m, 1H), 4,56-4,63 (m, 2H), 4,31-4,46 (m, 3H), 4,08-4,19 (m, 2H). *m/z*: 675,9 (M+H).

**Ejemplo 3-2:** Tiempo de retención de HPLC: 9,20 min (Columna Xselect CSH C18, 3,5  $\mu$ m, 3 x 150 mm; Fase móvil A: agua con TEAA 20 mM; Fase móvil B: acetonitrilo/agua (8:2) con TEAA 20 mM; Gradiente: 5 %-21 % de B durante 14 minutos. 21 %-95 % de B durante 2 minutos, a continuación al 95 %-5 % durante 1 minutos, Flujo: 0,5 ml/min)  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,49-8,63 (m, 1H), 8,38-8,46 (m, 1H), 8,13-8,27 (m, 1H), 7,80-8,02 (m, 1H), 7,30-7,61 (m, 1H), 6,23-6,43 (m, 1H), 5,76-5,88 (m, 1H), 5,52-5,74 (m, 2H), 5,19-5,45 (m, 1H), 4,72-4,83 (m, 1H), 4,49-4,64 (m, 1H), 4,22-4,47 (m, 1H), 4,06-4,20 (m, 3H), 3,84-4,02 (m, 2H). *m/z*: 675,9 (M+H).

**Ejemplo 3-3:** Tiempo de retención de HPLC: 9,65 min (Columna Xselect CSH C18, 3,5  $\mu$ m, 3 x 150 mm; Fase móvil A: agua con TEAA 20 mM; Fase móvil B: acetonitrilo/agua (8:2) con TEAA 20 mM; Gradiente: 5 %-21 % de B durante 14 minutos. 21 %-95 % de B durante 2 minutos, a continuación al 95 %-5 % durante 1 minutos, Flujo: 0,5 ml/min);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,52-8,61 (m, 1H), 8,41-8,47 (m, 1H), 8,16-8,31 (m, 2H), 7,90-8,00 (m, 1H), 6,27-6,40 (m, 1H), 5,52-5,82 (m, 2H), 5,17-5,39 (m, 2H), 4,71-4,81 (m, 1H), 4,52-4,63 (m, 2H), 4,27-4,45 (m, 2H), 4,09-4,24 (m, 2H), 3,86-4,05 (m, 1H). *m/z*: 675,9 (M+H).

**Ejemplo 3-4:** Tiempo de retención de HPLC: 12,06 min (Columna Xselect CSH C18, 3,5  $\mu$ m, 3 x 150 mm; Fase móvil A: agua con TEAA 20 mM; Fase móvil B: acetonitrilo/agua (8:2) con TEAA 20 mM; Gradiente: 5 %-21 % de B durante 14 minutos. 21 %-95 % de B durante 2 minutos, a continuación al 95 %-5 % durante 1 minutos, Flujo: 0,5 ml/min);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,52-8,58 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,87-7,93 (m, 1H), 6,33 (d,  $J$  = 15,90 Hz, 1H), 5,65-5,69 (m, 1H), 5,49-5,65 (m, 1H), 5,32-5,43 (m, 1H), 5,25-5,32 (m, 1H), 4,95-5,07 (m, 1H), 4,73-4,80 (m, 1H), 4,61 (d,  $J$  = 8,98 Hz, 1H), 4,26-4,49 (m, 3H), 4,04-4,21 (m, 2H). *m/z*: 675,9 (M+H).

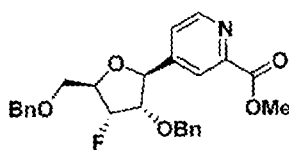
**Ejemplos 4-1 y 4-2** 4-[(1S,6R,8R,9R,10R,15R,17S,18R)-8-(6-amino-9H-purin-9-yl)-9,18-difluoro-3,12-dioxo-3,12-disulfanil-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -difosfatriciclo[13.2.1.0 $^{6,10}$ ]octadecan-17-il]piridin-2-carboxamida



4-1 (Diastereómero 1)

4-2 (Diastereómero 2)

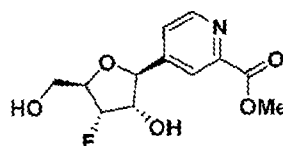
## 5 Preparación de 4A:



4A

Se añadieron hexafluorofosfato de (4,4'-di-*t*-butil-2,2'-bipiridina)bis[3,5-difluoro-2-[5-trifluorometil-2-piridinil-kappa)fenil-kappa]iridio (III) (0,17 g, 0,16 mmol), complejo de cloruro de níquel (II) etilenglicol dimetiléter (0,18 g, 0,81 mmol) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridina (0,22 g, 0,81 mmol) a un vial de 150 ml equipado con una barra de agitación magnética. A continuación, se añadió ácido (2R,3S,4R,5R)-3-(benciloxi)-5-((benciloxi)metil)-4-fluorotetrahidrofurano-2-carboxílico (2,9 g, 8,05 mmol), seguido de 4-bromopicolinato de metilo (2,09 g, 9,7 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,2 g, 12,9 mmol). A continuación, el vial se puso en una atmósfera de nitrógeno y se añadió DMA seco (80 ml). A continuación, la solución se desgasificó durante 15 minutos con nitrógeno. A continuación, el vial se selló y el tapón se envolvió en parafilm. El vial se puso a aproximadamente 8 cm de un LED de color azul de 34 W, con el LED iluminando directamente al lateral del vial. A continuación, la reacción se agitó durante 22 horas. A continuación, la mezcla de reacción en bruto se vertió en una mezcla de agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo y, a continuación, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. A continuación, el producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna 80 g, EtOAc al 0-80 %/Hex, 40 min) para proporcionar **4A** (1,09 g, 2,41 mmol, 30 % de rendimiento). *m/z*: 452,4 (M+H).

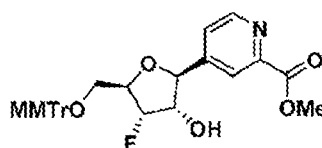
## Preparación de 4B:



4B

El Intermedio **4A** (1,0 g, 2,2 mmol) se disolvió en etanol (40 ml) y ciclohexeno (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno varias veces. Se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> (0,23 g, 0,33 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió celite, a continuación se filtró y se lavó con EtOH. El producto en bruto se concentró y a continuación se purificó por cromatografía en columna (columna de 40 g, MeOH al 0-25 %/DCM, 35 min) para proporcionar **4B** (160 mg, 0,59 mmol, 27 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,75 (d, *J* = 5,01 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 1,07, 5,01 Hz, 1H), 5,04-5,17 (m, 1H), 4,79-4,84 (m, 1H), 4,40-4,49 (m, 1H), 4,14-4,24 (m, 1H), 4,01-4,08 (m, 5H), 3,96-4,01 (m, 2H), 3,83-3,91 (m, 2H), 3,70-3,76 (m, 1H), 3,51 (s, 1H). *m/z*: 272,3 (M+H).

## Preparación de 4C:

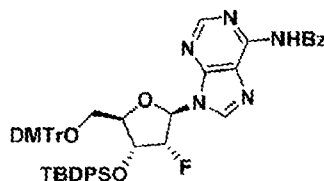


4C

40

A una solución de **4B** (160 mg, 0,59 mmol) en piridina (6 ml) se le añadió lentamente una solución de (cloro(4-metoxifenil)metileno)dibenceno (210 mg, 0,68 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 0,5 equivalentes más de (cloro(4-metoxifenil)metileno)dibenceno y la reacción se agitó durante 3 horas más. A continuación, la reacción se trató con 2 ml de MeOH. A continuación, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 24 g, EtOAc al 0-100 %/Hex) para proporcionar **4C**. (214 mg, 67 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (499 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,73 (d, *J* = 4,89 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,69 (dd, *J* = 1,01, 4,95 Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 4H), 7,21-7,34 (m, 9H), 6,81-6,90 (m, 2H), 4,91-5,07 (m, 1H), 4,84 (d, *J* = 8,82 Hz, 1H), 4,47 (s a, 1H), 4,41 (s a, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,79-3,83 (m, 3H), 3,57 (dd, *J* = 3,46, 10,61 Hz, 1H), 3,30 (dd, *J* = 3,16, 10,55 Hz, 1H), 2,89-3,05 (m, 1H).

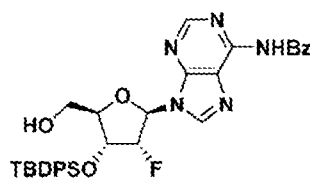
#### Preparación del intermedio **4D**



**4D**

A una solución enfriada (0 °C) de N-(9-((2R,3R,4R,5R)-5-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-3-fluoro-4-hidroxitetrahidrofurano-2-il)-9H-purin-6-il)benzamida (Astatech, 500 mg, 0,74 mmol) e imidazol (150 mg, 2,22 mmol) en DMF (3,7 ml) se le añadió gota a gota mediante una jeringa *tert*-butildifenilclorosilano (290 µl, 1,11 mmol). A continuación, el baño de hielo-agua se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de 22 horas, a la reacción se le añadió una segunda porción de imidazol (50 mg, 0,74 mmol) y *tert*-butildifenilclorosilano (95 µl, 0,37 mmol). Después de 3 horas más, a la reacción se le añadió una tercera porción de imidazol (50 mg, 0,74 mmol) y *tert*-butildifenilclorosilano (95 µl, 0,37 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas. A continuación, la reacción se trató con metanol (750 µl, 18,5 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se concentró al vacío. Los volátiles restantes se eliminaron en una corriente de nitrógeno. El residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El **4D** en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 914.

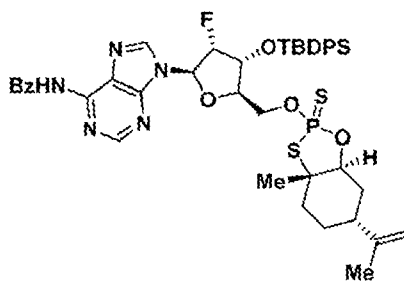
#### Preparación de **4E**:



**4E**

A una solución de **4D** (680 mg, 0,74 mmol) y trietilsilano (300 µl, 1,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) se le añadió gota a gota mediante una jeringa ácido trifluoroacético (110 µl, 1,48 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1,5 horas, la reacción se trató con MeOH (4 ml) y se agitó durante 10 min. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente dos veces con MeOH (2 x 4 ml). El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se adsorbió sobre un lecho de SiO<sub>2</sub> y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, columna de 40 g, acetona al 0-50 %/hexanos, gradiente de 14,4 min y a continuación una retención durante 14,4 min, 40 ml/min) para proporcionar **4E** (384 mg, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS, [M+H]<sup>+</sup> = 612. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,71 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05-7,99 (m, 2H), 7,74-7,66 (m, 4H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,50-7,37 (m, 6H), 6,27 (dd, *J* = 11,3, 6,8 Hz, 1H), 5,62 (ddd, *J* = 51,8, 6,7, 4,8 Hz, 1H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,13 (s a, 1H), 3,68 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,10 (dd, *J* = 13,1, 1,6 Hz, 1H), 1,17 (s, 9H).

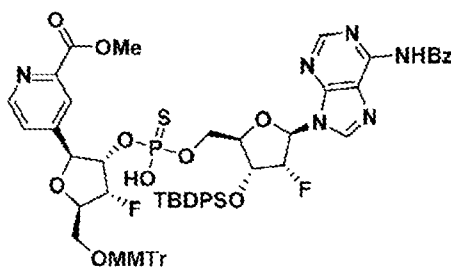
## Preparación de 4F:



4F

El Intermedio **4E** (1,0 g, 1,64 mmol) y el **Reactivo 3** en MeCN (15 ml) se enfrió a una temperatura interna de 0 °C. Se añadió en una porción DBU (0,4 ml, 2,5 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (280 µl, 4,9 mmol) a 0 °C, a continuación se añadió gel de sílice y la mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ISCO (80 g, gradiente al 0-10 % de MeOH/DCM). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron para dar una espuma de color blanco que se evaporó conjuntamente con heptano (3 x 50 ml) para proporcionar **4F** (1,2 g, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS,  $[M+H]^+$  = 858,8:  $^1H$  RMN (499 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,95 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99-8,04 (m, 2H), 7,69-7,74 (m, 4H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,38-7,57 (m, 9H), 7,28 (s, 2H), 6,32 (d,  $J$  = 2,03 Hz, 1H), 6,28-6,38 (m, 1H), 4,95 (dd,  $J$  = 2,09, 4,23 Hz, 1H), 4,85 (dd,  $J$  = 2,15, 4,29 Hz, 1H), 4,81-4,98 (m, 1H), 4,62-4,71 (m, 2H), 4,58-4,61 (m, 1H), 4,43 (s a, 1H), 4,25-4,37 (m, 2H), 4,15 (ddd,  $J$  = 4,23, 9,33, 11,59 Hz, 1H), 2,51 (s a, 1H), 2,20-2,26 (m, 1H), 1,99-2,06 (m, 5H), 1,81-1,91 (m, 3H), 1,65-1,75 (m, 5H), 1,23-1,32 (m, 1H), 1,16 (s, 9H).

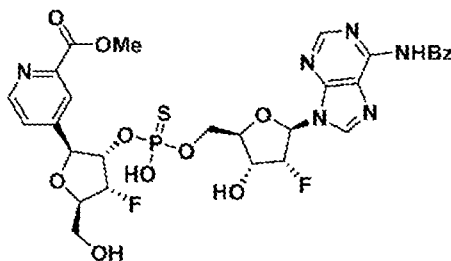
## 15 Preparación de 4G:



4G

A una solución de **4C** (210 mg, 0,39 mmol) y **4F** (570 mg, 0,67 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se le añadió gota a gota DBU (180 µl, 1,20 mmol) para dar una solución de color amarillo pálido. Después de 10 min, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (4 ml) y se trató con ácido acético (110 µl, 2,0 mmol). La mezcla resultante se evaporó conjuntamente con gel de sílice, y a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 40 g de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-15 %/DCM para proporcionar **4G** (320 mg, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS,  $[M+H]^+$  = 1233,0.

## Preparación de 4H:

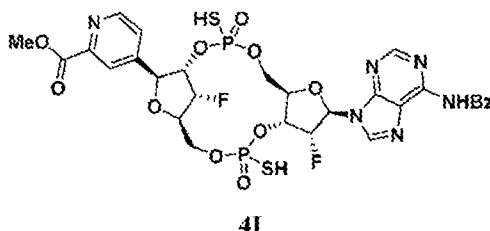


4H

A **4G** (230 mg, 0,19 mmol) se le añadió trifluorhidrato de trietilamina (2 ml, 12,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 37 °C durante 2 h, se diluyó con acetonitrilo (3,4 ml) y a continuación se trató con  $Et_3N$  (2,56 ml, 18,4 mmol) e isopropoxitrimetilsilano (4880 mg, 36,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y a continuación se concentró al vacío. El intermedio en bruto se disolvió en DCM (6 ml). Se añadieron trietilsilano (0,24 ml, 1,49 mmol) y a continuación ácido 2,2-dicloroacético (96 mg, 0,75 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas y a continuación se concentró a sequedad. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH, se

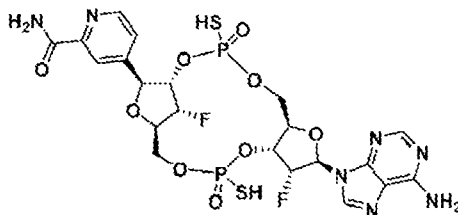
adsorbió sobre un lecho de Celite y se purificó sobre una columna C18 de 50 g ISCO Gold de fase inversa (Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 0,01 M; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 0,01 M; Gradiente: 0 % de B, retención durante 5 min, 0-35 % de B, gradiente durante 20 min y 100 % de retención durante 5 min, analizado a razón de 30 ml/min) para proporcionar **4H** (168 mg, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco después de la liofilización. LCMS,  $[M+H]^+ = 723,08$ .

#### Preparación de **4I**:



A una solución a temperatura ambiente de **4H** (138 mg, 0,191 mmol) en piridina (19 ml) se le añadió gota a gota una solución de fosfonato de difenilo (74  $\mu$ l, 0,38 mmol) en DCM (1 ml) durante 20 minutos. A esta mezcla de reacción se le añadió (E)-N,N-dimetil-N'-(3-tioxa-3H-1,2,4-ditiazol-5-il)formimidamida (120 mg, 0,57 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. A continuación, el residuo se disolvió en metanol y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó sobre una columna C18 de 50 g ISCO Gold de fase inversa (Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 0,01 M; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 0,01 M; Gradiente: 0-30 % de B, gradiente durante 15 min) para proporcionar **4I** (93 mg, 61 % de rendimiento) en forma de una mezcla de dos diastereómeros. LCMS,  $[M+H]^+ = 801,6$ .

#### Preparación de los Ejemplos 4-1 y 4-2:



El Intermedio **4I** (93 mg, 0,116 mmol) se trató con amoniaco 7 N en MeOH (5 ml, 35,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 55 °C. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (condiciones cromatográficas: Instrumento: Waters Autopure; Columna: Columna Xselect RP Prep C18 OBD, 5  $\mu$ m, 19 x 150 mm; Caudal: 20,0 ml/min; Fase móvil: A:  $\text{NH}_4\text{OAc}$  100 mM (pH: 6,5); B: ACN (% de A = 100 % de B)), gradiente al 0-20 % de B durante 12 min, 20-95 % de B durante 0,5 min, 95 % de B, retención durante 0,5 min y 95-0 % de B durante 0,5 min) para proporcionar los **Ejemplos 4-1** y **4-2**, respectivamente.

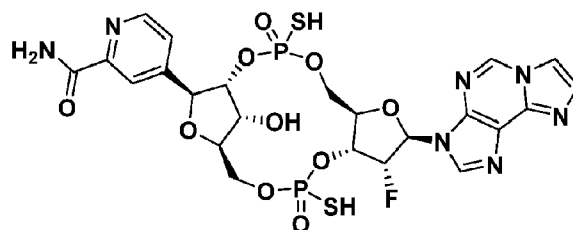
**Ejemplos 4-1** (10,8 mg, 12 % de rendimiento); Tiempo de retención: 6,53 min, Condiciones cromatográficas de HPLC analítica 1; Masa observada:  $m/z$  682,5.  $^1\text{H}$  RMN (499 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,24 (s, 1H), 8,08-8,18 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 6,24 (d,  $J = 15,62$  Hz, 1H), 5,90-5,98 (m, 1H), 5,80-5,88 (m, 1H), 4,89-4,94 (m, 1H), 4,77-4,84 (m, 1H), 4,37-4,56 (m, 2H), 4,27-4,36 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,24-3,32 (m, 1H).  $^{31}\text{P}$  RMN (202 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  57,15 (s, 1P), 54,05 (s, 1P).

**Ejemplos 4-2** (28,7 mg, 32 % de rendimiento); Tiempo de retención: 7,50 min, Condiciones cromatográficas de HPLC analítica 1; Masa observada:  $m/z$  682,5;  $^1\text{H}$  RMN (499 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  8,42 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 6,32-6,24 (m, 1H), 5,78-5,59 (m, 2H), 5,03-4,92 (m, 1H), 4,91-4,89 (m, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,57-4,47 (m, 2H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,38-4,25 (m, 2H), 4,17-4,07 (m, 1H).  $^{31}\text{P}$  RMN (202 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  56,1 (s, 1P), 54,4 (s, 1P), 54,3 (s, 1P).

#### Condiciones cromatográficas de HPLC analítica 1:

Instrumento: Agilent 1290; Columna: Columna Xselect CSH C18, 3,5  $\mu$ m, 2,1 x 150 mm; Caudal: 0,35 ml/min; Fase móvil: A:  $\text{NH}_4\text{OAc}$  20 mM (pH 6,5); B:  $\text{NH}_4\text{OAc}$  20 mM en ACN; gradiente al 0-35 % de B durante 15 min, 35-100 % de B durante 1 min.

**Ejemplos 5-1 y 5-2** 4-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17S,18R)-9-fluoro-18-hidroxi-8-{3H-imidazo[2,1-f]purin-3-il}-3,12-dioxo-3,12-disulfanil-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -difosfatriciclo[13.2.1.0 $^{6,11}$ ]octadecan-17-il]piridin-2-carboxamida



5-1 (Diastereómero 1)

5-2 (Diastereómero 2)

5

La mezcla diastereomérica de los Ejemplos 1-3 y 1-4 (5,6 mg, 0,66 mmol) y 2-cloroacetaldehído (20 mg, 0,13 mmol) en un tampón de AcOH/NaOAc a pH 4,5 (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. El material en bruto se purificó a través de HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Agilent Bonus RP 21,2 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 0 % de B, retención de 0-6 minutos. 0 %-25 % de B durante 16 minutos, a continuación una retención de 4 minutos al 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contienen los productos deseados se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para proporcionar el **Ejemplo 5-1** (0,8 mg) y el **Ejemplo 5-2** (0,5 mg).

10

15

**Ejemplo 5-1:** Tiempo de retención de HPLC: 2,26 min (Columna: Agilent Bonus RP. 2,1 mm X 50 mm, 1,8 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: acetonitrilo. Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, retención de 1 min, a continuación del 0 % de B al 100 % de B durante 4 min, a continuación, una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm)); Masa observada:  $m/z$  704,1;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,13 (s, 1H), 8,51 (d a,  $J$  = 4,63 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,71 (d a,  $J$  = 3,62 Hz, 1H), 7,43 (s a, 1H), 6,35 (d a,  $J$  = 14,39 Hz, 1H), 4,91-5,04 (m, 1H), 4,78 (d a,  $J$  = 8,41 Hz, 1H), 4,36-4,58 (m, 2H), 4,19-4,36 (m, 2H), 4,13 (s a, 1H), 3,87-4,08 (m, 2H), 3,74 (d a,  $J$  = 9,68 Hz, 1H), 3,45 (m, 1H).

20

25

**Ejemplo 5-2:** Tiempo de retención de HPLC: 2,09 min (Columna: Agilent Bonus RP. 2,1 mm X 50 mm, 1,8 µm; Fase móvil A: agua con acetato de amonio 20 mM; Fase móvil B: acetonitrilo. Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 % de B, retención de 1 min, a continuación del 0 % de B al 100 % de B durante 4 min, a continuación, una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm)); Masa observada:  $m/z$  703,85;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,24 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (d,  $J$  = 4,88 Hz, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88-7,92 (m, 2H), 6,36 (d a,  $J$  = 14,65 Hz, 1H), 4,86-5,06 (m, 1H), 4,73 (d a,  $J$  = 9,16 Hz, 1H), 4,42-4,58 (m, 2H), 4,21-4,37 (m, 2H), 4,11 (s a, 1H), 3,98 (d a,  $J$  = 6,10 Hz, 2H), 3,69-3,90 (m, 1H), 3,38 (m, 1H).

30

## EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

### Protocolo de ensayo del indicador de STING THP1

35

Las células THP1-Dual™ se obtuvieron de la línea celular de monocitos THP-1 humanos mediante la integración estable de dos construcciones indicadoras inducibles. Para este fin, las células THP1-Dual™ permiten el estudio simultáneo de la ruta de NF- $\kappa$ B, mediante el control de la actividad de SEAP y la ruta de IRF mediante el cálculo de la actividad de una luciferasa secretada (Lucia). Ambas proteínas indicadoras son fácilmente medibles en el sobrenadante de cultivo celular cuando se usa QUANTI-Blue™, un reactivo de detección de SEAP, y QUANTI-Luc™, un reactivo de detección de luciferasa.

40

Las células THP1-Dual™ inducen la activación de NF- $\kappa$ B en respuesta a los agonistas de STING. También desencadenan la ruta de IRF tras la estimulación con los agonistas de STING, tales como cGAMP. Aquí, las células THP-1-Dual se usaron para evaluar los aglutinantes de STING para determinar la función en el nivel celular.

45

Se añadieron diluciones en serie de compuestos en DMSO a placas de 384 pocillos de bajo volumen a razón de 100 nl/pocillo, usando un dispensador acústico ECHO (Labcyte, modelo 550) para lograr una concentración de partida final de 100 µM en suspensión celular. Se añadieron células indicadoras STING THP-1 Dual™ (Invivogen, Dual cells n.º de cat. THPD-nfis) a las placas con compuestos a razón de 15.000 células en 10 µl por pocillo en medio RPMI (Gibco, n.º de cat. 11875) que contenía plasma humano al 10 % en una placa de cultivo tisular de fondo transparente de paredes de color negro de 384 pocillos de bajo volumen (Corning, n.º de cat. 3542) para el ensayo de SEAP y una placa de color blanco sólida de bajo volumen (Corning, n.º de cat. 3826) para el ensayo de luciferasa. Se reservó una columna de la placa para el tratamiento con cGAMP a razón de 100 µM para el cálculo de activación del 100 % y una columna para la activación inicial sin tratamiento (solo DMSO). A continuación, las placas se incubaron en una incubadora a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5 % durante 20 horas.

55

En el ensayo de SEAP, se añaden 5 µl de 2x QuantiBlue (Invivogen, n.º de cat. Rep-qb2) a placas de color negro de 384 pocillos sembradas con células THP1 y se incuban a 37 °C durante 2 horas. Las placas se leyeron en el Envision (Perkin Elmer) a una longitud de onda de 620 nm (DO620). En el ensayo de luciferasa, se añaden 5 µl de Quantiluc

(Invivogen, Rep-qlc2) a las placas de 384 pocillos blancas sembradas con células THP1 y se leen a los 5 minutos en el Envision (Perkin Elmer) usando un protocolo de luminiscencia (RLU). Para ambas líneas celulares, la activación al 100 % se determinó mediante el valor (RLU) de las células STING THP-1 Dual estimuladas con cGAMP 100 µM (Invivogen, n.º de cat. TLRL-NACGA23-5).

5

**ENSAYOS DE UNIÓN A STING HTRF**

Se usó un ensayo de unión de competición basado en FRET resuelto en el tiempo para evaluar la unión del artículo de prueba a STING WT y STING AQ. Se incubó el dominio citoplasmático de STING marcado con His (WT o AQ) a una concentración de 20 nM con anticuerpo anti His marcado con Tb 2,5 nM, compuesto de prueba y sonda análoga de cGAMP marcada con fluoresceína (n.º de cat. BioLog C195) a una concentración de 200 nM (STING WT) o 40 nM (STING AQ) en PBS que contenía Tween-20 al 0,005 % y BSA al 0,1 % durante una hora. La fluorescencia se midió a 495 nm y 520 nm usando un lector de microplacas EnVision para cuantificar la FRET entre el anticuerpo anti His marcado con Tb y la sonda marcada con fluoresceína. El fondo se definió como la señal obtenida en ausencia de la proteína STING y las relaciones de FRET menos el fondo se normalizaron respecto a la señal máxima obtenida en ausencia del compuesto de prueba. Estos valores se convirtieron en una inhibición en porcentaje. El porcentaje de inhibición se determinó para los compuestos de prueba a razón de 11 concentraciones. La CI<sub>50</sub>, definida como la concentración del compuesto de prueba competitivo necesaria para reducir la unión específica de la sonda en un 50 %, se calculó usando la ecuación logística de 4 parámetros para ajustar los datos

10

15

20

STING WT: His-TVMV-S-hSTING(155-341)-H232R

MGSSHHHHHHSSGETVRFQGHMSVAHGLAWSYIIGYLRLILPELQARIRT  
 YNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPLDCGVPDNL SMADPNIRFLDKLPQQTGD  
 RAGIKDRVYSNSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSR  
 EDRLEQAKLFCRTLEDILADAPESQNNCRLLIAYQEPADDSSFSLSQEVLRH  
 LRQEEKEEV (SEQ ID NO: 1)

25

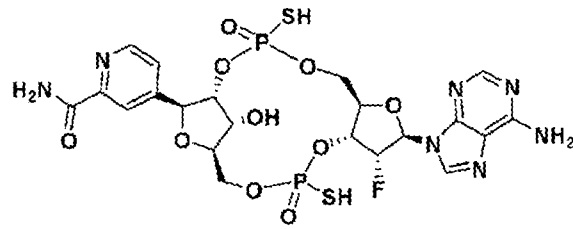
STING AQ: His-TVMV-S-hSTING(155-341)-G230A-R293Q

MGSSHHHHHHSSGETVRFQGHMSVAHGLAWSYIIGYLRLILPELQARIRT  
 YNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPLDCGVPDNL SMADPNIRFLDKLPQQTAD  
 RAGIKDRVYSNSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSR  
 EDRLEQAKLFCQTLEDILADAPESQNNCRLLIAYQEPADDSSFSLSQEVLRH  
 LRQEEKEEV (SEQ ID NO: 2)

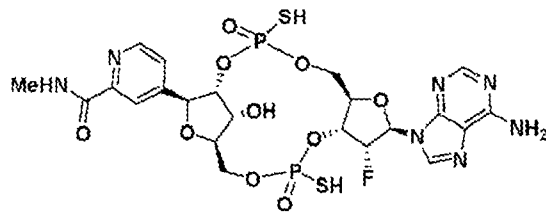
| N.º de ejemplo | CE <sub>50</sub> de los ensayos de indicadores de THP1 (µM) |       | CI <sub>50</sub> de los ensayos de unión a HTRF (µM) |       |
|----------------|---|-------|--|-------|
|                | IRF3  | NFkB  | WT   | AQ    |
| Ejemplo 1-1    | 4,94  | 8,05  | 0,09   | 0,01  |
| Ejemplo 2-1    | >100  | >100  | 10,29  | 0,60  |
| Ejemplo 2-4    | >100  | >100  | 92,35  | 4,85  |
| Ejemplo 3-1    | 9,23  | 22,57 | 0,78   | 0,04  |
| Ejemplo 3-2    | >100  | >100  | 40,94  | 1,64  |
| Ejemplo 3-3    | >100  | >100  | 14,41  | 1,03  |
| Ejemplo 3-4    | 7,40  | 19,31 | 1,21   | 0,09  |
| Ejemplo 4-1    | 19,01   | 57,14 | 0,66   | 0,05  |
| Ejemplo 4-2    | 0,37  | 1,32  | 0,09   | 0,03  |
| Ejemplo 5-2    | 0,14  | 0,38  | 93,44  | 13,98 |

REIVINDICACIONES

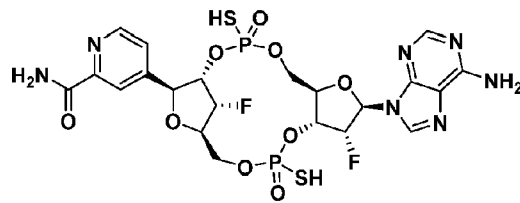
1. Un compuesto de fórmula



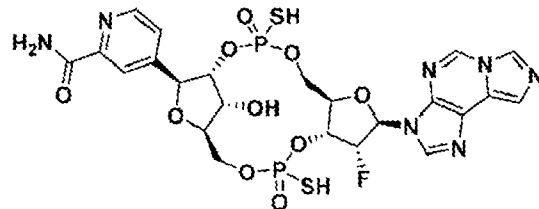
5  
o



10  
o

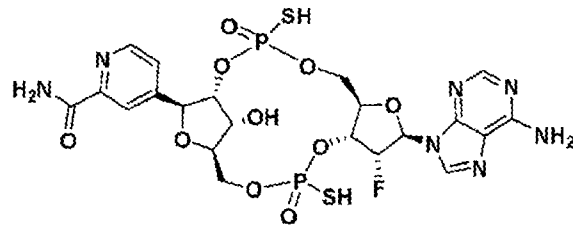


15  
o



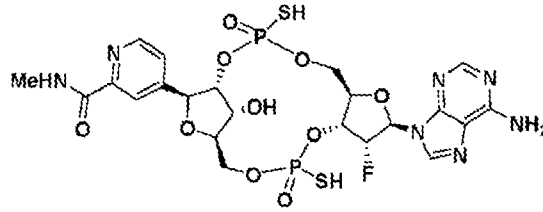
20  
o una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es



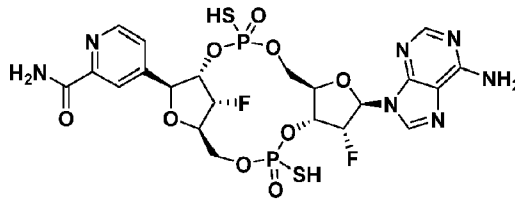
25  
o una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero del mismo.

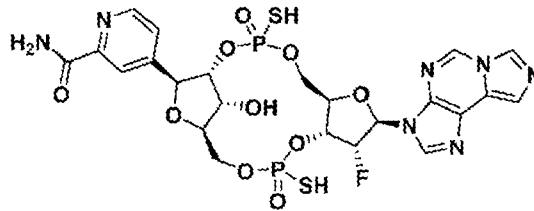
5 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero del mismo.

10

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es



15

o una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero del mismo.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

20

7. Un producto farmacéutico de combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más agentes terapéuticamente activos diferentes.

25

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.

30

10. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el cáncer es cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, cáncer de vejiga, carcinoma de esófago, carcinoma gástrico, carcinoma de ovario, carcinoma de cuello del útero, carcinoma de páncreas, carcinoma de próstata, cánceres de mama, carcinoma urinario, tumores cerebrales, tales como glioblastoma, linfoma no Hodgkin, leucemia linfática aguda (ALL), leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), carcinoma hepatocelular, mieloma múltiple, tumores estromales gastrointestinales, mesotelioma y otros tumores sólidos u otros cánceres hematológicos.

35

40

11. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el cáncer es cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin y cáncer de vejiga.

45

12. Un compuesto, de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita junto con la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes inmunooncológicos.

13. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el agente inmunooncológico es ipilimumab o un antagonista de PD-L1.
- 5 14. Una composición que consiste en un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente antineoplásico que es un anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a un receptor de muerte programada-1 (PD-1) e inhibe la actividad de PD-1 para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece cáncer.
- 10 15. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el anticuerpo anti PD-1 es nivolumab o pembrolizumab.