

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 887 253**

51 Int. Cl.:

**C07D 473/18** (2006.01)

**A61K 31/522** (2006.01)

**A61P 37/04** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.08.2018** **PCT/US2018/000246**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2019** **WO19035971**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2018** **E 18766418 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.08.2021** **EP 3668871**

54 Título: **Derivados de 6-amino-7,9-dihidro-8h-purin-8-ona como agonistas inmunoestimulantes del receptor 7 tipo toll (tlr7)**

30 Prioridad:

**16.08.2017 US 201762546222 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.12.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HE, LIQI;**  
**GANGWAR, SANJEEV;**  
**POUDEL, YAM, B. y**  
**SIVAPRAKASAM, PRASANNA**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 887 253 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

Derivados de 6-amino-7,9-dihidro-8h-purin-8-ona como agonistas inmunoestimulantes del receptor 7 tipo toll (tlr7)

## 5 Antecedentes de la invención

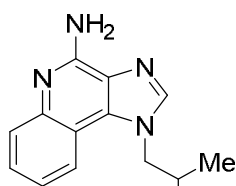
La presente descripción se refiere a agonistas del receptor tipo toll 7 ("TLR7") y conjugados de estos y métodos para la preparación y el uso de tales agonistas y sus conjugados.

10 Los receptores tipo toll ("TLR", por sus siglas en inglés) son receptores de la superficie celular que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos ("PAMP", por sus siglas en inglés). La activación de un TLR mediante la fijación de un PAMP correspondiente indica una posible infección por un patógeno y estimula el sistema inmunitario para combatir la infección. Los seres humanos tienen 11 TLR, denominados TLR1 a TLR11.

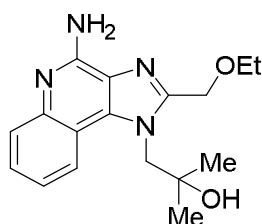
15 La activación de un TLR, en donde TLR7 es el más estudiado, por parte de un agonista puede tener un efecto adyuvante en la acción de las vacunas y los agentes inmunoterapéuticos para tratar varias afecciones que no sean la infección patógena real, estimulando la respuesta inmunitaria.

20 TLR7 reconoce PAMP asociados a virus de ARN monocatenario. Su activación induce la secreción de interferones de tipo I tales como IFN $\alpha$  e IFN $\beta$  (Lund *et al.* 2004). Tiene dos sitios de fijación, uno para ligandos de ARN monocatenario tales como ssRNA40 (Berghöfer *et al.* 2007) y uno para guanosina (Zhang *et al.* 2016).

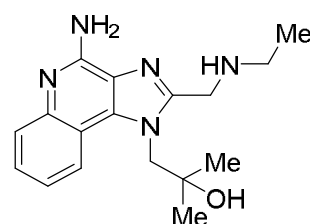
25 TLR7 se puede fijar a y se puede activar mediante, agonistas sintéticos tipo guanosina tales como imiquimod, resiquimod y gardiquimod, basados en una estructura de 1H-imidazo[4,5-c]quinolina.



Imiquimod

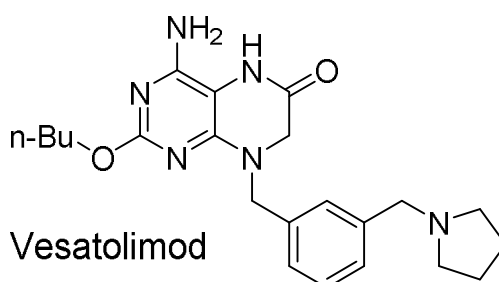


Resiquimod



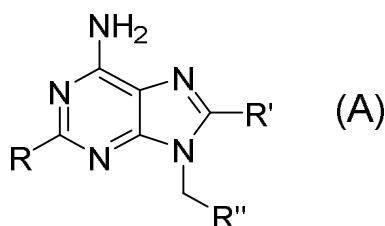
Gardiquimod

30 Los agonistas de TLR7 sintéticos basados en una estructura molecular de pteridinona son también conocidos, como se ejemplifica con vesatolimod (Desai *et al.* 2015), que está presente en ensayos clínicos de fase 2. Se informa que la potencia de vesatolimod es 100X menor que la del compuesto de purin-8-ona correspondiente, según se midió mediante inducción de IFN- $\alpha$  (Roethle *et al.* 2013).



Vesatolimod

35 Otros agonistas de TLR7 sintéticos están basados en una estructura tipo purina, frecuentemente de acuerdo con la fórmula (A):



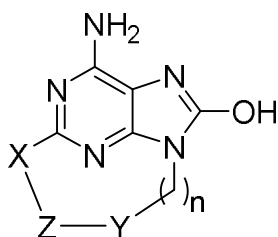
40 en donde R, R' y R'' son variables estructurales, en donde R'' contiene generalmente un anillo aromático o

heteroaromático sustituido o no sustituido.

Las divulgaciones de moléculas bioactivas que tienen una estructura tipo purina y sus usos para tratar afecciones tales como fibrosis, trastornos inflamatorios, cáncer o infecciones patógenas incluyen: Akinbobuyi *et al.* 2015b y 2016; Barberis *et al.* 2012; Carson *et al.* 2014; Ding *et al.* 2016, 2017a y 2017b; Graupe *et al.* 2015; Hashimoto *et al.* 2009; Holldack *et al.* 2012; Isobe *et al.* 2009a y 2012; Jin *et al.* 2017a y 2017b; Peterson 2014; Pryde 2010 y Seifert 2015.

El grupo R" puede ser piridilo: Bonfanti *et al.* 2015a y 2015b; Halcomb *et al.* 2015; Hirota *et al.* 2000; Isobe *et al.* 2000, 2002, 2004, 2006, 2009a, 2011 y 2012; Kasibhatla *et al.* 2007; Koga-Yamakawa *et al.* 2013; Musmuca *et al.* 2009; Nakamura 2012; Ogita *et al.* 2007 y Yu *et al.* 2013. Nakamura *et al.* (Bioorg Med Chem Lett 2013; 23 (3): 669-672) describe una serie de agonistas de TLR7 con R" que contiene un piridilo.

Bonfanti *et al.* 2015b divulga moduladores de TLR7 en donde los dos anillos de un resto purina están atravesados por un macrociclo:



Un agonista de TLR7 se puede conjugar con una molécula asociada, que puede ser, por ejemplo, un fosfolípido, un poli(etilenglicol) ("PEG") u otro TLR (comúnmente TLR2). Las descripciones de ejemplo incluyen: Carson *et al.* 2013, 2015 y 2016, Chan *et al.* 2009 y 2011, Lioux *et al.* 2016, Maj *et al.* 2015, Ban *et al.* 2017; Vernejoul *et al.* 2014 y Zurawski *et al.* 2012. La conjugación con un anticuerpo se puede describir en: Akinbobuyi *et al.* 2013 y 2015a y Gadd *et al.* 2015. Un sitio de conjugación frecuente es en el grupo R" de la fórmula (A).

También se describieron agonistas de TLR7 basados en una estructura 5H-pirroló[3,2-d]pirimidina. Véanse Cortez *et al.* 2017a y 2017b, McGowan *et al.* 2017 y Li *et al.* 2018.

Jensen *et al.* 2015 divulga el uso de vehículos lipídicos catiónicos para la administración de agonistas de TLR7.

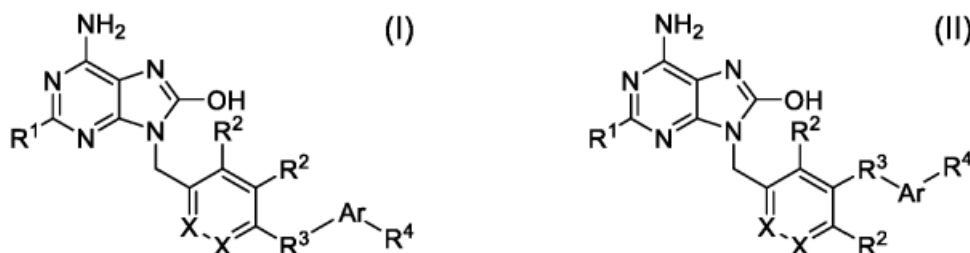
Algunos agonistas de TLR7, que incluyen resiquimod son agonistas duales de TLR7/TLR8. Véanse, por ejemplo, Beesu *et al.* 2017; Lioux *et al.* 2016 y Vernejoul *et al.* 2014.

También se han divulgado agonistas de TLR7 basados en una estructura 5H-pirroló[3,2-d]pirimidina. Véanse Cortez *et al.* 2017a y 2017b, McGowan *et al.* 2017 y Li *et al.* 2018.

Las referencias completas de los documentos citados en el presente documento por primer autor o inventor y año se enumeran al final de la presente descripción.

## Breve resumen de la invención

En un aspecto, esta memoria descriptiva proporciona un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (I) o (II)



en donde

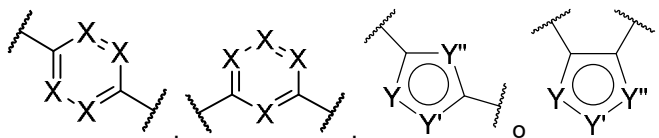
R<sup>1</sup> es (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)O, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>O, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)C(=O)O, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)NH, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>NH o (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)C(=O)NH;

X es, independientemente en cada aparición, CR<sup>2</sup> o N;

R<sup>2</sup> es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo, O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), CN o NO<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> es O, S, NH o N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

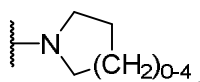
Ar es



en donde uno de Y, Y' e Y'' se selecciona de -O-, -S-, -NH- y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)- y los otros dos de Y, Y' e Y'' se seleccionan de =N- y =CR<sup>2</sup>-;

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo, O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), CN, NO<sub>2</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>R<sup>5</sup>, en donde el subíndice x es 1, 2, 3 o 4 y

R<sup>5</sup> es halo, OH, CN, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, NH(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), NH(bicicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), NH(espirocicloalquilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(arilo), N((CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(arilo))<sub>2</sub>, un resto amina cíclica que tiene la estructura



un resto aromático o heteroaromático de 6 miembros o un resto heteroaromático de 5 miembros;

en donde

un resto alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, espirocicloalquilo, amina cíclica, aromática o heteroaromática de 6 miembros o heteroaromática de 5 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, halo, CN, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), C(=O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), NH<sub>2</sub>, NH(Me), N(Me)<sub>2</sub>, NH(Et), N(Et)<sub>2</sub> y N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y

un resto cicloalquilo, bicicloalquilo, espirocicloalquilo o amina cíclica puede tener un grupo CH<sub>2</sub> reemplazado por O, S, NH, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o N(Boc).

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y (II) tienen actividad como agonistas de TLR7 y, consecuentemente, algunos de ellos se pueden conjugar para la administración dirigida a un tejido u órgano diana de acción prevista.

#### Breve descripción de las figuras

**Las Figuras 1, 2, 3 y 7** muestran esquemas de reacción para preparar compuestos de esta descripción.

**Las Figuras 4 y 5** muestran esquemas de reacción para la unión de enlazadores a compuestos de esta descripción, que los vuelven adecuados para la conjugación.

**La Figura 6** es un gráfico representativo que muestra la actividad agonista de TLR7 de un compuesto de la presente invención.

#### Descripción detallada de la invención

##### DEFINICIONES

“Anticuerpo” significa anticuerpos completos y cualquier fragmento de fijación al antígeno (es decir, “porción de fijación al antígeno”) o variantes monocatenarias de estos. Un anticuerpo completo es una proteína que comprende al menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas livianas (L) interconectadas por puentes disulfuro. Cada cadena pesada comprende una región variable de la cadena pesada (V<sub>H</sub>) y una región constante de la cadena pesada que comprende tres dominios, C<sub>H1</sub>, C<sub>H2</sub> y C<sub>H3</sub>. Cada cadena liviana comprende una región variable de la cadena liviana (V<sub>L</sub> o V<sub>k</sub>) y una región constante de la cadena liviana que comprende un dominio único, C<sub>L</sub>. Las regiones V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> también se pueden subdividir en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones marco (FR) más conservadas. Cada V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> comprende tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el terminal amino al terminal carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2,

CDR2, FR3, CDR3 y FR4. Las regiones variables contienen un dominio de fijación que interactúa con un antígeno. Las regiones constantes pueden mediar la fijación del anticuerpo con los factores o tejidos huésped, que incluyen varias células del sistema inmunitario (por ejemplo, células efectoras) y el primer componente (C1q) del sistema de complemento clásico. Se dice que un anticuerpo “se fija específicamente” a un antígeno X si el anticuerpo se fija al antígeno X con una  $K_D$  de  $5 \times 10^{-8}$  M o menos, con mayor preferencia,  $1 \times 10^{-8}$  M o menos, con mayor preferencia,  $6 \times 10^{-9}$  M o menos, con mayor preferencia,  $3 \times 10^{-9}$  M o menos, aun con mayor preferencia,  $2 \times 10^{-9}$  M o menos. El anticuerpo puede ser quimérico, humanizado o, preferentemente, humano. La región constante de la cadena pesada se puede modificar por ingeniería genética para afectar el tipo o el alcance de la glucosilación, para extender la semivida del anticuerpo, para mejorar o reducir las interacciones con las células efectoras o el sistema de complementos, o para modular otras propiedades. La modificación por ingeniería genética se puede lograr mediante reemplazo, adición o eliminación de uno o más aminoácidos o mediante el reemplazo de un dominio por otro dominio de otro tipo de inmunoglobulina, o una combinación de los anteriores.

“Fragmento de fijación al antígeno” y “porción de fijación al antígeno” de un anticuerpo (o simplemente “porción de anticuerpo” o “fragmento de anticuerpo”) significan uno o más fragmentos que retienen la capacidad de fijarse específicamente a un antígeno. Se demostró que la función de fijación al antígeno de un anticuerpo se puede realizar mediante fragmentos de un anticuerpo de longitud completa, tal como (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios  $V_L$ ,  $V_H$ ,  $C_L$  y  $C_{H1}$ ; (ii) un fragmento  $F(ab')_2$ , un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab ligados por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento  $Fab'$ , que es esencialmente un Fab con parte de la región bisagra (véase, por ejemplo, Abbas *et al.*, Cellular and Molecular Immunology, 6.<sup>a</sup> ed., Saunders Elsevier 2007); (iv) un fragmento Fd que consiste en los dominios  $V_H$  y  $C_{H1}$ ; (v) un fragmento Fv que consiste en los dominios  $V_L$  y  $V_H$  de un solo brazo de un anticuerpo, (vi) un fragmento dAb (Ward *et al.*, (1989) Nature 341:544-546), que consiste en un dominio  $V_H$ ; (vii) una región determinante de la complementariedad (CDR) aislada y (viii) un nanocuerpo, una región variable de la cadena pesada que contiene un solo dominio variable y dos dominios constantes. Los fragmentos de fijación al antígeno preferidos son los fragmentos Fab,  $F(ab')_2$ ,  $Fab'$ , Fv y Fd. Además, si bien los dos dominios del fragmento Fv,  $V_L$  y  $V_H$ , son codificados por genes separados, se pueden unir, usando métodos recombinantes, mediante un enlazador sintético que permite obtenerlos como una cadena proteica simple en donde las regiones  $V_L$  y  $V_H$  se aparean para formar moléculas monovalentes (conocidas como cadena simple Fv o scFv); véase, por ejemplo, Bird *et al.* (1988) Science 242:423-426 y Huston *et al.* (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 85:5879-5883). La expresión “porción de fijación al antígeno” de un anticuerpo también abarca los anticuerpos monocatenarios.

A menos que se indique lo contrario, por ejemplo, con referencia a la numeración lineal en un listado de SEQ ID NO: las referencias a la numeración de las posiciones de aminoácidos en una región variable de las cadenas pesada o liviana ( $V_H$  o  $V_L$ ) del anticuerpo son de acuerdo con el sistema Kabat (Kabat *et al.*, “Sequences of proteins of immunological interest, 5.<sup>a</sup> ed., Pub. N.º 91-3242, U.S. Dept. Health & Human Services, NIH, Bethesda, Md., 1991, en adelante “Kabat”) y las referencias a la numeración de las posiciones de aminoácidos en una región constante de las cadenas pesada y liviana ( $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$ ,  $C_{H3}$  o  $C_L$ ) del anticuerpo son de acuerdo con el índice EU como se indica en Kabat. Véase Lazar *et al.*, US 2008/0248028 A1, cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia, para ejemplos de dicho uso. Además, el Sistema de información ImMunoGeneTics (IMGT) proporciona en su sitio web un cuadro titulado “Cuadro científico IMGT: Relación entre numeraciones C” que muestra la relación entre su sistema de numeración, la numeración EU y la numeración Kabat para la región constante de la cadena pesada.

Un “anticuerpo aislado” significa un anticuerpo que está sustancialmente libre de otros anticuerpos que tienen diferentes especificidades antigénicas (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se fija específicamente al antígeno X está sustancialmente libre de anticuerpos que se fijan específicamente a antígenos que no son el antígeno X). Sin embargo, un anticuerpo aislado que se fija específicamente al antígeno X puede tener reactividad cruzada con otros antígenos, tal como las moléculas del antígeno X de otras especies. En ciertos ejemplos, un anticuerpo aislado se fija específicamente al antígeno X humano y no tiene reactividad cruzada con otros antígenos X (no humanos). Además, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otros productos químicos y/o materiales celulares.

Las expresiones “anticuerpo monoclonal” o “composición de anticuerpos monoclonales” se refieren a una preparación de moléculas de anticuerpos de una composición de moléculas simples, que exhibe una afinidad y especificidad de fijación simple para un epítipo particular.

La expresión “anticuerpo humano” significa un anticuerpo que tiene regiones variables en donde tanto las regiones marco como las regiones CDR (y la región constante, si está presente) derivan de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Los anticuerpos humanos pueden incluir modificaciones tardías, que incluyen modificaciones naturales o sintéticas. Los anticuerpos humanos pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas mediante mutagénesis aleatoria o específica de sitio in vitro o mutación somática in vivo). Sin embargo, la expresión “anticuerpo humano” no incluye anticuerpos en los cuales las secuencias CDR que derivan de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como un ratón, se injertaron en secuencias de marco humanas.

La expresión "anticuerpo monoclonal humano" significa un anticuerpo que muestra especificidad de fijación simple, que tiene regiones variables en donde tanto las regiones marco como las regiones CDR derivan de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Los anticuerpos monoclonales humanos se pueden producir mediante un hibridoma que incluye un linfocito B obtenido de un animal no humano transgénico, por ejemplo, un ratón transgénico, que tiene un genoma que comprende un transgén de la cadena pesada humana y un transgén de la cadena liviana condensado a una célula immortalizada.

El término "alifática" significa un resto hidrocarburo no aromático, saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene la cantidad de átomos de carbono especificada (por ejemplo, como en "alifática C<sub>3</sub>", "alifática C<sub>1-5</sub>", "alifática C<sub>1-C5</sub>" o "alifática C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>"; las últimas tres frases son sinónimos de un resto alifático que tiene de 1 a 5 átomos de carbono) o, cuando la cantidad de átomos de carbono no se indica explícitamente, de 1 a 4 átomos de carbono (2 a 4 carbonos en el caso de porciones alifáticas insaturadas). Un conocimiento similar se aplica a la cantidad de carbonos en otros tipos, como en alqueno C<sub>2-4</sub>, cicloalifático C<sub>4-C7</sub>, etc. De manera similar, un término como "(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>" debe entenderse como una forma breve de decir que el subíndice es 1, 2 o 3, de modo que ese término representa CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

El término "alquilo" significa un resto alifático saturado y se aplica la misma convención para la designación de la cantidad de átomos de carbono. A modo ilustrativo, las porciones alquilo C<sub>1-C4</sub> incluyen, entre otras, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, t-butilo, 1-butilo, 2-butilo y similares. El término "alquilenilo" significa una contraparte divalente de un grupo alquilo, tal como CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

El término "alquenilo" significa un resto alifático que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono, con la misma convención para designar la cantidad de átomos de carbono. A modo ilustrativo, las porciones alquenilo C<sub>2-C4</sub> incluyen, entre otras, etenilo (vinilo), 2-propenilo (alilo o prop-2-enilo), cis-1-propenilo, trans-1-propenilo, E- (o Z-) 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo (but-1,3-dienilo) y similares.

El término "alquinilo" significa un resto alifático que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono, con la misma convención para designar la cantidad de átomos de carbono. A modo ilustrativo, los grupos alquinilo C<sub>2-C4</sub> incluyen etinilo (acetilenilo), propargilo (prop-2-inilo), 1-propinilo, but-2-inilo y similares.

El término "cicloalifático" significa un resto de hidrocarburo no aromático saturado o insaturado que tiene de 1 a 3 anillos, en donde cada anillo tiene de 3 a 8 (preferentemente, de 3 a 6) átomos de carbono. El término "cicloalquilo" significa un resto cicloalifático en donde cada anillo está saturado. El término "cicloalquenilo" significa un resto cicloalifático en donde al menos un anillo tiene al menos un enlace doble carbono-carbono. El término "cicloalquinilo" significa un resto cicloalifático en donde al menos un anillo tiene al menos un enlace triple carbono-carbono. A modo ilustrativo, las porciones cicloalifáticas incluyen, entre otras, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo y adamantilo. Las porciones cicloalifáticas preferidas son cicloalquilo, en especial, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término "cicloalquilenilo" significa una contraparte divalente de un grupo cicloalquilo.

El término "heterocicloalifática" significa un resto cicloalifático en donde, en al menos un anillo de esta, se reemplazaron hasta 3 (preferentemente de 1 a 2) carbonos por un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O o S, en donde N y S se pueden oxidar opcionalmente y N se puede cuaternizar opcionalmente. Las porciones cicloalifáticas preferidas consisten en un anillo, con un tamaño de 5 a 6 miembros. De modo similar, los términos "heterocicloalquilo", "heterocicloalquenilo" y "heterocicloalquinilo" significan un resto cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo, respectivamente, en donde se modificó al menos un anillo de aquella. Las porciones heterocicloalifáticas de ejemplo incluyen aziridinilo, azetidínilo, 1,3-dioxanilo, oxetanilo, tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopianilo, tetrahidrotiopianilsulfona, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, tiomorfolinilsulfona, 1,3-dioxolanilo, tetrahidro-1,1-dioxotienilo, 1,4-dioxanilo, tietanilo y similares. El término "heterocicloalquilenilo" significa una contraparte divalente de un grupo heterocicloalquilo.

Los términos "alcoxi", "ariloxi", "alquiltio" y "ariltio" significan -O(alquilo), -O(arilo), -S(alquilo) y -S(arilo), respectivamente. Los ejemplos son metoxi, fenoxi, metiltio y feniltio, respectivamente.

Los términos "halógeno" o "halo" significan flúor, cloro, bromo o yodo, a menos que se indique un significado más restrictivo.+

El término "arilo" significa un resto de hidrocarburos que tiene un sistema de anillos mono-, bi- o tricíclicos (preferentemente, monocíclicos), en donde cada anillo tiene de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un anillo es aromático. Los anillos del sistema de anillos se pueden condensar (como en naftilo) o unir entre sí (como en bifenilo) entre sí y se pueden condensar o unir a anillos no aromáticos (como en indanilo o ciclohexilfenilo). A modo ilustrativo, las porciones arilo incluyen, entre otras, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antracenilo y acenafilo. El término "arileno" significa una contraparte divalente de un grupo arilo, por ejemplo 1,2-fenileno, 1,3-fenileno o 1,4-fenileno.

El término "heteroarilo" significa un resto que tiene un sistema de anillos mono-, bi- o tricíclicos (preferentemente,

monocíclico de 5 a 7 miembros), en donde cada anillo tiene de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un anillo es un anillo aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S, en donde N y S se pueden oxidar opcionalmente y N se puede cuaternizar opcionalmente. El al menos un anillo aromático que contiene un heteroátomo se puede condensar a otros tipos de anillos (como en benzofuranilo o tetrahidroisoquinolilo) o unir directamente a otros tipos de anillos (como en fenilpiridilo o 2-ciclopentilpiridilo). A modo ilustrativo, las porciones heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tiofenilo (tienilo), imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, N-oxopiridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiofenilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, fenotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, dibenzotiofenilo, acridinilo y similares. El término "heteroarileno" significa una contraparte divalente de un grupo heteroarilo.

Cuando se indica que un resto se puede sustituir, por ejemplo, usando las frases "sustituido o no sustituido" u "opcionalmente sustituido" como en "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> sustituido o no sustituido" o "heteroarilo opcionalmente sustituido", esa porción puede tener uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, con preferencia, de uno a cinco en número, con mayor preferencia, de 1 a 2 en número. Un experto habitual en la técnica puede seleccionar sustituyentes y patrones de sustitución, teniendo en cuenta el resto a la que se une el sustituyente, para obtener compuestos químicamente estables y que se puedan sintetizar mediante técnicas conocidas en el estado de la técnica y mediante los métodos indicados en el presente documento. Cuando un resto se identifica como "no sustituido o sustituido" u "opcionalmente sustituido", en una modalidad preferida el resto es no sustituido.

Los términos "arilalquilo", "(heterocicloalifático)alquilo", "arilalquenilo", "arilalquinilo", "biarilalquilo" y similares significan un resto alquilo, alquenilo o alquinilo, según el caso, sustituida con un resto arilo, heterocicloalifático, biarilo, etc., según el caso, con la valencia abierta (no satisfecha) en el resto alquilo, alquenilo o alquinilo, por ejemplo, como en bencilo, fenetilo, N-imidazoiletilo, N-morfolinoetilo y similares. Por el contrario, los términos "alquilarilo", "alquenilcicloalquilo" y similares significan un resto arilo, cicloalquilo, etc., según el caso, sustituida con un resto alquilo, alquenilo, etc., según el caso, por ejemplo, como en metilfenilo (tolilo) o alilciclohexilo. Los términos "hidroxialquilo", "haloalquilo", "alquilarilo", "cianoarilo" y similares significan un resto alquilo, arilo, etc., según el caso, sustituida con uno o más de los sustituyentes identificados (hidroxilo, halo, etc., según el caso).

Por ejemplo, los sustituyentes permitidos incluyen, entre otros, alquilo (en especial, metilo o etilo), alquenilo (en especial, alilo), alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalifáticos, heterocicloalifáticos, halo (en especial, fluoro), haloalquilo (en especial, trifluorometilo), hidroxilo, hidroxialquilo (en especial, hidroxietilo), ciano, nitro, alcoxi, -O(hidroxialquilo), -O(haloalquilo) (en especial, -OCF<sub>3</sub>), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), alquiltio, ariltio, =O, =NH, =N(alquilo), =NOH, =NO(alquilo), -C(=O)(alquilo), -C(=O)H, -CO<sub>2</sub>H, -C(=O)NHOH, -C(=O)O(alquilo), -C(=O)O(hidroxialquilo), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -OC(=O)(alquilo), -OC(=O)(hidroxialquilo), -OC(=O)O(alquilo), -OC(=O)O(hidroxialquilo), -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NH(alquilo), -OC(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, azido, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -NH(arilo), -NH(hidroxialquilo), -NHC(=O)(alquilo), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(alquilo), -NHC(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>(alquilo), -SH, -S(alquilo), -S(arilo), -S(cicloalquilo), -S(=O)alquilo, -SO<sub>2</sub>(alquilo), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo), -SO<sub>2</sub>N(alquilo)<sub>2</sub> y similares.

Cuando el resto que es sustituido es un resto alifático, los sustituyentes preferidos son arilo, heteroarilo, cicloalifáticos, heterocicloalifáticos, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi, -O(hidroxialquilo), -O(haloalquilo), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), alquiltio, ariltio, =O, =NH, =N(alquilo), =NOH, =NO(alquilo), -CO<sub>2</sub>H, -C(=O)NHOH, -C(=O)O(alquilo), -C(=O)O(hidroxialquilo), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -OC(=O)(alquilo), -OC(=O)(hidroxialquilo), -OC(=O)O(alquilo), -OC(=O)O(hidroxialquilo), -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NH(alquilo), -OC(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, azido, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -NH(arilo), -NH(hidroxialquilo), -NHC(=O)(alquilo), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(alquilo), -NHC(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>(alquilo), -SH, -S(alquilo), -S(arilo), -S(=O)alquilo, -S(cicloalquilo), -SO<sub>2</sub>(alquilo), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo) y -SO<sub>2</sub>N(alquilo)<sub>2</sub>. Los sustituyentes de mayor preferencia son halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi, -O(arilo), =O, =NOH, =NO(alquilo), -OC(=O)(alquilo), -OC(=O)O(alquilo), -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NH(alquilo), -OC(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, azido, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -NH(arilo), -NHC(=O)(alquilo), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(alquilo), -NHC(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>. En especial, se prefieren fenilo, ciano, halo, hidroxilo, nitro, alquioxo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, O(alquilen C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)OH y O(alquilen C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)halo.

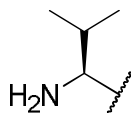
Cuando el resto que es sustituido es un resto cicloalifático, heterocicloalifático, arilo o heteroarilo, los sustituyentes preferidos son alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, nitro, alcoxi, -O(hidroxialquilo), -O(haloalquilo), -O(arilo), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), alquiltio, ariltio, -C(=O)(alquilo), -C(=O)H, -CO<sub>2</sub>H, -C(=O)NHOH, -C(=O)O(alquilo), -C(=O)O(hidroxialquilo), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -OC(=O)(alquilo), -OC(=O)(hidroxialquilo), -OC(=O)O(alquilo), -OC(=O)O(hidroxialquilo), -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NH(alquilo), -OC(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, azido, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -NH(arilo), -NH(hidroxialquilo), -NHC(=O)(alquilo), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(alquilo), -NHC(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>(alquilo), -SH, -S(alquilo), -S(arilo), -S(cicloalquilo), -S(=O)alquilo, -SO<sub>2</sub>(alquilo), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo) y -SO<sub>2</sub>N(alquilo)<sub>2</sub>. Los sustituyentes de mayor preferencia son alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, nitro, alcoxi, -O(hidroxialquilo), -C(=O)(alquilo), -C(=O)H, -CO<sub>2</sub>H, -C(=O)NHOH, -C(=O)O(alquilo), -C(=O)O(hidroxialquilo), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -OC(=O)(alquilo), -OC(=O)O(alquilo), -OC(=O)O(hidroxialquilo), -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NH(alquilo), -OC(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, azido, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -NH(arilo), -NHC(=O)(alquilo), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(alquilo), -NHC(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>(alquilo), -SH, -S(alquilo), -S(arilo), -S(cicloalquilo), -S(=O)alquilo, -SO<sub>2</sub>(alquilo), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo) y -SO<sub>2</sub>N(alquilo)<sub>2</sub>. Los sustituyentes de mayor preferencia son alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, nitro, alcoxi, -O(hidroxialquilo), -C(=O)(alquilo), -C(=O)H, -CO<sub>2</sub>H, -C(=O)NHOH, -C(=O)O(alquilo), -C(=O)O(hidroxialquilo), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -OC(=O)(alquilo), -OC(=O)O(alquilo), -OC(=O)O(hidroxialquilo), -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NH(alquilo), -OC(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, azido, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -NH(arilo), -NHC(=O)(alquilo), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(alquilo), -NHC(=O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>(alquilo), -SH, -S(alquilo), -S(arilo), -S(cicloalquilo), -S(=O)alquilo, -SO<sub>2</sub>(alquilo), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo) y -SO<sub>2</sub>N(alquilo)<sub>2</sub>.

(alquilo)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, -NH(arilo), -NHC(=O)(alquilo), -NHC(=O)H, -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(alquilo), -NHC(=O)N(alquilo)<sub>2</sub> y -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>. En especial, se prefieren alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, nitro, halo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

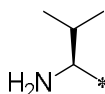
- 5 Cuando se indica un intervalo, como en "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>" o "de 5 a 10 %", el intervalo incluye los extremos del intervalo, como en C<sub>1</sub> y C<sub>5</sub> en el primer caso y 5 % y 10 % en el segundo caso.

A menos que se indiquen específicamente estereoisómeros particulares (por ejemplo, mediante un enlace en negrita o discontinuo en un estereocentro pertinente en una fórmula estructural, mediante la representación de un enlace doble que tiene una configuración E o Z en una fórmula estructural o mediante el uso de nomenclatura que designa la estereoquímica), todos los estereoisómeros están incluidos en el alcance de la invención, como compuestos puros y como sus mezclas. A menos que se indique lo contrario, la presente invención abarca los enantiómeros, diastereómeros e isómeros geométricos individuales y las combinaciones y mezclas de estos.

- 10
- 15 Los expertos en la técnica comprenderán que los compuestos pueden tener formas tautoméricas (por ejemplo, formas ceto y enol), formas de resonancia y formas zwitteriónicas que son equivalentes a las representadas en las fórmulas estructurales que se usan en el presente documento y que las fórmulas estructurales abarcan esas formas tautoméricas, de resonancia o zwitteriónicas.
- 20 La expresión "éster aceptable desde el punto de vista farmacéutico" significa un éster que se hidroliza *in vivo* (por ejemplo, en el cuerpo humano) para producir el compuesto de origen o una sal de este, o tiene *per se* actividad similar a la del compuesto de origen. Los ésteres adecuados incluyen ésteres de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, en especial, metilo, etilo o n-propilo.
- 25 La expresión "sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico" significa una sal de un compuesto adecuado para la formulación farmacéutica. Cuando un compuesto tiene uno o más grupos básicos, la sal puede ser una sal de adición de ácido, tal como sulfato, bromhidrato, tartrato, mesilato, maleato, citrato, fosfato, acetato, pamoato (embonato), yodhidrato, nitrato, clorhidrato, lactato, metilsulfato, fumarato, benzoato, succinato, mesilato, lactobionato, suberato, tosilato y similares. Cuando un compuesto tiene uno o más grupos ácidos, la sal puede ser una sal tal como una sal de calcio, sal de potasio, sal de magnesio, sal de meglumina, sal de amonio, sal de zinc, sal de piperazina, sal de trometamina, sal de litio, sal de colina, sal de dietilamina, sal de 4-fenilciclohexilamina, sal de benzatina, sal de sodio, sal de tetrametilamonio y similares. La presente invención también abarca solvatos y formas cristalinas polimórficas.
- 30
- 35 En las fórmulas de la presente descripción, una línea ondulada (~~~~~) que atraviesa un enlace o un asterisco (\*) en el extremo del enlace indica un sitio de unión covalente. Por ejemplo, una declaración de que R es

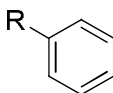


- 40 o que R es

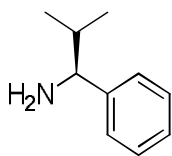


en la fórmula

- 45



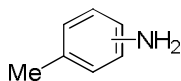
significa



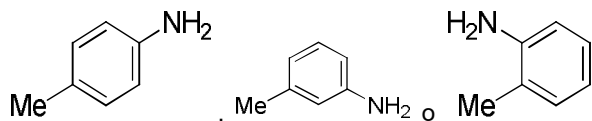
- 50

En las fórmulas de la presente descripción, un enlace que atraviesa un anillo aromático entre dos carbonos de este significa que el grupo unido al enlace puede estar ubicado en cualquiera de las posiciones del anillo aromático que

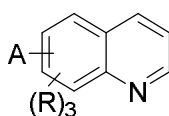
se volvieron disponibles mediante la eliminación del hidrógeno que está allí implícitamente. A modo ilustrativo, la fórmula



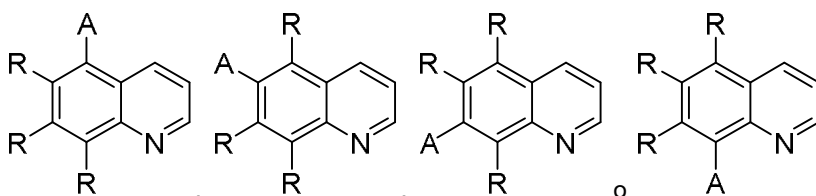
5 representa



10 En otra ilustración,

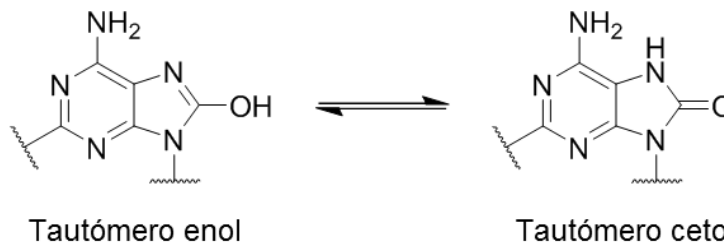


15 representa



En general, las estructuras tautoméricas se presentaron en el presente documento en la forma de enol, a los fines de consistencia y conveniencia.

20



Los expertos en la técnica comprenderán que también se podrían haber presentado en la forma ceto equivalente y que los dos tautómeros son equivalentes.

25

#### COMPUESTOS

$R^1$  en las Fórmulas (I) y (II) es, preferentemente, n-BuO, n-BuNH, EtO, MeO o MeOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O; con mayor preferencia, n-BuO o MeOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O y con máxima preferencia, n-BuO.

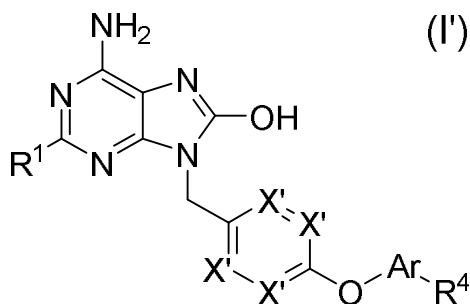
30

En las Fórmulas (I) y (II), cada  $R^2$ , preferentemente, es H.

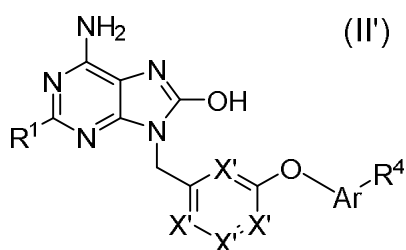
En las Fórmulas (I) y (II), preferentemente,  $R^3$  es O.

35

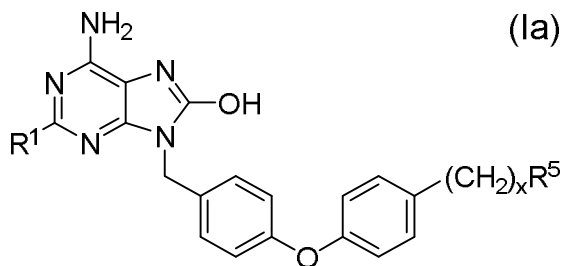
En una modalidad, un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) está representado por la fórmula (I'), en donde cada X' es independientemente CH o N y  $R^1$ , Ar y  $R^4$  son como se definieron anteriormente con respecto a las Fórmulas (I)/(II):



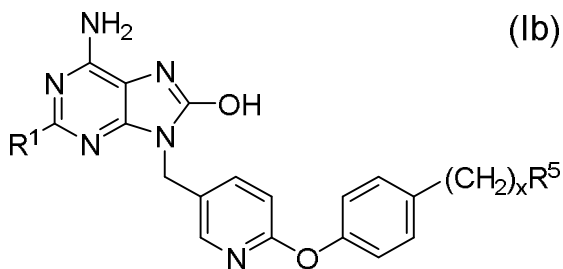
Un compuesto de referencia de acuerdo con la fórmula (II) está representado por la fórmula (II'), en donde cada X' es independientemente CH o N y R<sup>1</sup>, Ar y R<sup>4</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a las Fórmulas (I)/(II):



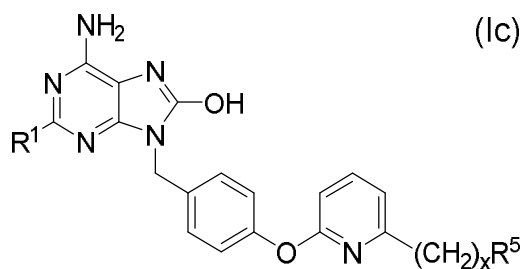
En una modalidad, un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) está representado por la fórmula (Ia), en donde x, R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a las Fórmulas (I)/(II):



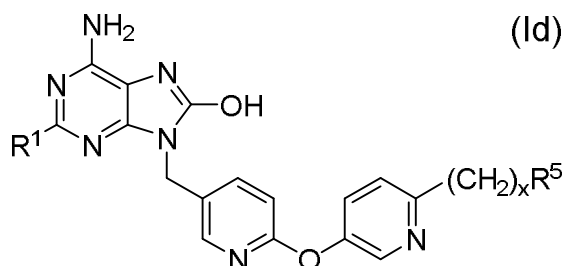
En una modalidad, un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) está representado por la fórmula (Ib), en donde x, R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a las Fórmulas (I)/(II):



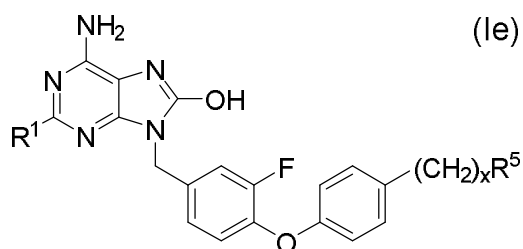
En una modalidad, un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) está representado por la fórmula (Ic), en donde x, R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a las Fórmulas (I)/(II):



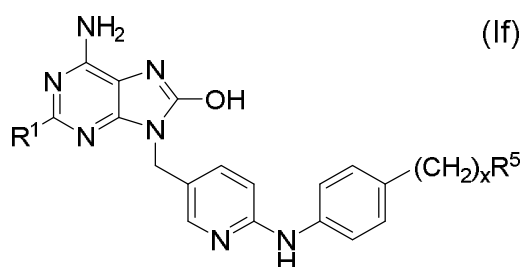
En una modalidad, un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) está representado por la fórmula (Id), en donde x, R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a las Fórmulas (I)/(II):



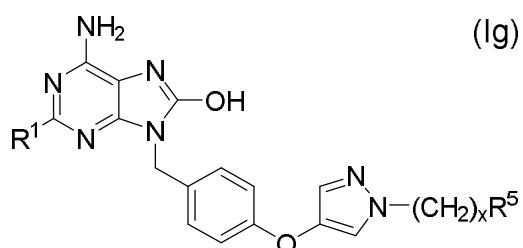
En una modalidad, un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) está representado por la fórmula (Ie), en donde x, R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a las Fórmulas (I)/(II):



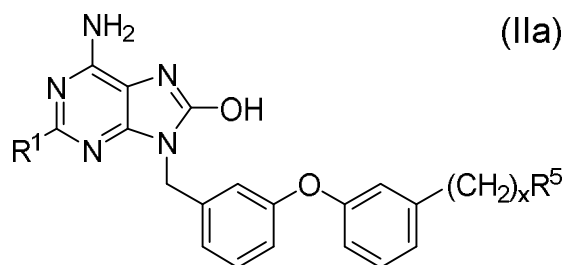
En una modalidad, un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) está representado por la fórmula (If), en donde x, R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a las Fórmulas (I)/(II):



En una modalidad, un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) está representado por la fórmula (Ig), en donde x, R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a las Fórmulas (I)/(II):

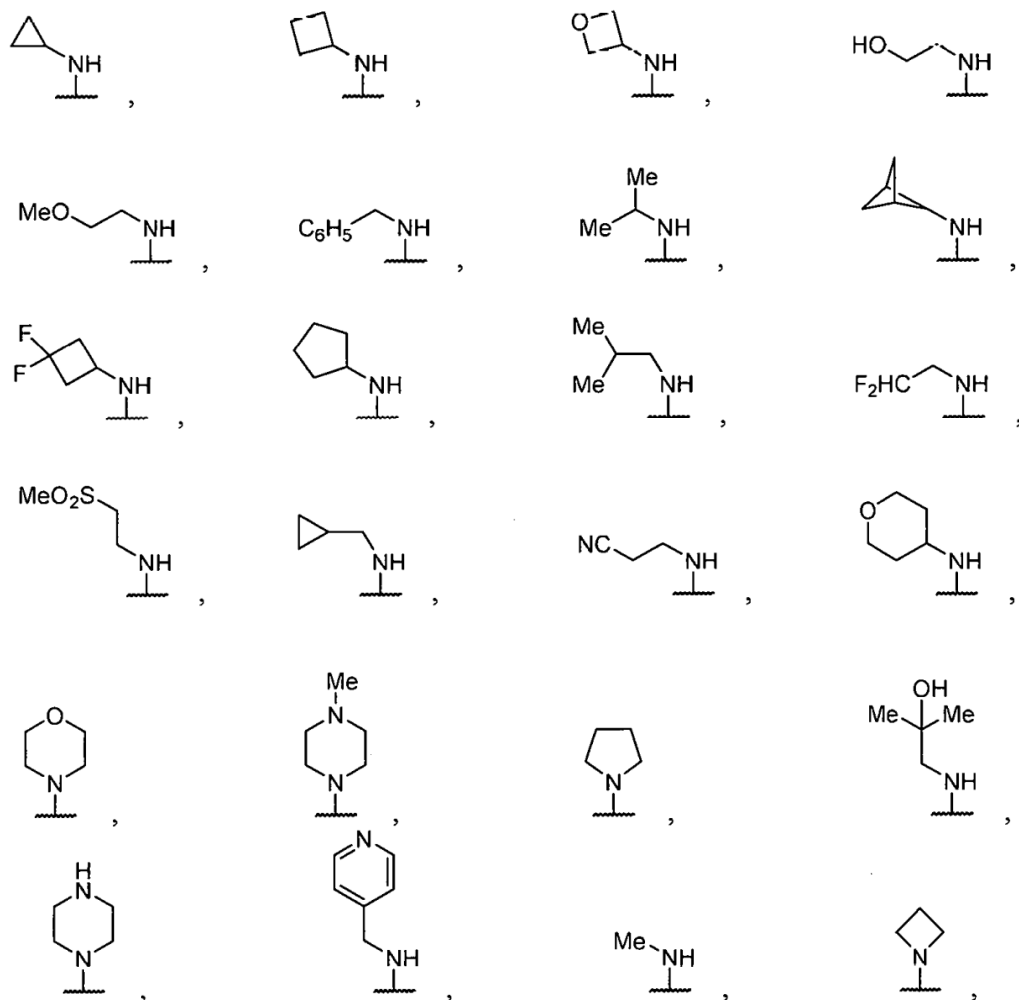


En una modalidad, un compuesto de acuerdo con la fórmula (II) está representado por la fórmula (IIa), en donde x, R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a las Fórmulas (I)/(II):

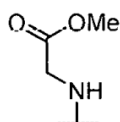


En las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) y (IIa), R<sup>1</sup> es, preferentemente, n-BuO y el subíndice x es 1.

5 En las Fórmulas (I), (I'), (II), (II'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) y (IIa) (en las primeras cuatro fórmulas en el caso donde R<sup>4</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>R<sup>5</sup> en donde x es, preferentemente, 1), R<sup>5</sup> es, preferentemente, OH, Cl,



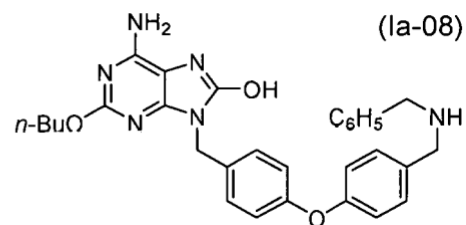
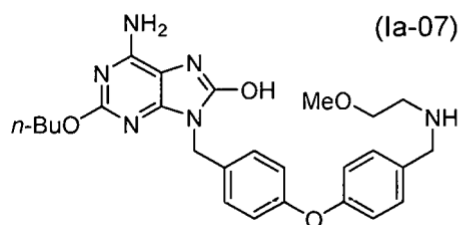
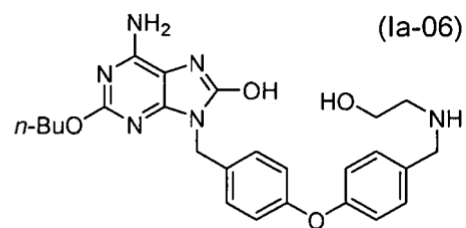
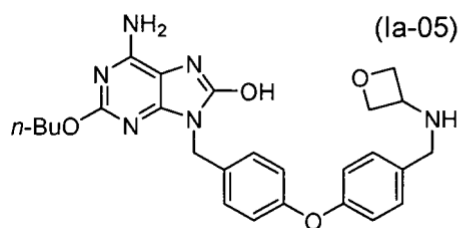
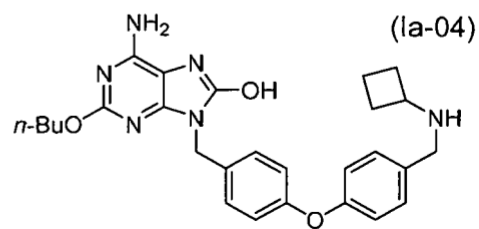
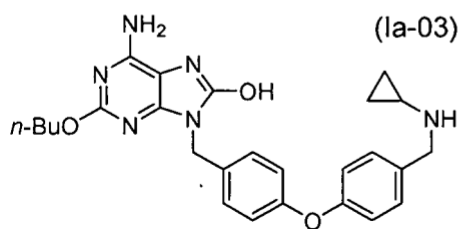
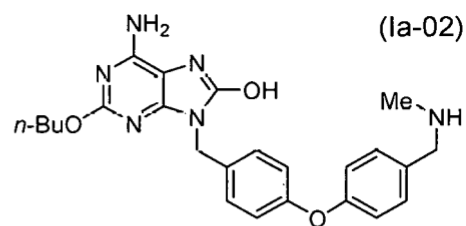
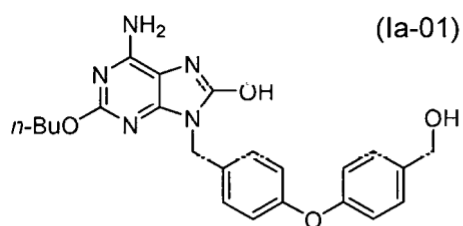
o



15 Preferentemente, en las Fórmulas (I) y (II), no más de dos X y con mayor preferencia, no más de una X, en cualquier anillo aromático indicado, es N.

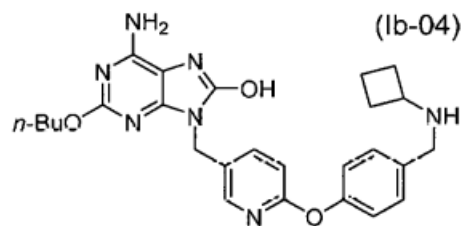
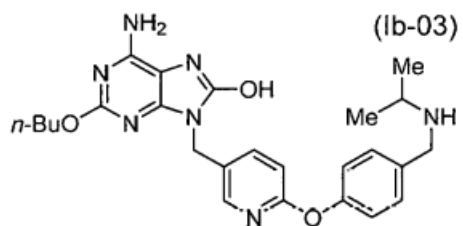
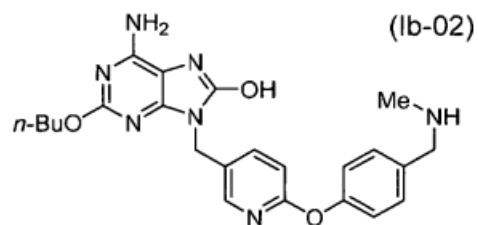
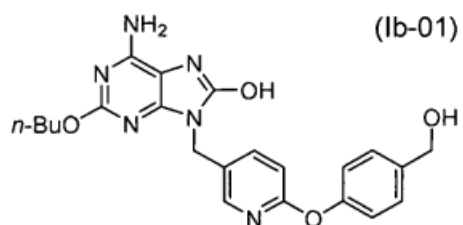
20 Preferentemente, en las Fórmulas (I'), (II'), (Ia), (Ib), (IIa) y (IId), no más de dos X y con mayor preferencia, no más de una X, en cualquier anillo aromático indicado, es N.

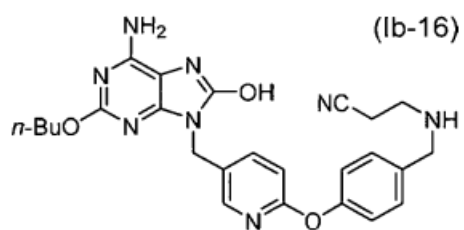
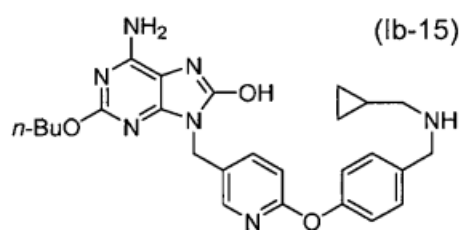
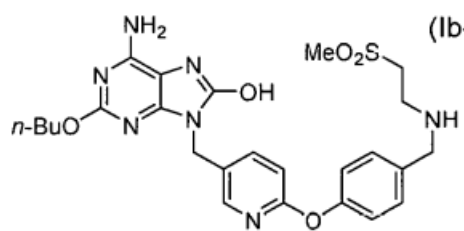
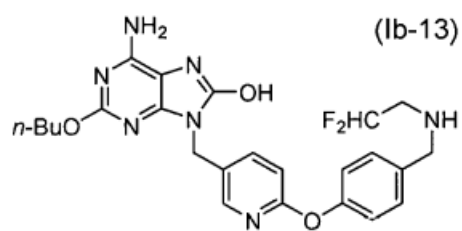
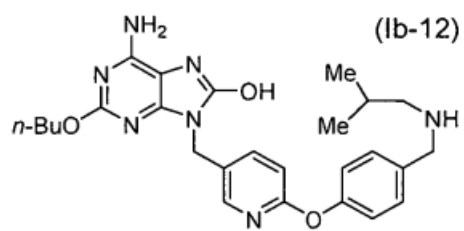
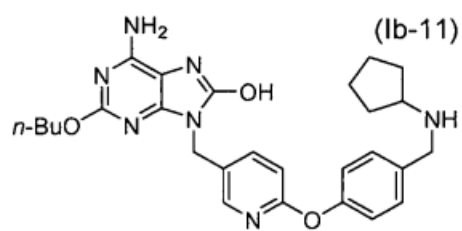
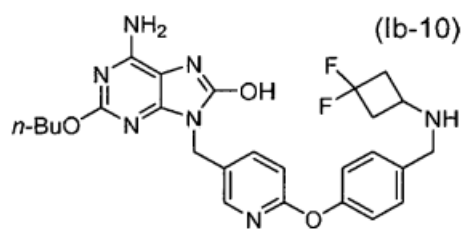
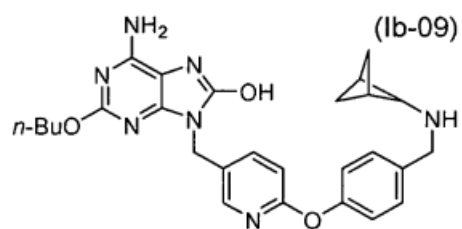
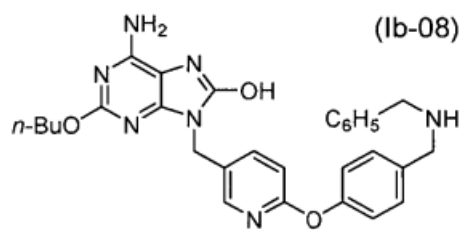
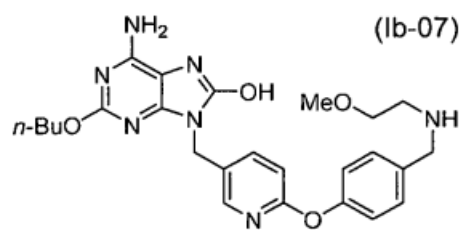
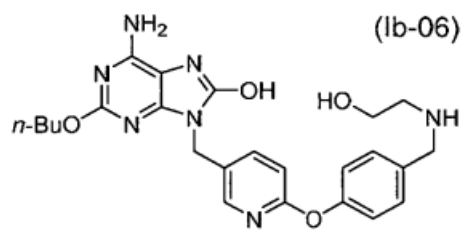
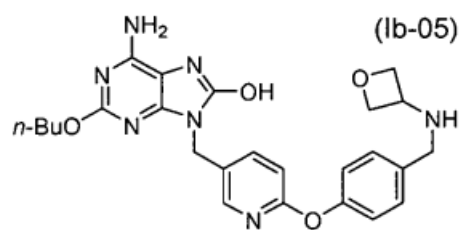
Los ejemplos de compuestos de acuerdo con la fórmula (Ia) incluyen:



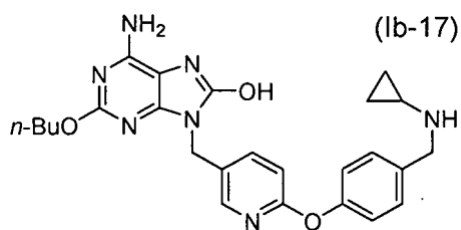
5

Los ejemplos de compuestos de acuerdo con la fórmula (Ib) incluyen:

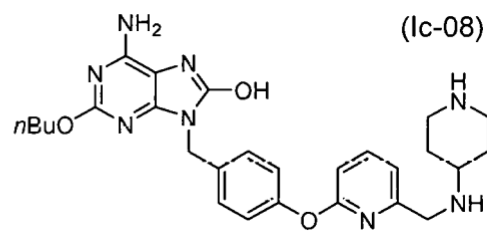
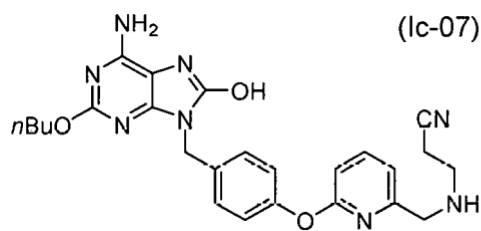
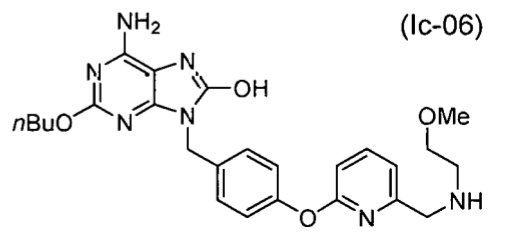
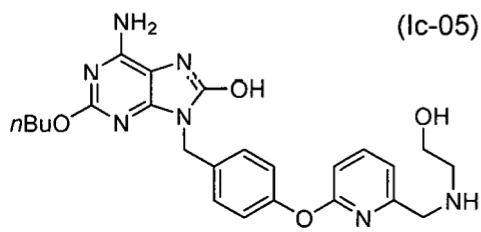
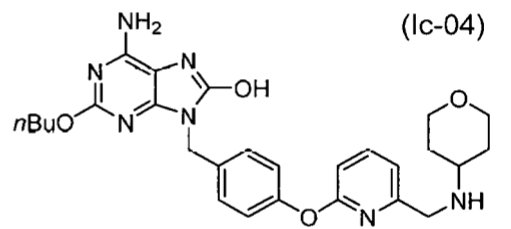
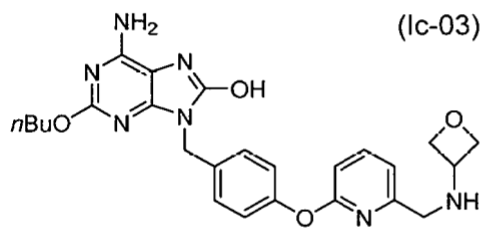
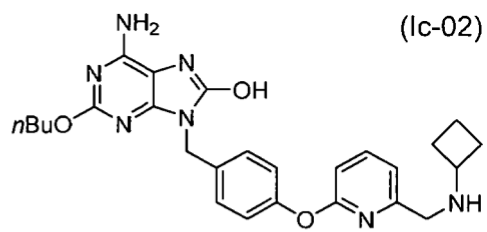
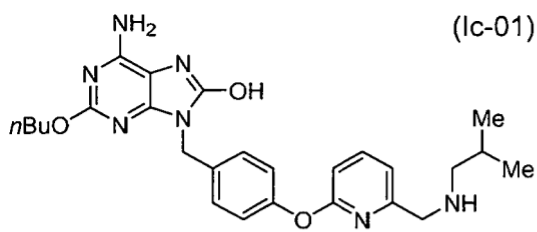




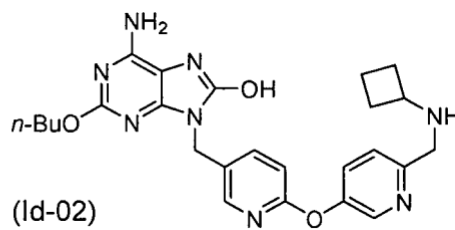
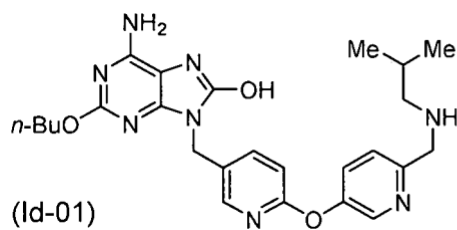
y

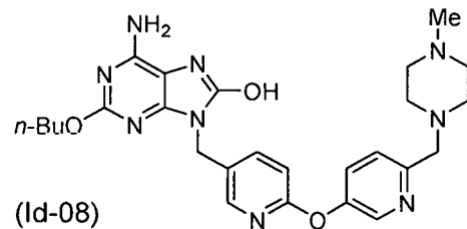
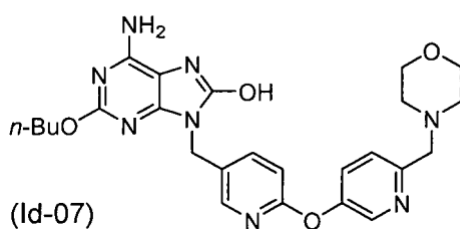
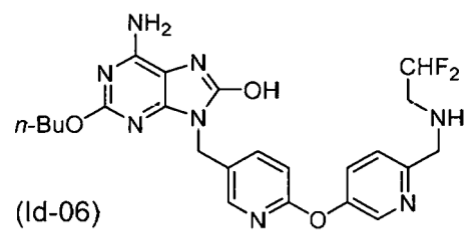
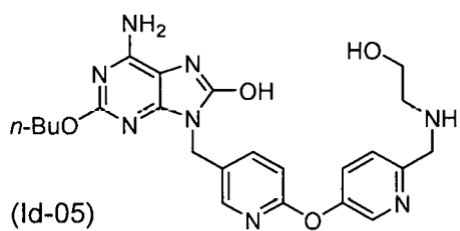
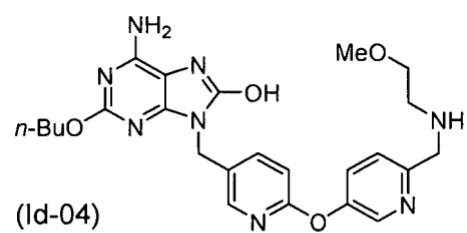
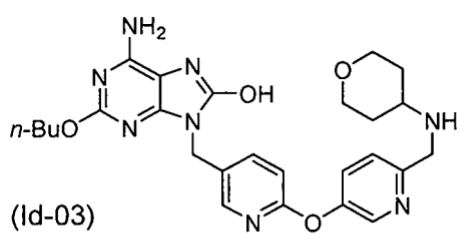


Los ejemplos de compuestos de acuerdo con la fórmula (Ic) incluyen:

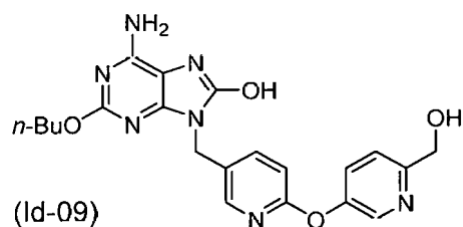


Los ejemplos de compuestos de acuerdo con la fórmula (Id) incluyen:



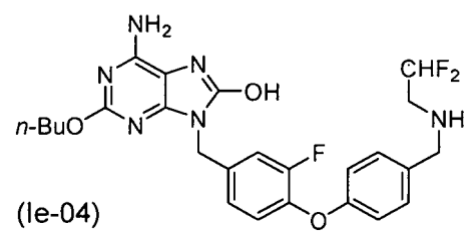
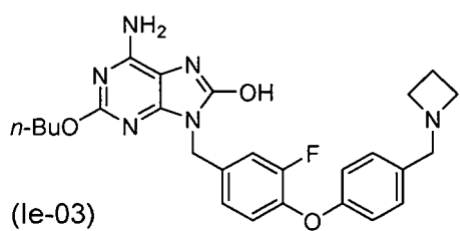
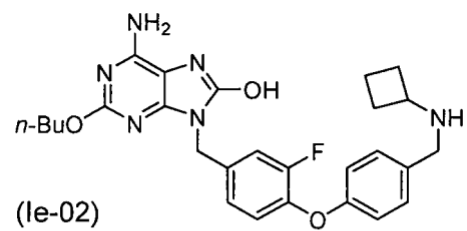
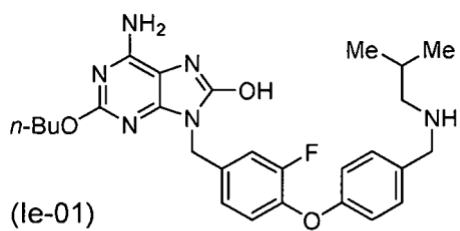


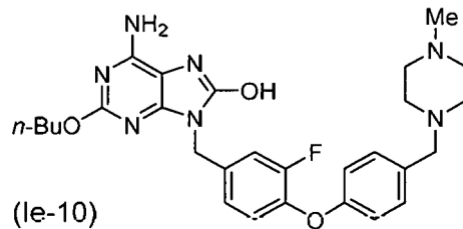
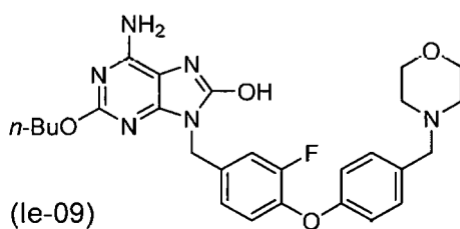
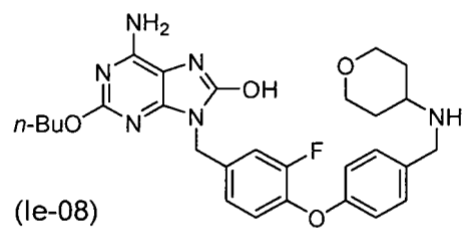
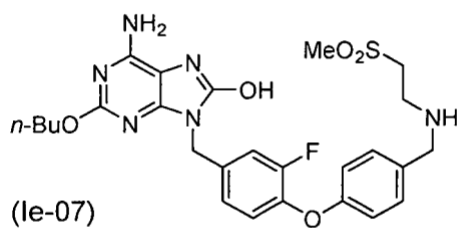
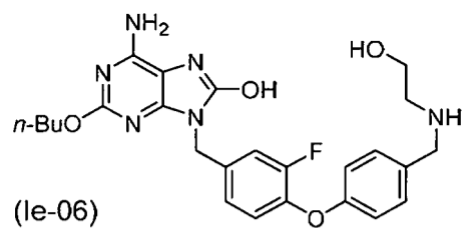
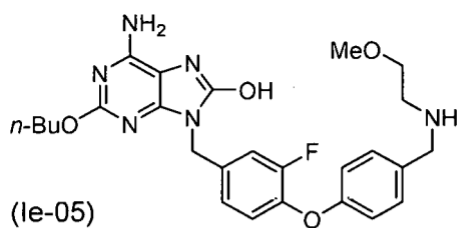
y



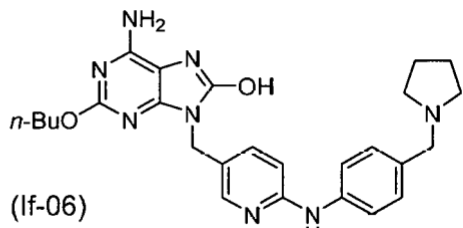
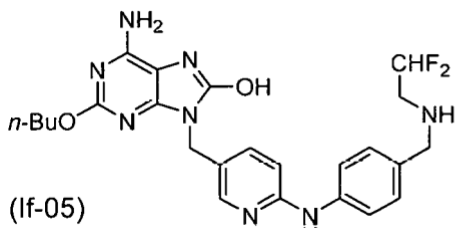
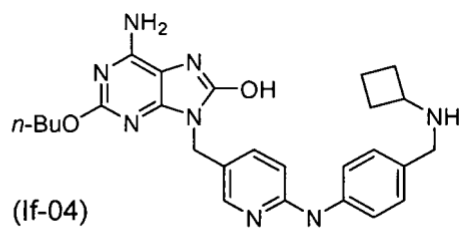
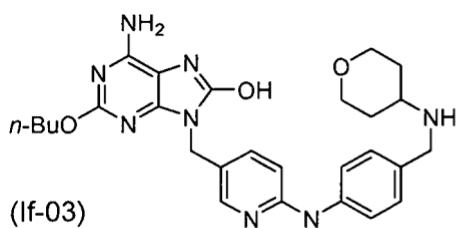
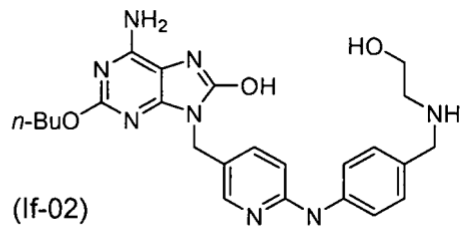
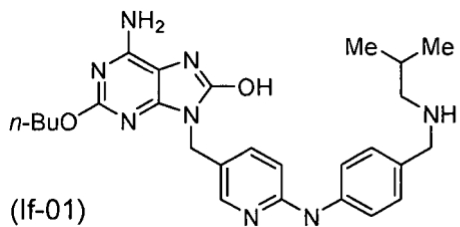
5

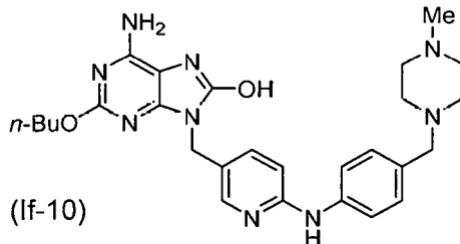
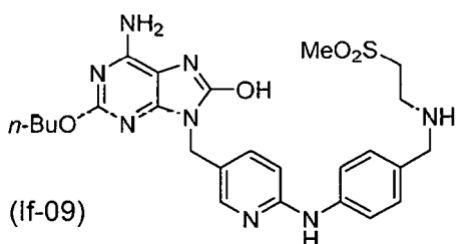
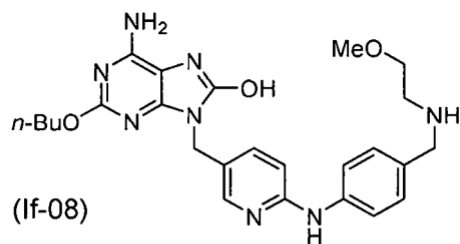
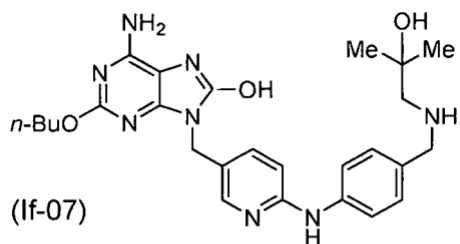
Los ejemplos de compuestos de acuerdo con la fórmula (Ie) incluyen:



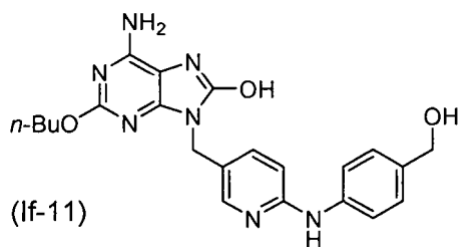


Los ejemplos de compuestos de acuerdo con la fórmula (If) incluyen:



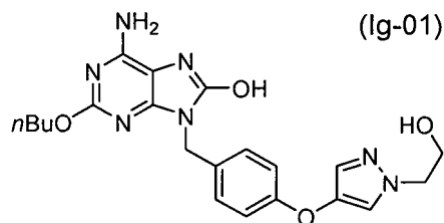


y



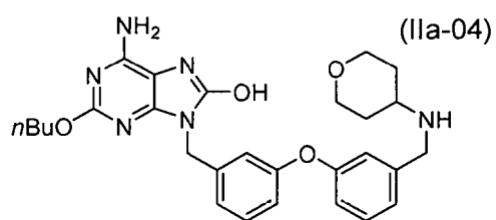
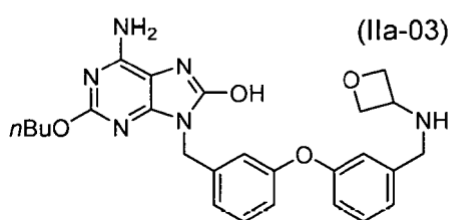
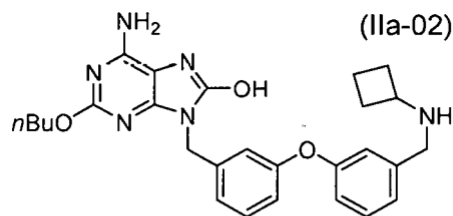
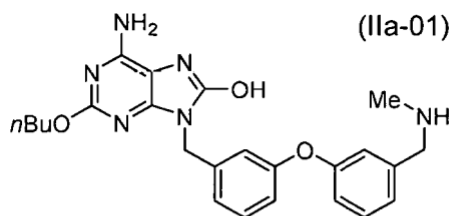
5

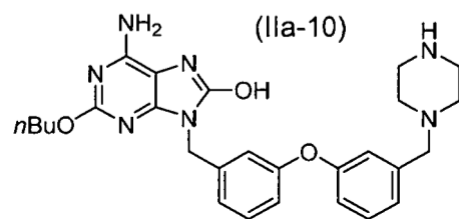
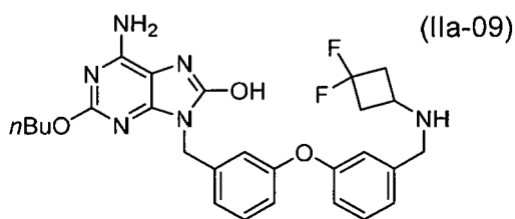
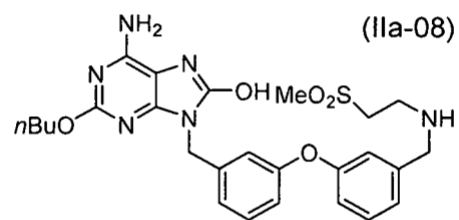
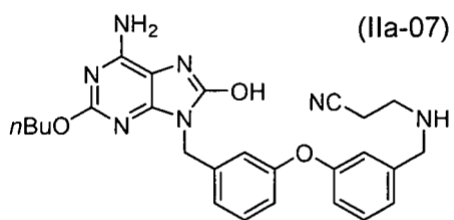
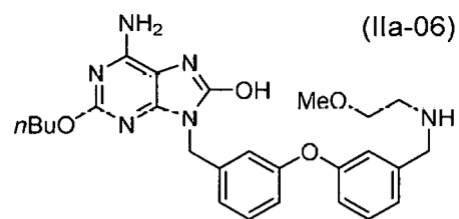
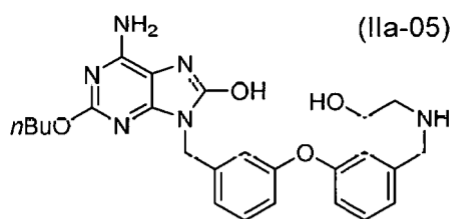
Un ejemplo de un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ig) es:



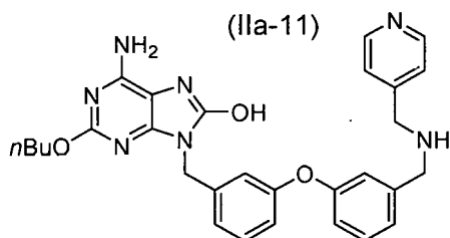
10

Los ejemplos de compuestos de acuerdo con la fórmula (IIa) incluyen:





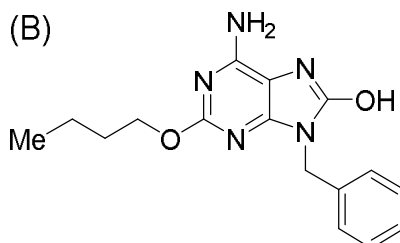
y



5

La Tabla A presenta datos de la actividad biológica de los compuestos divulgados en el presente documento. Un conjunto de datos se refiere a la actividad agonista de TLR7 usando el ensayo indicador de TLR7 HEK-Blue™, como se describe más adelante en el presente documento. Otro conjunto de datos se refiere a la inducción de la interleucina 6 (IL-6), una citocina que tiene una función importante en la vía de TLR7. Para fines comparativos, también se presentan las actividades de resiquimod, vesatolimod, gardiquimod y compuesto B (CAS Reg. N.º 226906-84-9).

10



15

| Tabla A – Actividad biológica |                                          |                                          |
|-------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| Compuesto                     | Agonismo de TLR7 (EC <sub>50</sub> , nM) | Inducción de IL6 (EC <sub>50</sub> , μM) |
| Resiquimod                    | 420                                      | —                                        |
| Vesatolimod                   | 1.200                                    | —                                        |
| Gardiquimod                   | 3.340                                    | —                                        |

(continuación)

| Tabla A – Actividad biológica |                                             |                                             |
|-------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Compuesto                     | Agonismo de TLR7<br>(EC <sub>50</sub> , nM) | Inducción de IL6<br>(EC <sub>50</sub> , µM) |
| Compuesto B                   | 474                                         | —                                           |
| Ia-01                         | 14                                          | 0,506                                       |
| Ia-02                         | 1,3                                         | —                                           |
| Ia-03                         | 2,1                                         | 0,0176                                      |
| Ia-04                         | 2,6                                         | 0,0104                                      |
| Ia-05                         | 1,7                                         | 0,0310                                      |
| Ia-06                         | 1,4                                         | 0,0173                                      |
| Ia-07                         | 1,3                                         | 0,00662                                     |
| Ia-08                         | 13                                          | 0,0243                                      |
| Ib-01                         | 12                                          | 0,104                                       |
| Ib-02                         | 1,2                                         | 0,0296                                      |
| Ib-03                         | 1,1                                         | 0,00750                                     |
| Ib-04                         | 0,91                                        | —                                           |
| Ib-05                         | 0,70                                        | 0,00957                                     |
| Ib-06                         | 0,91                                        | 0,0107                                      |
| Ib-07                         | 0,62                                        | 0,00581                                     |
| Ib-08                         | 5,3                                         | —                                           |
| Ib-09                         | 1,3                                         | 0,00591                                     |
| Ib-10                         | 1,3                                         | 0,0143                                      |
| Ib-11                         | 1,6                                         | 0,00814                                     |
| Ib-12                         | 0,54                                        | 0,00377                                     |
| Ib-13                         | 2,9                                         | 0,0309                                      |
| Ib-14                         | 1,8                                         | 0,0189                                      |
| Ib-15                         | 1,1                                         | 0,0647                                      |
| Ib-16                         | 0,35                                        | 0,0848                                      |
| Ib-17                         | 0,83                                        | 0,00511                                     |
| Ic-01                         | 2,40                                        | 0,0101                                      |
| Ic-02                         | 2,51                                        | 0,0161                                      |
| Ic-03                         | 4,27                                        | 0,0780                                      |
| Ic-04                         | 1,82                                        | 0,0207                                      |
| Ic-05                         | 0,871                                       | 0,0442                                      |
| Ic-06                         | 2,82                                        | 0,0280                                      |
| Ic-07                         | 3,57                                        | 0,133                                       |
| Ic-08                         | 8,02                                        | 0,232                                       |
| Id-01                         | 2,22                                        | 0,028                                       |
| Id-02                         | 2,07                                        | 0,025                                       |
| Id-03                         | 1,12                                        | 0,014                                       |
| Id-04                         | 0,96                                        | 0,013                                       |
| Id-05                         | 1,6                                         | 0,012                                       |
| Id-06                         | 1,8                                         | 0,10                                        |
| Id-07                         | 0,89                                        | 0,015                                       |
| Id-08                         | 1,77                                        | 0,021                                       |
| Ie-01                         | 0,45                                        | 0,026                                       |
| Ie-02                         | 1,38                                        | 0,019                                       |
| Ie-03                         | 1,12                                        | 0,019                                       |
| Ie-04                         | 1,8                                         | 0,46                                        |
| Ie-05                         | 1,14                                        | 0,024                                       |
| Ie-06                         | 0,46                                        | 0,029                                       |
| Ie-07                         | 1,71                                        | 0,13                                        |
| Ie-08                         | 1,2                                         | 0,0076                                      |
| Ie-09                         | 3,9                                         | 0,25                                        |
| Ie-10                         | 2,9                                         | 0,075                                       |
| If-01                         | 7,5                                         | 0,024                                       |
| If-02                         | 5,8                                         | 0,072                                       |
| If-03                         | 4,3                                         | 0,014                                       |
| If-04                         | 1,23                                        | 0,0025                                      |
| If-05                         | 7,46                                        | 0,017                                       |
| If-06                         | 1,56                                        | 0,0038                                      |

(continuación)

| Tabla A – Actividad biológica |                                             |                                             |
|-------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Compuesto                     | Agonismo de TLR7<br>(EC <sub>50</sub> , nM) | Inducción de IL6<br>(EC <sub>50</sub> , μM) |
| If-07                         | 3,20                                        | 0,0078                                      |
| If-08                         | 1,19                                        | —                                           |
| If-09                         | 0,374                                       | 0,068                                       |
| If-10                         | 4,20                                        | —                                           |
| Ig-01                         | 72                                          | 0,31                                        |
| Ila-01                        | 455,4                                       | —                                           |
| Ila-02                        | 435                                         | —                                           |
| Ila-03                        | 403                                         | —                                           |
| Ila-04                        | 113                                         | —                                           |
| Ila-05                        | 375                                         | —                                           |
| Ila-06                        | 121                                         | —                                           |
| Ila-07                        | 279                                         | —                                           |
| Ila-08                        | 154                                         | —                                           |
| Ila-09                        | 525                                         | —                                           |
| Ila-10                        | 942                                         | —                                           |
| Ila-11                        | 431                                         | —                                           |

## CONJUGADOS

*Generalidades*

5

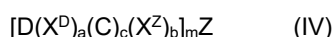
Los agonistas de TLR7 descritos en el presente documento se pueden administrar en el sitio de acción prevista mediante administración localizada o mediante administración dirigida en un conjugado con un resto de direccionamiento. Preferentemente, el resto de direccionamiento es un anticuerpo o un resto de fijación al antígeno de este y su antígeno se encuentra en el área de acción prevista, por ejemplo, un antígeno asociado al tumor si el sitio de previsto es en un tumor (cáncer). Preferentemente, el antígeno asociado al tumor esta expresado o sobreexpresado únicamente por la célula cancerosa, en comparación con una célula normal. El antígeno asociado al tumor puede estar ubicado en la superficie de la célula cancerosa o ser secretado por la célula cancerosa en sus proximidades.

10

15 Otros aspectos de la divulgación incluyen lo siguiente.

En un aspecto de la divulgación, se proporciona un conjugado que comprende un compuesto de la presente invención y un ligando, representado por la fórmula (IV)

20



en donde Z es un resto de direccionamiento, D es un agonista de la presente invención y  $-(X^D)_aC(X^Z)_b-$  se denominan, en forma conjunta, “porción enlazadora” o “enlazador”, porque ligan Z y D. Dentro del enlazador, C es un grupo escindible diseñado para escindirse en el sitio de acción biológica previsto de D, o cerca de este;  $X^D$  y  $X^Z$  son porciones espaciadoras (o “espaciadores”) que separan D y C y C y Z, respectivamente; los subíndices a, b y c son independientemente 0 o 1 (es decir, la presencia de  $X^D$ ,  $X^Z$  y C es opcional). El subíndice m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 (preferentemente, 1, 2, 3 o 4). D,  $X^D$ , C,  $X^Z$  y Z se describen en mayor detalle a continuación.

25

30

Al fijarse a un tejido o una célula diana donde se encuentra su antígeno o receptor, Z dirige el conjugado hacia allí. La escisión del grupo C en el tejido o la célula diana libera D para que ejerza su efecto localmente. De esta manera, el suministro preciso de D se logra en el sitio de acción prevista, lo cual reduce la dosificación necesaria. Además, en general, D es biológicamente inactivo (o considerablemente menos activo) en estado conjugado, por lo que se reducen sus efectos diana secundarios.

35

Como se indica con el subíndice m, cada Z se puede conjugar con más de un D, según la cantidad de sitios que Z tiene disponible para la conjugación y las condiciones experimentales que se usen. Los expertos en la técnica comprenderán que, si bien cada Z individual se conjuga con un número entero de D, se puede analizar una preparación del conjugado en una relación no de enteros de D con respecto a Z, para así reflejar un promedio estadístico. Esta relación se denomina relación de sustitución (“SR”, por sus siglas en inglés) o relación fármaco-anticuerpo (DAR, por sus siglas en inglés).

40

*Porción de direccionamiento Z*

Preferentemente, el resto de direccionamiento Z es un anticuerpo. Por razones de conveniencia y brevedad, la descripción detallada en esta memoria descriptiva sobre Z y sus conjugados se realiza en el contexto de que es un

45

anticuerpo, pero los expertos en la técnica comprenderán que se pueden conjugar otros tipos de Z, con las modificaciones pertinentes. Por ejemplo, los conjugados con ácido fólico como el resto de direccionamiento se pueden dirigir a células que tienen el receptor de folato en sus superficies (Leamon *et al.*, Cancer Res. 2008, 68 (23), 9839). Por las mismas razones, la siguiente descripción detallada en esta memoria descriptiva se realiza en términos de una relación 1:1 de Z con respecto a D ( $m = 1$ ).

Los anticuerpos que se pueden usar en los conjugados en este aspecto de la divulgación incluyen aquellos que reconocen los siguientes antígenos: mesotelina, antígeno membranar específico de la próstata (PSMA), CD19, CD22, CD30, CD70, B7H3, B7H4 (también conocido como O8E), proteína tirosina cinasa 7 (PTK7), glipicano-3, RG1, fucosil-GM1, CTLA-4 y CD44. El anticuerpo puede ser animal (por ejemplo, murino), quimérico, humanizado o, preferentemente, humano. Preferentemente, el anticuerpo es monoclonal, en especial, es un anticuerpo monoclonal humano. La preparación de anticuerpos monoclonales humanos contra algunos de los antígenos mencionados anteriormente se describe en Korman *et al.*, documento US 8.609.816 B2 (2013; B7H4, también conocido como O8E; en particular, anticuerpos 2A7, 1G11 y 2F9); Rao-Naik *et al.*, documento 8.097.703 B2 (2012; CD19; en particular, anticuerpos 5G7, 13F1, 46E8, 21D4, 21D4a, 47G4, 27F3 y 3C10); King *et al.*, documento US 8.481.683 B2 (2013; CD22; en particular, anticuerpos 12C5, 19A3, 16F7 y 23C6); Keler *et al.*, documento US 7.387.776 B2 (2008; CD30; en particular, anticuerpos 5F11, 2H9 y 17G1); Terrett *et al.*, documento US 8.124.738 B2 (2012; CD70; en particular, anticuerpos 2H5, 10B4, 8B5, 18E7 y 69A7); Korman *et al.*, documento US 6.984.720 B1 (2006; CTLA-4; en particular, anticuerpos 10D1, 4B6 y 1E2); Korman *et al.*, documento US 8.008.449 B2 (2011; PD-1; en particular, anticuerpos 17D8, 2D3, 4H1, 5C4, 4A11, 7D3 y 5F4); Huang *et al.*, documento US 2009/0297438 A1 (2009; PSMA, en particular, anticuerpos 1C3, 2A10, 2F5, 2C6); Cardarelli *et al.*, documento US 7.875.278 B2 (2011; PSMA; en particular, anticuerpos 4A3, 7F12, 8C12, 8A11, 16F9, 2A10, 2C6, 2F5 y 1C3); Terrett *et al.*, documento US 8.222.375 B2 (2012; PTK7; en particular, anticuerpos 3G8, 4D5, 12C6, 12C6a y 7C8); Harkins *et al.*, documento US 7.335.748 B2 (2008; RG1; en particular, anticuerpos A, B, C y D); Terrett *et al.*, documento US 8.268.970 B2 (2012; mesotelina; en particular, anticuerpos 3C10, 6A4 y 7B1); Xu *et al.*, documento US 2010/0092484 A1 (2010; CD44; en particular, anticuerpos 14G9.B8.B4, 2D1.A3.D12 y 1A9.A6.B9); Deshpande *et al.*, documento US 8.258.266 B2 (2012; IP10; en particular, anticuerpos 1D4, 1E1, 2G1, 3C4, 6A5, 6A8, 7C10, 8F6, 10A12, 10A12S y 13C4); Kuhne *et al.*, documento US 8.450.464 B2 (2013; CXCR4; en particular, anticuerpos F7, F9, D1 y E2) y Korman *et al.*, documento US 7.943.743 B2 (2011; PD-L1; en particular, anticuerpos 3G10, 12A4, 10A5, 5F8, 10H10, 1B12, 7H1, 11E6, 12B7 y 13G4). Preferentemente, el anticuerpo es un anticuerpo antimesotelina.

Además de ser un anticuerpo, Z también puede ser un fragmento de anticuerpo (tal como Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fd o Fv) o mimético del anticuerpo, tal como Affibody, anticuerpo de dominio (dAb), nanocuerpo, unicuerpo, DARPin, Anticalin, Versabody, Duocalin, lipocalina o avímero.

Cualquiera de los varios grupos reactivos diferentes en Z puede ser un sitio de conjugación, que incluyen grupos ε-amino en los residuos de lisina, porciones de hidratos de carbono colgantes, grupos de ácidos carboxílicos en cadenas laterales de ácido aspártico o glutámico, grupos disulfuro cisteína-cisteína y grupos tiol cisteína. Para obtener reseñas sobre grupos reactivos de anticuerpos adecuados para la conjugación, véanse, por ejemplo, Garnett, Adv. Drug Delivery Rev. 2001, 53, 171-216 y Dubowchik and Walker, Pharmacology & Therapeutics 1999, 83, 67-123.

La mayoría de los anticuerpos tienen múltiples residuos de lisina, que se pueden conjugar a través de sus grupos ε-amino mediante enlaces de amida, urea, tiourea o carbamato.

Un grupo tiol (-SH) en la cadena lateral de una cisteína se puede usar para formar un conjugado mediante varios métodos. Se puede usar para formar un puente disulfuro entre este y un grupo tiol en el enlazador. Otro método es mediante su adición de Michael a un grupo maleimida en el enlazador.

Por lo general, a pesar de que los anticuerpos tienen residuos de cisteína, carecen de grupos tiol libres ya que todas sus cisteínas están unidas en puentes disulfuro intra- o intercadena. Para generar un grupo tiol libre, se puede reducir un grupo disulfuro nativo. Véase, por ejemplo, Packard *et al.*, Biochemistry 1986, 25, 3548; King *et al.*, Cancer Res. 1994, 54, 6176 y Doronina *et al.*, Nature Biotechnol. 2003, 21, 778. De manera alternativa, una cisteína que tiene un grupo -SH libre se puede introducir mutando el anticuerpo, sustituyendo una cisteína con otro aminoácido o insertando uno en la cadena de polipéptidos. Véanse, por ejemplo, Eigenbrot *et al.*, documento US 7.521.541 B2 (2009); Chilkoti *et al.*, Bioconjugate Chem. 1994, 5, 504; Urnovitz *et al.*, documento US 4.698.420 (1987); Stimmel *et al.*, J. Biol. Chem. 2000, 275, 30445; Bam *et al.*, documento US 7.311.902 B2 (2007); Kuan *et al.*, J. Biol. Chem. 1994, 269, 7610; Poon *et al.*, J. Biol. Chem. 1995, 270, 8571; Junutula *et al.*, Nature Biotechnology 2008, 26, 925 y Rajpal *et al.*, solicitud provisional estadounidense N.º 62/270245, presentada el 21 de diciembre de 2015. Aun en otro enfoque, una cisteína se agrega al terminal C de las cadenas pesada o liviana. Véanse, por ejemplo, Liu *et al.*, documento US 8.865.875 B2 (2014); Cumber *et al.*, J. Immunol. 1992, 149, 120; King *et al.*, Cancer Res. 1994, 54, 6176; Li *et al.*, Bioconjugate Chem. 2002, 13, 985 yang *et al.*, Protein Engineering 2003, 16, 761 y Olafson *et al.*, Protein Engineering Design & Selection 2004, 17, 21.

**Enlazadores y sus componentes**

Como se indicó anteriormente, el enlazador comprende hasta 3 elementos: un grupo escindible C y espaciadores opcionales  $X^Z$  y  $X^D$ .

El grupo C es escindible en condiciones fisiológicas. Preferentemente, es relativamente estable mientras el conjugado está en circulación en la sangre, pero es fácilmente escindible una vez que el conjugado alcanza su sitio de acción prevista.

Un grupo C preferido es un péptido que se escinde de manera selectiva por una proteasa dentro de la célula diana, en contraposición a una proteasa en el suero. Con frecuencia, el péptido comprende de 1 a 20 aminoácidos, preferentemente, de 1 a 6 aminoácidos, con mayor preferencia, de 2 a 3 aminoácidos. Los aminoácidos pueden ser  $\alpha$ -aminoácidos naturales y/o no naturales. Los aminoácidos naturales son aquellos codificados por el código genético, así como los aminoácidos derivados de ellos, por ejemplo, hidroxiprolina,  $\gamma$ -carboxiglutamato, citrulina y O-fosfoserina. En esta descripción, el término "aminoácido" también incluye análogos y miméticos de aminoácidos. Los análogos son compuestos que tienen la misma estructura  $H_2N(R)CHCO_2H$  general de un aminoácido natural, excepto que el grupo R no se encuentra en los aminoácidos naturales. Los ejemplos de análogos incluyen homoserina, norleucina, sulfóxido de metionina y metionina metil sulfonio. Un aminoácido mimético es un compuesto que tiene una estructura diferente de la estructura química general de un  $\alpha$ -aminoácido, pero funciona de manera similar a aquel. El aminoácido puede ser de estereoquímica "L" de los aminoácidos genéticamente codificados, así como de estereoquímica "D" enantiomérica.

Preferentemente, C contiene una secuencia de aminoácidos que es una secuencia de reconocimiento de escisión de una proteasa. En el estado de la técnica, se conocen diversas secuencias de reconocimiento de escisión. Véanse, por ejemplo, Matayoshi *et al.* Science 247: 954 (1990); Dunn *et al.* Meth. Enzymol. 241: 254 (1994); Seidah *et al.* Meth. Enzymol. 244: 175 (1994); Thornberry, Meth. Enzymol. 244: 615 (1994); Weber *et al.* Meth. Enzymol. 244: 595 (1994); Smith *et al.* Meth. Enzymol. 244: 412 (1994) y Bouvier *et al.* Meth. Enzymol. 248: 614 (1995).

Un grupo C de forma tal que sea escindido por una proteasa presente en la matriz extracelular cerca de un tipo de cáncer, por ejemplo, una proteasa liberada por células cancerosas moribundas cercanas o una proteasa asociada al tumor secretada por células cancerosas. Los ejemplos de proteasas extracelulares asociadas a un tumor son plasmina, metaloproteasas de matriz (MMP), thimet oligopeptidasa (TOP) y CD10. Véanse, por ejemplo, Trouet *et al.*, documento US 7.402.556 B2 (2008); Dubois *et al.*, US 7.425.541 B2 (2008) y Bebbington *et al.*, documento US 6.897.034 B2 (2005). La cathepsina D, generalmente una enzima lisosomal que se encuentra dentro de las células, se encuentra a veces en las proximidades de un tumor, posiblemente liberada por células cancerosas moribundas.

Para conjugados diseñados para ser por una enzima, C comprende, preferentemente, una secuencia de aminoácidos seleccionada para la escisión mediante proteasas tales como cathepsinas B, C, D, H, L y S, en especial, cathepsina B. Los ejemplos de péptidos escindibles mediante cathepsina B incluyen Val-Ala, Val-Cit, Val-Lys, Lys-Val-Ala, Asp-Val-Ala, Val-Ala, Lys-Val-Cit, Ala-Val-Cit, Val-Gly, Val-Gln y Asp-Val-Cit. (En el presente documento, las secuencias de aminoácidos se escriben en la dirección N a C, como en  $H_2N-AA^2-AA^1-CO_2H$ , a menos que el contexto indique claramente lo contrario). Véanse Dubowchik *et al.*, Biorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 3341; Dubowchik *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 3347 y Dubowchik *et al.*, Bioconjugate Chem. 2002, 13, 855.

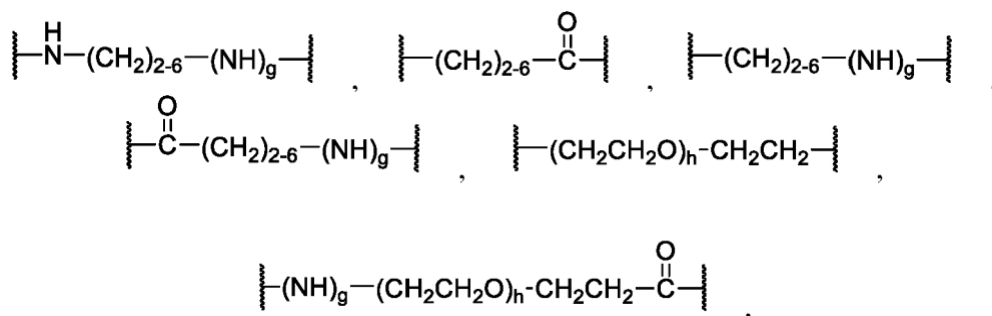
Otra enzima que se puede usar para la escisión de enlazadores de peptidilo es legumaina, una cisteína proteasa lisosómica que se escinde, preferentemente, en Ala-Ala-Asn.

En un aspecto de la divulgación, el grupo C es un péptido que comprende una secuencia de dos aminoácidos  $-AA^2-AA^1-$ , en donde  $AA^1$  es lisina, arginina o citrulina y  $AA^2$  es fenilalanina, valina, alanina, leucina o isoleucina. En otro aspecto, C consiste en una secuencia de 1 a 3 aminoácidos, seleccionados del grupo que consiste en Val-Cit, Ala-Val, Val-Ala-Val, Lys-Lys, Ala-Asn-Val, Val-Leu-Lys, Cit-Cit, Val-Lys, Ala-Ala-Asn, Lys, Cit, Ser y Glu. Con mayor preferencia, es un péptido de 2 a 3 aminoácidos del grupo anterior.

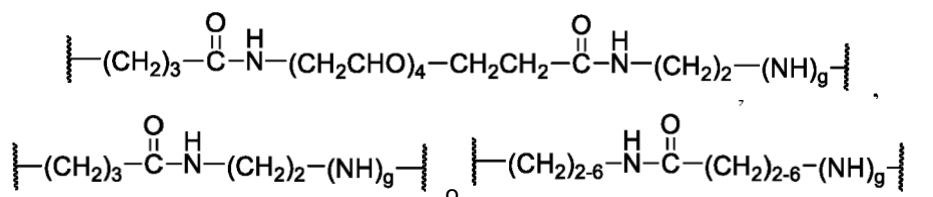
La preparación y el diseño de grupos escindibles C que consisten en un solo aminoácido se describen en Chen *et al.*, US 8.664.407 B2 (2014).

El grupo C se puede unir directamente a Z o D; es decir, los espaciadores  $X^Z$  o  $X^D$ , según el caso, pueden estar ausentes.

Cuando está presente, el espaciador  $X^Z$  proporciona una separación espacial entre C y Z, para que el primero interfiera en forma estérica en la fijación al antígeno por parte del último o que el último interfiera en forma estérica en la escisión del primero. Además, el espaciador  $X^Z$  se puede usar para conferir mayor solubilidad o menores propiedades de agregación a los conjugados. Un espaciador  $X^Z$  puede comprender uno o más segmentos modulares, que se pueden ensamblar mediante diversas combinaciones. Los ejemplos de segmentos adecuados para un espaciador  $X^Z$  son:



y combinaciones de estos, en donde el subíndice g es 0 o 1 y el subíndice h es de 1 a 24, preferentemente de 2 a 4. Estos segmentos se pueden combinar, como se ilustra a continuación:



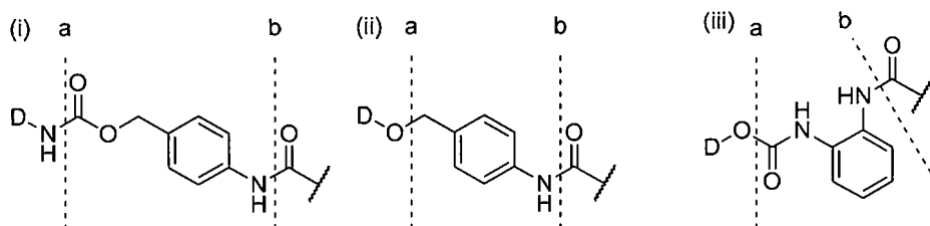
El espaciador  $X^D$ , si está presente, proporciona una separación espacial entre C y D, para que el último interfiera en forma estérica o electrónica en la escisión del primero. El espaciador  $X^D$  también puede cumplir con la función de introducir masa molecular y funcionalidad química adicionales en un conjugado. En general, la masa y la funcionalidad adicionales afectarán la semivida del suero y otras propiedades del conjugado. Por ende, a través de la selección prudente de grupos espaciadores, la semivida del suero de un conjugado se puede modular. El espaciador  $X^D$  también se puede ensamblar de segmentos modulares, de manera análoga a la descripción anterior del espaciador  $X^Z$ .

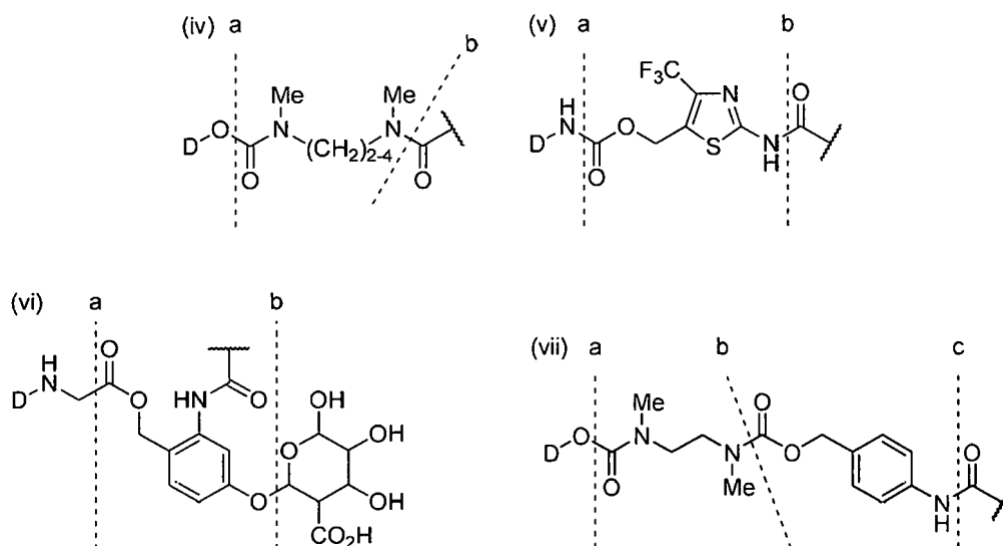
Los espaciadores  $X^Z$  y/o  $X^D$ , cuando están presentes, proporcionan preferentemente una separación lineal de 4 a 25 átomos, con mayor preferencia, de 4 a 20 átomos, entre Z y C o D y C, respectivamente.

El enlazador puede cumplir otras funciones además de ligar de manera covalente el anticuerpo y el fármaco. Por ejemplo, el enlazador puede contener un grupo poli(etilenglicol) ("PEG"). Dado que la etapa de conjugación habitualmente implica el acoplamiento de un fármaco-enlazador con un anticuerpo en un medio acuoso, un grupo PEG puede mejorar la solubilidad acuosa del fármaco-enlazador. Asimismo, un grupo PEG puede mejorar la solubilidad o reducir la agregación en el ADC resultante. Cuando un grupo PEG está presente, se puede incorporar en cualquiera de los espaciadores  $X^Z$  o  $X^D$ , o en ambos. La cantidad de unidades de repetición en un grupo PEG puede ser de 2 a 20, preferentemente, entre 4 y 10.

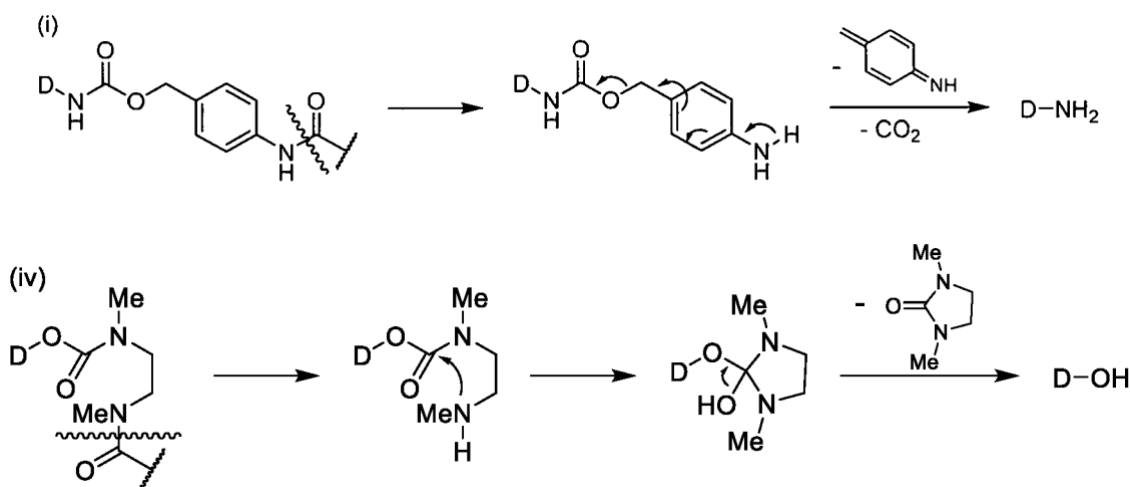
Cualquier espaciador  $X^Z$  o  $X^D$ , o ambos, pueden comprender un resto que se autoinmola. Un resto que se autoinmola es un resto que (1) se fija a C y a Z o D y (2) tiene una estructura tal que la escisión del grupo C inicia una secuencia de reacción que da como resultado que el resto que se autoinmola se desprende de Z o D, según el caso. En otras palabras, la reacción en sitio distal de Z o D (escisión del grupo C) también provoca la ruptura del enlace  $X^Z$ -Z o  $X^D$ -D. La presencia de un resto que se autoinmola es conveniente en el caso del espaciador  $X^D$  porque, si después de la escisión del conjugado, el espaciador  $X^D$  o un resto de este permanecen fijos a D, la actividad biológica de D puede verse perjudicada. El uso de un resto que se autoinmola es específicamente conveniente cuando el grupo escindible C es un polipéptido, en cuyo caso, el resto que se autoinmola se ubica, por lo general, de manera adyacente a este, con el fin de evitar que D interfiera en forma estérica o electrónica en la escisión peptídica.

Los ejemplos de porciones que se autoinmolan (i)-(v) unidas a un grupo hidroxilo o amino de D se muestran a continuación:





El resto que se autoinmola es la estructura entre las líneas punteadas a y b (o líneas punteadas b y c); se muestran características estructurales para proporcionar contexto. Las porciones que se autoinmolan (i) y (v) se fijan a un D-NH<sub>2</sub> (es decir, la conjugación es a través de un grupo amino), mientras que las porciones que se autoinmolan (ii), (iii) y (iv) se fijan a un D-OH (es decir, la conjugación es a través de un grupo hidroxilo o carboxilo). La escisión del enlace en la línea punteada b mediante una enzima – una peptidasa en el caso de las estructuras (i)-(v) y una β-glucuronidasa en el caso de la estructura (vi) – inicia una secuencia de reacción que se autoinmola que da como resultado la escisión del enlace en la línea punteada a y la liberación resultante de D-OH o D-NH<sub>2</sub>, según el caso. A modo ilustrativo, los mecanismos de autoinmolación para estructuras (i) y (iv) se muestran a continuación:



En otras palabras, la escisión de un primer enlace químico en una parte de un grupo que se autoinmola inicia una secuencia de etapas que da como resultado la escisión de un segundo enlace químico – el que conecta el grupo que se autoinmola al fármaco – en una parte diferente del grupo que se autoinmola y así libera el fármaco.

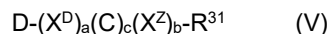
En algunos casos, los grupos que se autoinmolan se pueden usar en tándem, como se muestra en la estructura (vii). En este caso, la escisión en la línea punteada c desencadena la autoinmolación del resto entre las líneas punteadas b y c mediante una reacción de eliminación 1,6, seguida de la autoinmolación del resto entre las líneas punteadas a y b mediante una reacción de ciclización-eliminación. Para obtener descripciones adicionales con respecto a porciones que se autoinmolan, véase Carl *et al.*, J. Med. Chem. 1981, 24, 479; Carl *et al.*, documento WO 81/01145 (1981); Dubowchik *et al.*, Pharmacology & Therapeutics 1999, 83, 67; Firestone *et al.*, documento US 6.214.345 B1 (2001); Toki *et al.*, J. Org. Chem. 2002, 67, 1866; Doronina *et al.*, Nature Biotechnology 2003, 21, 778 (*erratum*, p. 941); Boyd *et al.*, documento US 7.691.962 B2; Boyd *et al.*, documento US 2008/0279868 A1; Sufi *et al.*, documento WO 2008/083312 A2; Feng, documento US 7.375.078 B2; Jeffrey *et al.*, documento US 8.039.273 y Senter *et al.*, documento US 2003/0096743 A1.

En otro caso, Z y D están ligados por un enlazador no escindible, es decir, C está ausente. El metabolismo de D

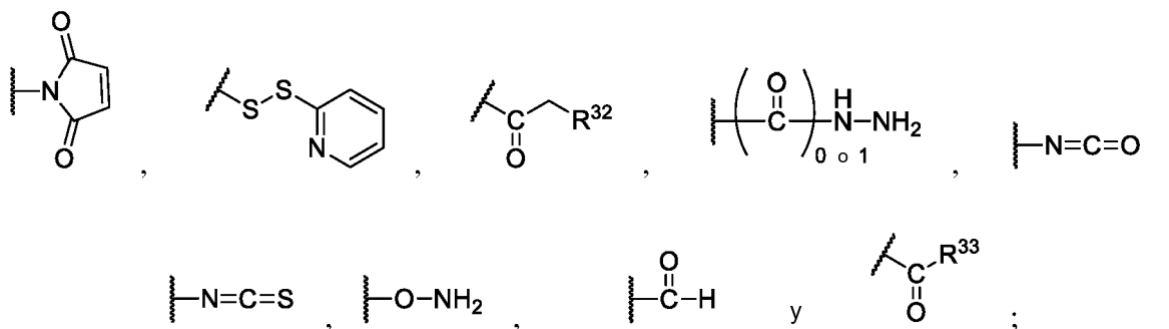
eventualmente reduce el enlazador a una pequeña porción unida que no interfiere en la actividad biológica de D.

#### Técnicas de conjugación

- 5 Los conjugados de los agonistas de TLR7 descritos en el presente documento se realizan preferentemente al preparar primero un compuesto que comprende D y un enlazador  $(X^D)_a(C)(X^Z)_b$  (en donde  $X^D$ , C,  $X^Z$ , a, b y c son como se definen en la fórmula (II)) para formar un compuesto fármaco-enlazador representado por la fórmula (V):

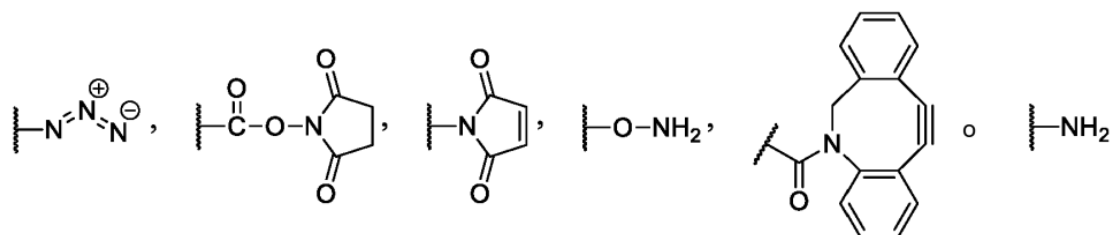


- 10 en donde  $R^{31}$  es un grupo funcional adecuado para reaccionar con un grupo funcional complementario en Z para formar el conjugado. Los ejemplos de grupos  $R^{31}$  adecuados incluyen amino, azida, tiol, ciclooctino,



- 15 en donde  $R^{32}$  es Cl, Br, F, mesilato o tosilato y  $R^{33}$  es Cl, Br, I, F, OH, -O-N-succinimidilo, -O-(4-nitrofenilo), -O-pentafluorofenilo, o -O-tetrafluorofenilo. La química que generalmente se puede usar para la preparación de porciones adecuadas  $D-(X^D)_a(C)(X^Z)_b-R^{31}$  se describe en Ng *et al.*, documento US 7.087.600 B2 (2006); Ng *et al.*, documento US 6.989.452 B2 (2006); Ng *et al.*, documento US 7.129.261 B2 (2006); Ng *et al.*, documento WO 02/096910 A1; Boyd *et al.*, documento US 7.691.962 B2; Chen *et al.*, documento US 7.517.903 B2 (2009); Gangwar *et al.*, documento US 7.714.016 B2 (2010); Boyd *et al.*, documento US 2008/0279868 A1; Gangwar *et al.*, documento US 7.847.105 B2 (2010); Gangwar *et al.*, documento US 7.968.586 B2 (2011); Sufi *et al.*, documento US 8.461.117 B2 (2013) y Chen *et al.*, documento US 8.664.407 B2 (2014).

- 25 Preferentemente, el grupo funcional reactivo  $-R^{31}$  es  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-SH$ , maleimido, ciclooctino, azido ( $-N_3$ ), hidroxilamino ( $-ONH_2$ ) o N-hidroxisuccinimido. Los grupos funcionales  $-R^{31}$  de especial preferencia son los siguientes:



- 30 Un grupo  $-OH$  se puede esterificar con un grupo carboxi en el anticuerpo, por ejemplo, en una cadena lateral de ácido aspártico o glutámico.

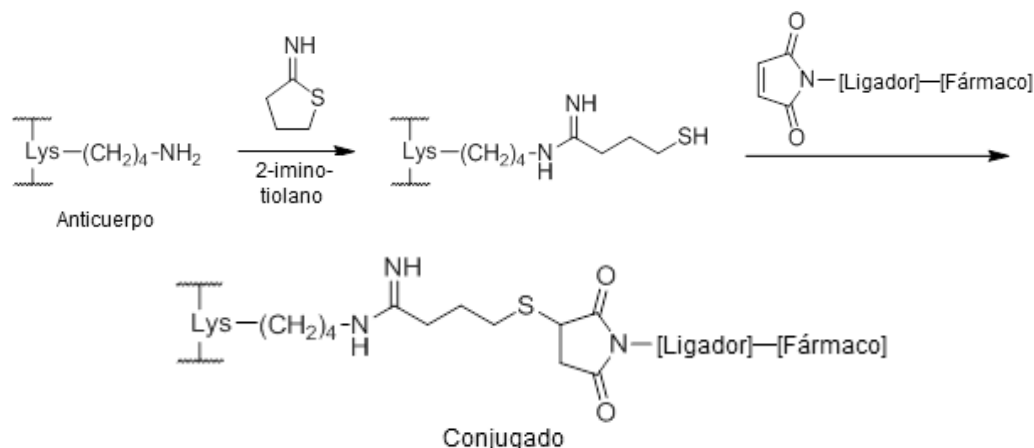
- 35 Un grupo  $-CO_2H$  se puede esterificar con un grupo  $-OH$  o se puede amidar con un grupo amino (por ejemplo, en una cadena lateral de lisina) en el anticuerpo.

Un grupo N-hidroxisuccinimida es, funcionalmente, un grupo carboxilo activado y se puede amidar, en forma conveniente, mediante la reacción con un grupo amino (por ejemplo, de lisina).

- 40 Un grupo maleimida se puede conjugar con un grupo  $-SH$  en el anticuerpo (por ejemplo, de cisteína o de la modificación química del anticuerpo para introducir una funcionalidad de sulfhidrilo), en una reacción de adición de Michael.

- 45 Cuando un anticuerpo no tiene una cisteína  $-SH$  disponible para la conjugación, un grupo  $\epsilon$ -amino en la cadena lateral de un residuo de lisina se puede hacer reaccionar con 2-iminotiolano o N-succinimidil-3-(2-piridilditio)propionato ("SPDP") para introducir un grupo tiol ( $-SH$ ) libre – y así se crea un sustituto de cisteína, por así decirlo. El grupo tiol se puede hacer reaccionar con una maleimida u otro grupo aceptor nucleófilo para producir la

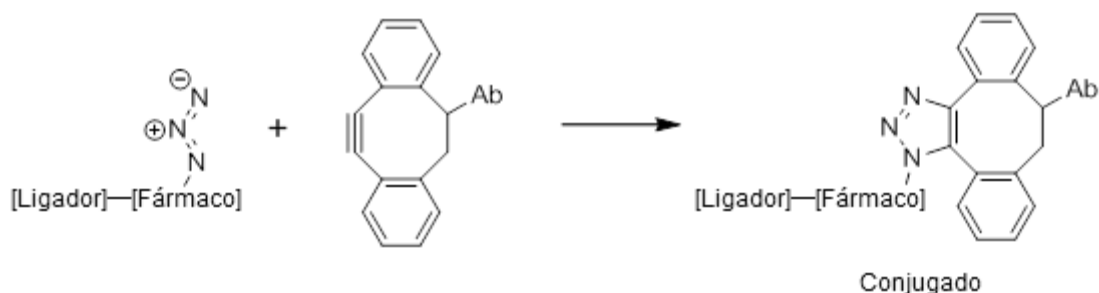
conjugación. El mecanismo se ilustra a continuación con 2-iminotiolano.



5 En general, se logra un nivel de tiolación de dos o tres tioles por anticuerpo. Para un procedimiento representativo, véase Cong *et al.*, documento US 8.980.824 B2 (2015).

10 En una disposición inversa, un anticuerpo Z se puede modificar con N-succinimidil 4-(maleimidometil)-ciclohexancarboxilato ("SMCC") o su variante sulfonada sulfo-SMCC, ambas disponibles de Sigma-Aldrich, para introducir un grupo de maleimida en este. Luego, la conjugación se puede realizar con un compuesto fármaco-enlazador que tiene un grupo -SH en el enlazador.

15 Un método de conjugación alternativa usa "química clic" libre de cobre, en donde un grupo azida agrega en ciclooctino con tensión anular para formar un anillo de 1,2,3-triazol. Véase, por ejemplo, Agard *et al.*, J. Amer. Chem. Soc. 2004, 126, 15046; Best, Biochemistry 2009, 48, 6571. La azida se puede ubicar en el anticuerpo y el ciclooctino, en el resto fármaco-enlazador, o viceversa. Un grupo ciclooctino preferido es dibenzociclooctino (DIBO). Diversos reactivos que tienen un grupo DIBO se encuentran disponibles de Invitrogen/Molecular Probes, Eugene, Oregon. La siguiente reacción ilustra la conjugación por química clic para el caso en donde el grupo DIBO está unido al anticuerpo (Ab):



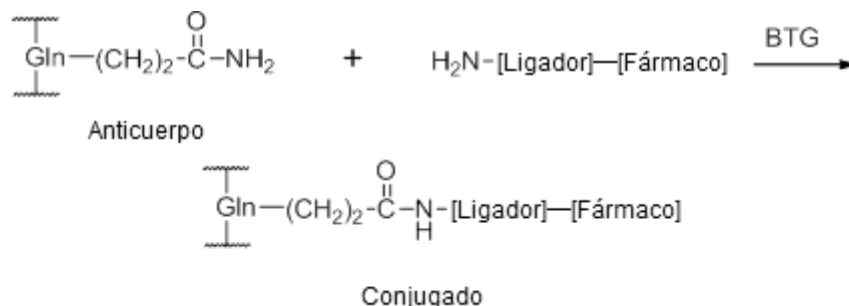
25 Incluso otra técnica de conjugación incluye introducir un aminoácido no natural en un anticuerpo, en donde el aminoácido no natural proporciona una funcionalidad para la conjugación con un grupo funcional reactivo en la porción fármaco. Por ejemplo, la p-acetilfenilalanina de aminoácidos no natural se puede incorporar en un anticuerpo u otro polipéptido, como se indica en Tian *et al.*, documento WO 2008/030612 A2 (2008). El grupo cetona en la p-acetilfenilalanina puede ser un sitio de conjugación mediante la formación de una oxima con un grupo hidroxilamino en la porción enlazador-fármaco. De manera alternativa, el aminoácido no natural p-azidofenilalanina se puede

30 incorporar en un anticuerpo para proporcionar un grupo funcional azida para la conjugación mediante química clic, como se analizó anteriormente. Los aminoácidos no naturales también se pueden incorporar en un anticuerpo u otro polipéptido usando métodos libres de células, como se indica en Goerke *et al.*, documento US 2010/0093024 A1 (2010) y Goerke *et al.*, Biotechnol. Bioeng. 2009, 102 (2), 400-416. Por lo tanto, un anticuerpo que se usa para preparar un conjugado puede tener uno o más aminoácidos reemplazados por un aminoácido no natural, que,

35 preferentemente, es p-acetilfenilalanina o p-azidofenilalanina, con mayor preferencia, p-acetilfenilalanina.

Otra técnica de conjugación usa la enzima transglutaminasa (preferentemente, transglutaminasa bacteriana de *Streptomyces mobaraensis* o BTG), por Jeger *et al.*, Angew. Chem. ed. int. 2010, 49, 9995. La BTG forma un enlace de amida entre la carboxamida de la cadena lateral de una glutamina (el aceptor de amina) y un grupo alquilenamino (el donante de amina), que puede ser, por ejemplo, el grupo ε-amino de una lisina o un grupo 5-amino-n-pentilo. En una reacción de conjugación típica, el residuo de glutamina se ubica en el anticuerpo, mientras que el grupo

alquilenamino se ubica en la porción enlazador-fármaco, como se muestra a continuación:



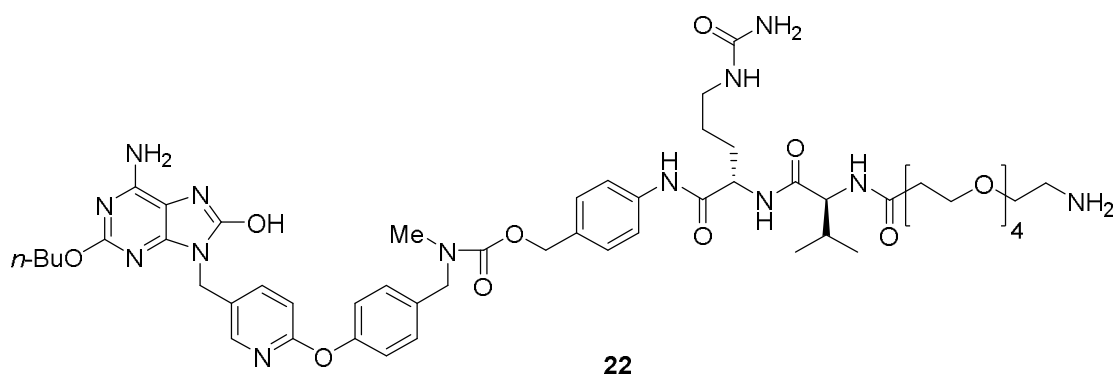
5 La posición de un residuo de glutamina en una cadena de polipéptidos tiene un efecto importante en su susceptibilidad a la transamidación mediada por BTG. Ninguno de los residuos de glutamina en un anticuerpo son normalmente sustratos de BTG. Sin embargo, si el anticuerpo se desglucosila – el sitio de glucosilación es asparagina 297 (N297; (numeración de acuerdo con el índice EU, según se establece en Kabat *et al.*, “Sequences of proteins of immunological interest,” 5.<sup>a</sup> ed., Pub. N.º 91-3242, U.S. Dept. Health & Human Services, NIH, Bethesda, Md., 1991; en adelante “Kabat”) de la cadena pesada – la glutamina 295 (Q295) cercana se vuelve susceptible a BTG. Un anticuerpo se puede desglucosilar enzimáticamente mediante el tratamiento con PNGasa F (Péptido-N-Glucosidasa F). De manera alternativa, un anticuerpo se puede sintetizar libre de glucósido introduciendo una mutación N297A en la región constante para eliminar el sitio de glucosilación N297. Además, se demostró que una sustitución N297Q no solo elimina la glucosilación, sino que también introduce un segundo residuo de glutamina (en la posición 297) que también es un aceptor de amina. Por ende, el anticuerpo se puede desglucosilar. En otro caso, el anticuerpo puede tener una sustitución N297Q. Los expertos en la técnica comprenderán que la desglucosilación mediante modificación posterior a la síntesis o mediante la introducción de una mutación N297A genera dos residuos de glutamina que reaccionan a BTG por anticuerpo (uno por cadena pesada, en la posición 295), mientras que un anticuerpo con una sustitución N297Q tendrá cuatro residuos de glutamina que reaccionan a BTG (dos por cadena pesada, en las posiciones 295 y 297).

Un anticuerpo también se puede volver susceptible a una conjugación mediada por BTG al introducir en este una glutamina que contiene péptido, o “etiqueta”, como se enseña, por ejemplo, en Pons *et al.*, documento US 2013/0230543 A1 (2013) y Rao-Naik *et al.*, documento WO 2016/144608 A1.

En un enfoque complementario, la especificidad del sustrato de BTG se puede alterar al variar su secuencia de aminoácidos, de manera que se vuelva capaz de reaccionar con glutamina 295 en un anticuerpo no modificado, como se enseña en Rao-Naik *et al.*, documento WO 2017/059158 A1 (2017).

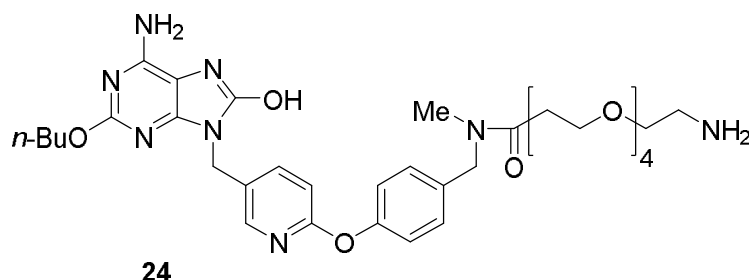
Si bien la transglutaminasa bacteriana más comúnmente disponible es la de *S. mobaraensis*, se puede considerar la transglutaminasa de otras bacterias, que tienen especificidades de sustrato un poco diferentes, tal como transglutaminasa de *Streptovorticillium ladakanum* (Hu *et al.*, documentos US 2009/0318349 A1 (2009), US 2010/0099610 A1 (2010) y US 2010/0087371 A1 (2010)).

Los agonistas de TLR7 de la presente descripción que tienen una amina alquilo primaria o secundaria son particularmente adecuadas para usar en conjugados, debido a que la amina secundaria proporciona un grupo funcional para la unión del enlazador. Un ejemplo de este tipo de compuesto agonista de TLR7-enlazador es el compuesto **22**, que contiene un enlazador que se puede escindir en forma enzimática. La Figura 5 muestra un esquema de reacción de acuerdo con el cual se puede preparar el compuesto **22**.



Un ejemplo de un compuesto agonista de TLR7-enlazador que contiene un enlazador que no se puede escindir en

forma enzimática es el compuesto **24**. La **Figura 6** muestra un esquema de reacción para sintetizar el compuesto **24**.

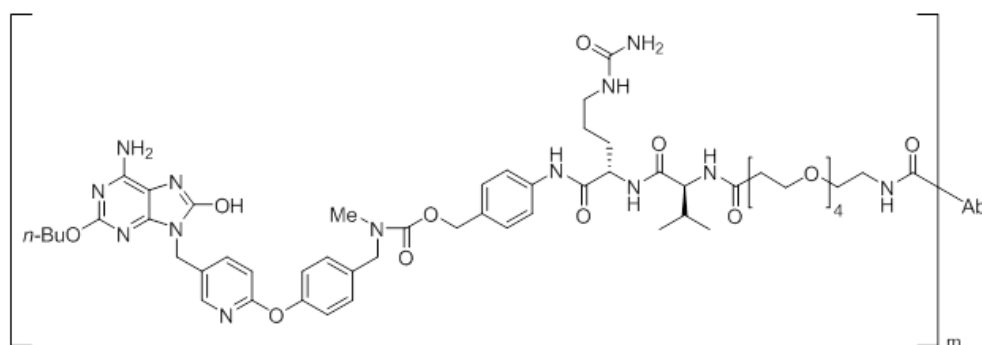


5 Ambos compuestos **22** y **24** contienen un grupo alquilamino primario, que los vuelve susceptibles a la conjugación con transglutaminasa. Un proceso de conjugación adecuado se describe en los Ejemplos más adelante.

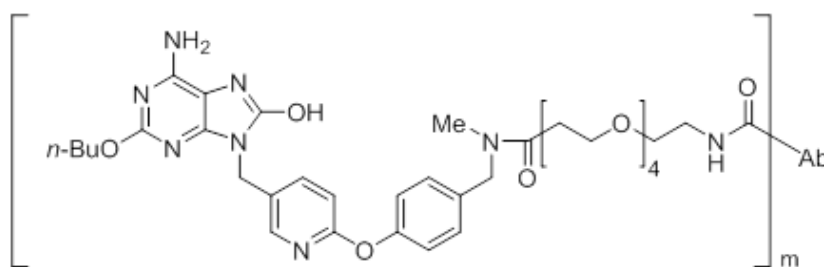
10 La conjugación también puede llevarse a cabo usando la enzima Sortasa A, como se explica en Levary *et al.*, PLoS One 2011, 6(4), e18342; Proft, Biotechnol. Lett. 2010, 32, 1-10; Ploegh *et al.*, documento WO 2010/087994 A2 (2010) y Mao *et al.*, documento WO 2005/051976 A2 (2005). El motivo de reconocimiento de la Sortasa A (en general, LPXTG, en donde X es cualquier aminoácido natural) se puede ubicar en el ligando Z y el motivo aceptor nucleofílico (en general, GGG) puede ser el grupo R<sup>31</sup> en la fórmula (III) o viceversa.

#### 15 Conjugados agonistas de TLR7

Mediante la aplicación de las técnicas descritas con anterioridad, se pueden preparar conjugados agonistas de TLR7 tales como los que se muestran a continuación:



20



en donde m es 1, 2, 3, o 4 y Ab es un anticuerpo.

25

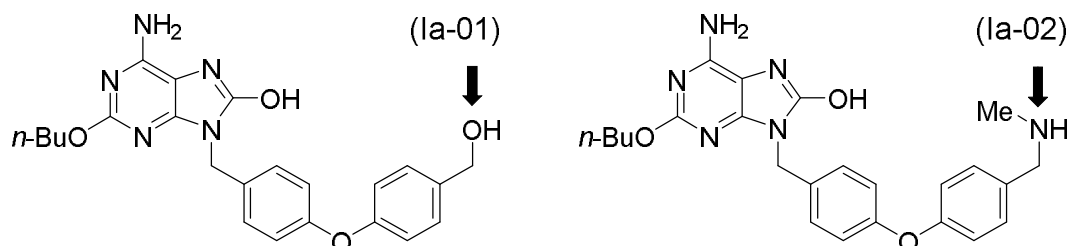
#### PEGILACIÓN

La unión de una cadena de poli(etilenglicol) (PEG) a un fármaco ("PEGilación") puede mejorar las propiedades farmacocinéticas de este último. La semivida de circulación del fármaco se aumenta, a veces por encima de un orden de magnitud, reduciendo de manera concomitante la dosis necesaria para lograr un efecto terapéutico deseado. La PEGilación también puede disminuir la degradación metabólica de un fármaco y reducir su inmunogenicidad. Para una reseña, véase Kolate *et al.*, J. Controlled Release 2014, 192, 167.

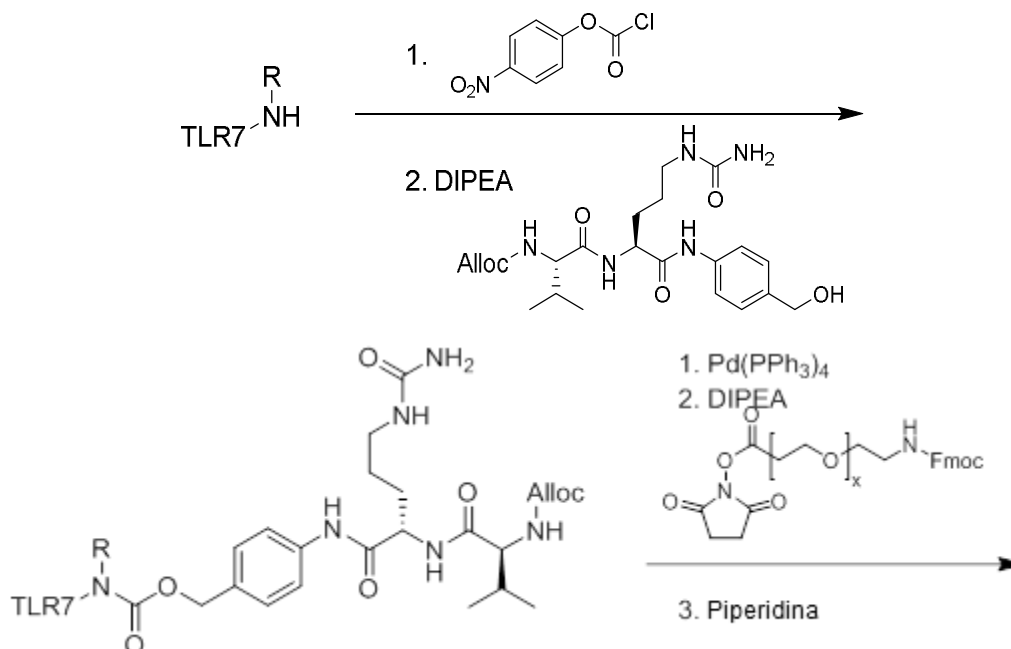
30

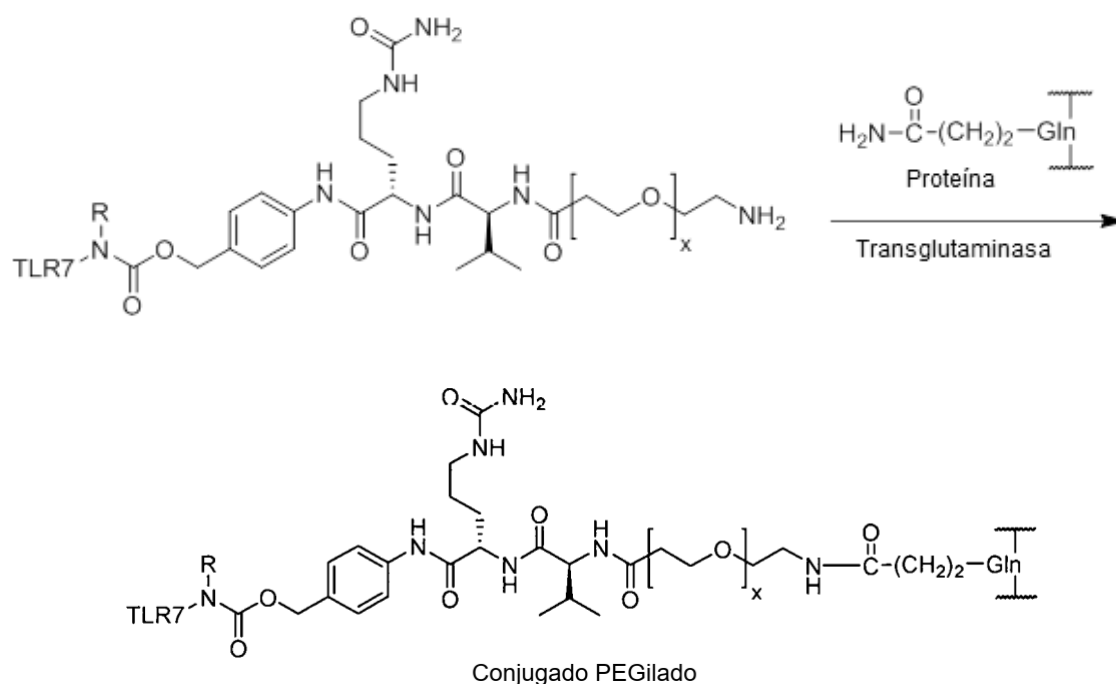
Inicialmente, la PEGilación se aplicó a fármacos biológicos. Desde 2016, se aprobaron más de 10 compuestos biológicos PEGilados. Turecek *et al.*, J. Pharmaceutical Sci. 2016, 105, 460. Más recientemente, estimulada por la aplicación exitosa del concepto a los compuestos biológicos, la atención se ha dirigido a su aplicación en fármacos de moléculas pequeñas. Además de los beneficios antes mencionados, los fármacos de moléculas pequeñas PEGilados pueden tener mayor solubilidad y producir menos efectos tóxicos. Li *et al.* Prog. Polymer Sci. 2013, 38, 421.

En algunos aspectos de la divulgación, los compuestos divulgados en el presente documento se pueden PEGilar. Cuando un compuesto tiene un hidroxilo alifático o una amina primaria o secundaria alifática, como en el caso del compuesto **la-01** o **la-02** (flechas), se puede PEGilar mediante un grupo éster, amida, carbonato o carbamato con una molécula PEG que contiene carboxi usando técnicas convencionales tales como diciclohexilcarbodiimida, HATU, ésteres de N-hidroxisuccinimida y similares. Otros métodos diversos para PEGilar moléculas farmacéuticas se describen en Alconcel *et al.*, Polymer Chem. 2011, 2, 1442.



Si se desea, un agonista de TLR7 descrito en el presente documento se puede PEGilar mediante un enlazador que se puede escindir en forma enzimática que comprende un resto que se autoinmola, para permitir la liberación del agonista no PEGilado de una manera diseñada. Asimismo, la PEGilación se puede combinar con conjugación con una proteína tal como un anticuerpo, si la molécula que contiene PEG tiene un grupo funcional adecuado tal como una amina para la unión a la proteína. La proteína puede proporcionar una función terapéutica adicional o, si es un anticuerpo, puede proporcionar una función de direccionamiento. Estos conceptos se ilustran en la siguiente secuencia de reacción, en donde TLR7-NH-R representa genéricamente un agonista de TLR7:

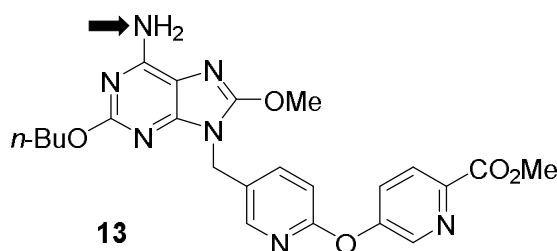




En la secuencia de reacción anterior, el dipéptido valina-citrulina (Val-Cit) se puede escindir mediante la enzima captesina B, con un grupo p-aminobencil oxicarbonilo (PABC) que funciona como un espaciador que se autoinmola. El grupo funcional para la conjugación es un grupo amina, que está temporalmente protegido por un grupo Fmoc. La conjugación se realiza mediante la enzima transglutaminasa, con una cadena lateral de glutamina (Gln) que actúa como aceptor de acilo. El subíndice x, que indica la cantidad de unidades de repetición de PEG, puede variar ampliamente, según el fin de la PEGilación, como se analiza más adelante. Para algunos fines, x puede ser relativamente pequeño, tal como 2, 4, 8, 12 o 24. Para otros fines, x es grande, por ejemplo, entre alrededor de 45 y alrededor de 910.

Los expertos en la técnica entenderán que la secuencia es ilustrativa y que se pueden usar otros elementos – péptido, grupo que se autoinmola, método de conjugación, largo de PEG, etc. –, como se sabe en el estado de la técnica. También entenderán que, si bien la secuencia anterior combina PEGilación and conjugación, la PEGilación no requiere conjugación y viceversa.

Cuando el compuesto no tiene hidroxilo alifático o amina primaria o secundaria alifática, como en el caso del compuesto **13** (Figura 2), aún se puede PEGilar en la amina aromática (flecha). Un método para PEGilar en esta posición fue descrito por Zarraga, documento US 2017/0166384 A1 (2007).



En algunos aspectos de la divulgación, puede ser conveniente tener múltiples agonistas PEGilados en una sola molécula. Por ejemplo, cuatro brazos PEGilados se pueden construir en pentaeritritol ( $C(CH_2OH)_4$ ) y un agonista de TLR7 se puede unir a cada brazo PEGilado. Véase Gao *et al.*, documento US 2013/0028857 A1 (2013).

Para modular la farmacocinética, generalmente se prefiere que la porción PEG tenga un peso de fórmula de alrededor de 2 kDa (que corresponden a alrededor de 45 unidades de repetición  $-(CH_2CH_2O)-$ ) a alrededor de 40 kDa (que corresponden a alrededor de 910 unidades de repetición  $-(CH_2CH_2O)-$ ), con mayor preferencia, de alrededor de 5 kDa a alrededor de 20 kDa. Es decir, el intervalo del subíndice x en las fórmulas anteriores es de alrededor de 45 a alrededor de 910. Cabe destacar que las composiciones PEG no son 100 % homogéneas, sino que exhiben una distribución de pesos moleculares. De este modo, una referencia a, por ejemplo, "PEG de 20kDa" significa PEG que tiene un peso molecular promedio de 20 kDa.

La PEGilación también se puede usar para mejorar la solubilidad de un agonista. En tales casos, se puede usar una cadena PEG más corta, por ejemplo, que comprenda 2, 4, 8, 12 o 24 unidades de repetición.

## Ejemplos

La práctica de la presente invención también se puede comprender en relación con los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo ilustrativo y no son limitativos.

### Ejemplo 1 – Compuestos de las series (Ia) y (Ib)

Este ejemplo y la **Figura 1** se refieren a la síntesis de los compuestos de las series (Ia) y (Ib), en donde se usa el compuesto (Ib-02) como ejemplo.

COMPUESTO 3. Una suspensión de 4-hidroxibenzoato de metilo **2** (2 g, 13,15 mmol), 6-fluoronicotinaldehído **1** (1,809 g, 14,46 mmol) y  $K_2CO_3$  (1,998 g, 14,46 mmol) en DMF (26,3 ml) se agitó a 110 °C durante 4 h. La LCMS indicó que la reacción estaba completa. Después del enfriamiento, la reacción se inactivó con agua y el sólido resultante se recolectó mediante filtración y se enjuagó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto **3**, (3,30 g, 12,84 mmol, 95,1 % de rendimiento). LCMS ESI: calculado para  $C_{14}H_{11}NO_4 = 258,1$  (M+H<sup>+</sup>), encontrado 258,0 (M+H<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,01 (s, 1H), 8,63 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,23 (dd, J=8,6, 2,4 Hz, 1H), 8,17 - 7,97 (m, 2H), 7,27 - 7,22 (m, 2H), 7,10 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H)

COMPUESTO 4. Una solución del compuesto **3** (3,76 g, 14,62 mmol) en MeOH (100 ml) se trató con  $NaBH_4$  (0,553 g, 14,62 mmol) en porciones a 0 °C, luego se agitó durante 10 min mientras el baño aún estaba en curso. La LCMS indicó que la reacción estaba completa. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de  $NH_4Cl$  semisaturado. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron en  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El sólido crudo se suspendió en agua y se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto **4** (3,37 g, 13,00 mmol, 89 % de rendimiento). LCMS ESI: calculado para  $C_{14}H_{13}NO_4 = 260,1$  (M+H<sup>+</sup>), encontrado 260,0 (M+H<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,21 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,12 - 8,04 (m, 2H), 7,81 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 6,99 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,91 (s, 3H)

COMPUESTO 5. Una suspensión del compuesto **4** (0,2 g, 0,771 mmol) en THF (3,86 ml) se trató con trifenilfosfina (0,223 g, 0,849 mmol) y luego N-bromosuccinimida (NBS, 0,165 g, 0,926 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 60 min, la reacción estaba completa. La reacción se inactivó con agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron en  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó en una columna de sílice de 12 g, que se eluyó con 0-80 % de EtOAc/hexano para obtener el compuesto **5** (0,15 g, 0,466 mmol, 60,4 % de rendimiento). LCMS ESI: calculado para  $C_{14}H_{12}BrNO_3 = 322,0$  (M+H<sup>+</sup>), encontrado 321,9 (M+H<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,21 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,15 - 8,01 (m, 2H), 7,80 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 2H), 6,97 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

COMPUESTO 7. Una suspensión de 2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina **6** (n.º de reg. CAS 866268-31-7, en TFA, 562 mg, 1,600 mmol) y carbonato de cesio (1,67 g, 5,12 mmol) en DMF (20 ml) se trató con el compuesto **5** (567 mg, 1,760 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La LCMS indicó que la reacción estaba completa. La reacción se inactivó con  $NH_4Cl$  saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron en  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó en una columna de sílice de 40, que se eluyó con 20 % de MeOH en DCM (0-40 % de gradiente). Las fracciones deseadas se concentraron para obtener el compuesto **7** (478 mg, 0,999 mmol, 62,4 % de rendimiento). LCMS ESI: calculado para  $C_{24}H_{26}N_6O_5 = 479,2$  (M+H<sup>+</sup>), encontrado 479,1 (M+H<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,25 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,11 - 8,01 (m, 2H), 7,78 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 6,91 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,32 (t, J=6,6 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,95 - 3,84 (m, 3H), 3,49 (s, 2H), 1,89 - 1,70 (m, 2H), 1,63 - 1,34 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,4 Hz, 3H)

COMPUESTO 8. Una solución en agitación de éster **7** (0,46 g, 0,934 mmol) en THF (10 ml) se trató por goteo con  $LiAlH_4$  (1,0 M en THF; 1,401 ml, 1,401 mmol) a 0 °C. Después de agitarse durante 3 h, la LCMS indicó que la reacción estaba completa. Se agregó  $Na_2SO_4 \cdot 10 H_2O$  lentamente. Después de agitarse durante 1 h, el sólido se filtró y se enjuagó con MeOH. El filtrado se concentró. El producto crudo se purificó en una columna de sílice de 40, que se eluyó con 20 % de MeOH en DCM (0-40 % de gradiente). Las fracciones deseadas se concentraron para obtener el compuesto **8** (363 mg, 0,806 mmol, 86 % de rendimiento). LCMS ESI: calculado para  $C_{24}H_{26}N_6O_5 = 451,2$  (M+H<sup>+</sup>), encontrado 451,1 (M+H<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,22 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,10 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,82 - 5,39 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,33 (t, J=6,7 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 1,86 - 1,73 (m, 2H), 1,50 (dq, J=15,0, 7,5 Hz, 2H), 1,01 - 0,87 (m, 3H)

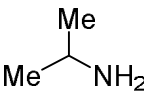
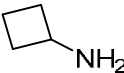
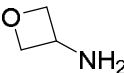
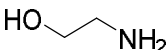
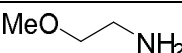
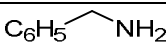
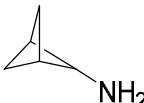
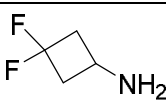
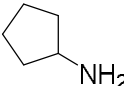
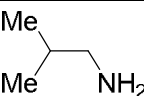
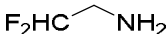
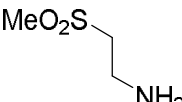
COMPUESTO Ib-01. Una suspensión del compuesto **8** (363 mg, 0,806 mmol) en THF (10 ml) se trató con HCl (1,0 M en agua, 2 ml, 2,000 mmol). Después de agitarse a 60 °C durante 4 h, la LCMS indicó que la reacción estaba completa. Después del enfriamiento, se precipitó un sólido blanco. Se recolectó mediante filtración, se enjuagó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto **Ib-01** (263,6 mg, 0,598 mmol, 74,2 % de rendimiento). LCMS ESI: calculado para  $C_{22}H_{24}N_6O_4 = 437,2$  (M+H<sup>+</sup>), encontrado 437,1 (M+H<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,28

(d, J=2,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,94 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,54 (t, J=6,5 Hz, 2H), 1,99 - 1,61 (m, 2H), 1,64 - 1,34 (m, 2H), 1,01 (t, J=7,4 Hz, 3H).

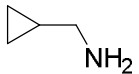
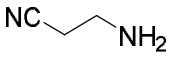
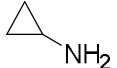
COMPUESTO **Ib-02**. Una solución del compuesto **Ib-01** (100 mg, 0,229 mmol) en THF (10 ml) se trató con cloruro de tionilo (0,334 ml, 4,58 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h, después de lo cual la reacción estaba completa según LCMS. El exceso de tionilo se eliminó azeotrópicamente con DCM. El compuesto de clorometilo resultante se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Una solución en agitación del compuesto de clorometilo (15 mg, 0,033 mmol) en DMF (0,5 ml) se trató con metilamina (2,0 M en THF, 0,165 ml, 0,330 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con 50 % de MeOH en DMF y el sólido precipitado se filtró. El filtrado crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; gradiente: 7-47 % de B durante 20 minutos, luego un mantenimiento de 4 minutos a 100 % de B; caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener el compuesto **Ib-02** (3,7 mg, 7,08 µmol, 21,47 % de rendimiento). LCMS ESI: calculado para  $C_{23}H_{27}N_7O_3$  = 450,2 (M+H<sup>+</sup>), encontrado 450,2 (M+H<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,15 (s, 1H), 7,80 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,07 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,97 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,18 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,71 - 1,56 (m, 2H), 1,47 - 1,34 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,4 Hz, 3H).

En general, de acuerdo con los procedimientos anteriores, se prepararon los compuestos adicionales en la serie (Ib), como se muestra en la Tabla B más adelante, usando aminas alternativas

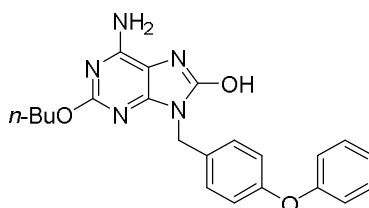
| Tabla B – Compuestos adicionales (Ib) |                                                                                     |                     |                      |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|
| Número de compuesto                   | Amina                                                                               | Espectro de masa    |                      |
|                                       |                                                                                     | Masa prevista (M+H) | Masa observada (M+H) |
| Ib-03                                 |  | 478,2               | 478,1                |
| Ib-04                                 |  | 490,2               | 490,0                |
| Ib-05                                 |  | 492,2               | 492,1                |
| Ib-06                                 |  | 480,2               | 480,3                |
| Ib-07                                 |  | 494,2               | 494,1                |
| Ib-08                                 |  | 526,2               | 526,1                |
| Ib-09                                 |  | 502,2               | 502,3                |
| Ib-10                                 |  | 526,2               | 526,3                |
| Ib-11                                 |  | 504,3               | 504,2                |
| Ib-12                                 |  | 492,3               | 492,3                |
| Ib-13                                 |  | 500,2               | 500,2                |
| Ib-14                                 |  | 542,2               | 542,0                |

(continuación)

| Tabla B – Compuestos adicionales (Ib) |                                                                                   |                  |       |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------|
| Número de compuesto                   | Amina                                                                             | Espectro de masa |       |
| Ib-15                                 |  | 490,2            | 490,3 |
| Ib-16                                 |  | 489,2            | 489,3 |
| Ib-17                                 |  | 476,2            | 476,1 |

Los expertos en la técnica comprenderán que otros compuestos se pueden elaborar de acuerdo con los procedimientos anteriores, con las modificaciones pertinentes. Por ejemplo, el compuesto

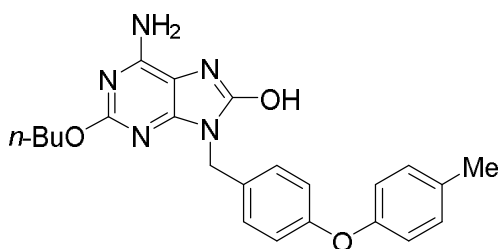
5



se puede elaborar usando como material de inicio fenol en vez de 4-hidroxibenzoato de metilo en el esquema de reacción de la **Figura 1**.

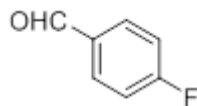
10

El compuesto



15 se puede elaborar mediante la reducción completa del grupo metiléster en el compuesto 7 de la **Figura 1**.

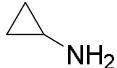
Los compuestos en la serie Ia se elaboraron usando 4-fluorobenzaldehído en lugar de 6-fluoronicotinaldehído en el esquema de reacción de la **Figura 1** y, en general, de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.



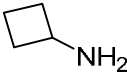
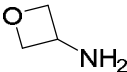
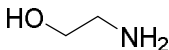
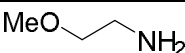
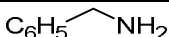
4-fluorobenzaldehído

20

Los compuestos (Ia) elaborados de esta manera se enumeran en la Tabla C.

| Tabla C – Compuestos (Ia) |                                                                                     |                     |                      |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|
| Número de compuesto       | Amina                                                                               | Espectro de masa    |                      |
|                           |                                                                                     | Masa prevista (M+H) | Masa observada (M+H) |
| Ia-01                     | n/a                                                                                 | 434,2 (M-H)         | 434,2 (M-H)          |
| Ia-02                     | MeNH <sub>2</sub>                                                                   | 449,2               | 449,1                |
| Ia-03                     |  | 475,2               | 475,3                |

(continuación)

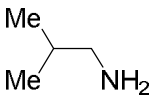
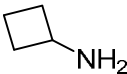
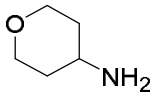
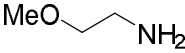
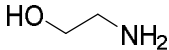
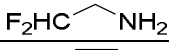
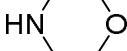
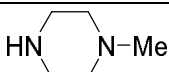
| Tabla C – Compuestos (Ia) |                                                                                   |                  |       |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------|
| Número de compuesto       | Amina                                                                             | Espectro de masa |       |
| Ia-04                     |  | 489,3            | 489,1 |
| Ia-05                     |  | 491,2            | 491,1 |
| Ia-06                     |  | 479,2            | 479,1 |
| Ia-07                     |  | 493,2            | 493,2 |
| Ia-08                     |  | 525,3            | 525,1 |

*Ejemplo 2 – Compuestos de las series (Ic), (Id), (Ie) y (IIa)*

- 5 Este ejemplo y la **Figura 2** se refiere a la síntesis de los compuestos de las series (Ic), (Id), (Ie) y (IIa), en donde se usa el compuesto (**Id-02**) como ejemplo.

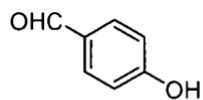
Con una excepción, las etapas en la **Figura 2** son paralelas a las de la **Figura 1** y el ejemplo anterior y los procedimientos descritos anteriormente se pueden aplicar, con las modificaciones pertinentes, en este ejemplo. La excepción es que en la tercera etapa se prepara un compuesto de cloruro de bencilo **12**, en lugar de un compuesto de bromuro de bencilo **5** (en la **Figura 1**). El procedimiento detallado para esta etapa se proporciona de la siguiente manera: A una solución en agitación del compuesto **11** (1,28 g, 4,92 mmol) en DCM (20 ml), se le agregó DIPEA (0,988 ml, 5,66 mmol) y luego Ms-Cl (0,422 ml, 5,41 mmol) a 0 °C y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual la reacción estaba completa. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto **12** (1,35 g, 4,84 mmol, 98 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

La Tabla D muestra los compuestos en la serie (Id) preparados después del procedimiento de la **Figura 2** y usando las aminas indicadas en la etapa final.

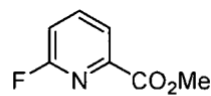
| Tabla D – Compuestos (Id) |                                                                                     |                     |                      |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|
| Número de compuesto       | Amina                                                                               | Espectro de masa    |                      |
|                           |                                                                                     | Masa prevista (M+H) | Masa observada (M+H) |
| (Id-01)                   |  | 493,3               | 493,1                |
| (Id-02)                   |  | 491,2               | 490,9                |
| (Id-03)                   |  | 521,3               | 521,3                |
| (Id-04)                   |  | 495,2               | 495,1                |
| (Id-05)                   |  | 481,2               | 481,3                |
| (Id-06)                   |  | 501,2               | 501,2                |
| (Id-07)                   |  | 507,2               | 506,9                |
| (Id-08)                   |  | 520,3               | 520,0                |

Los compuestos en la serie (Ic) se prepararon, en general, de acuerdo con los procedimientos de la **Figura 2** para los compuestos de la serie (Id), excepto que se usaron 4-hidroxibenzaldehído y metil-6-fluoropicolinato como

materiales de inicio, en lugar de 6-fluoronicotinaldehído **1** y 5-hidroxicolinato de metilo **9**.



4-hidroxibenzaldehído

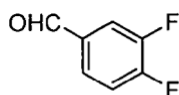


6-fluoropicolinato de metilo

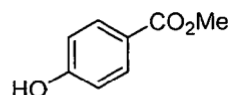
5 La Tabla E muestra los compuestos en la serie (Ic) preparados de esta manera.

| Tabla E – Compuestos (Ic) |       |                     |                      |
|---------------------------|-------|---------------------|----------------------|
| Número de compuesto       | Amina | Espectro de masa    |                      |
|                           |       | Masa prevista (M+H) | Masa observada (M+H) |
| (Ic-01)                   |       | 492,2               | 492,3                |
| (Ic-02)                   |       | 490,2               | 490,3                |
| (Ic-03)                   |       | 492,2               | 492,3                |
| (Ic-04)                   |       | 520,3               | 520,1                |
| (Ic-05)                   |       | 480,2               | 480,3                |
| (Ic-06)                   |       | 494,2               | 494,3                |
| (Ic-07)                   |       | 489,2               | 489,2                |
| (Ic-08)                   |       | 505,3               | 505,2                |

10 Los compuestos en la serie (Ie) se prepararon, en general, de acuerdo con los procedimientos de la **Figura 2** para los compuestos de la serie (Id), excepto que se usó 3, 4-difluorobenzaldehído y 4-hidroxibenzoato de metilo como materiales de inicio, en lugar de 6-fluoronicotinaldehído **1** y 5-hidroxicolinato metilo **9**.



3,4-difluorobenzaldehído



4-hidroxibenzoato de metil

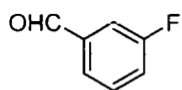
15 La Tabla F muestra los compuestos en la serie (Ie) preparados de esta manera.

| Tabla F – Compuestos (Ie) |       |                     |                      |
|---------------------------|-------|---------------------|----------------------|
| Número de compuesto       | Amina | Espectro de masa    |                      |
|                           |       | Masa prevista (M+H) | Masa observada (M+H) |
| (Ie-01)                   |       | 509,3               | 509,1                |
| (Ie-02)                   |       | 507,2               | 507,1                |
| (Ie-03)                   |       | 493,2               | 493,1                |
| (Ie-04)                   |       | 517,2               | 517,3                |

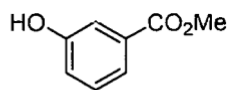
(continuación)

| Tabla F – Compuestos (Ie) |                        |                  |       |
|---------------------------|------------------------|------------------|-------|
| Número de compuesto       | Amina                  | Espectro de masa |       |
| (Ie-05)                   | <chem>COCCN</chem>     | 511,3            | 511,0 |
| (Ie-06)                   | <chem>OCCN</chem>      | 497,2            | 497,3 |
| (Ie-07)                   | <chem>COOSCCN</chem>   | 559,2            | 559,1 |
| (Ie-08)                   | <chem>C1CCNCC1</chem>  | 537,3            | 537,1 |
| (Ie-09)                   | <chem>C1CCNCC1</chem>  | 523,2            | 523,3 |
| (Ie-10)                   | <chem>CN1CCNCC1</chem> | 536,3            | 536,0 |

Los compuestos en la serie (IIa) se prepararon, en general, de acuerdo con los procedimientos de la **Figura 2** para los compuestos de la serie (Id), excepto que se usó 3-fluorobenzaldehído y 3-hidroxibenzoato de metilo como materiales de inicio, en lugar de 6-fluoronicotinaldehído **1** y 5-hidroxipicolinato de metilo **9**.



3-fluorobenzaldehído



3-hidroxibenzoato de metilo

La Tabla G muestra los compuestos en la serie (IIa) preparados de esta manera.

| Tabla G – Compuestos (IIa) |                       |                     |                      |
|----------------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|
| Número de compuesto        | Amina                 | Espectro de masa    |                      |
|                            |                       | Masa prevista (M+H) | Masa observada (M+H) |
| (IIa-01)                   | <chem>CCN</chem>      | 449,2               | 449,3                |
| (IIa-02)                   | <chem>C1CCN1</chem>   | 489,2               | 489,3                |
| (IIa-03)                   | <chem>C1CCN1</chem>   | 491,2               | 491,3                |
| (IIa-04)                   | <chem>C1CCNCC1</chem> | 519,3               | 519,4                |
| (IIa-05)                   | <chem>OCCN</chem>     | 479,2               | 479,3                |
| (IIa-06)                   | <chem>COCCN</chem>    | 493,2               | 493,3                |
| (IIa-07)                   | <chem>NCCCN</chem>    | 488,2               | 488,3                |
| (IIa-08)                   | <chem>COOSCCN</chem>  | 541,2               | 541,4                |

(continuación)

| Tabla G – Compuestos (IIa) |       |                  |       |
|----------------------------|-------|------------------|-------|
| Número de compuesto        | Amina | Espectro de masa |       |
| (IIa-09)                   |       | 525,2            | 525,3 |
| (IIa-10)                   |       | 504,3            | 504,3 |
| (IIa-11)                   |       | 526,2            | 526,4 |

*Ejemplo 3 – Compuestos de la serie (If)*

- 5 Este ejemplo y la **Figura 3** se refiere a la síntesis de los compuestos de la serie (If), en donde se usa el compuesto (If-04) como ejemplo.

Los compuestos **6** y **16** se acoplaron con  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  para obtener el compuesto **17**.

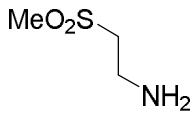
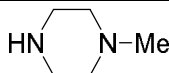
- 10 Una mezcla del compuesto **17** (1,05 g, 2,58 mmol), 4-aminobenzoato de metilo **18** (0,468 g, 3,09 mmol), aducto de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \text{CHCl}_3$  (0,264 g, 0,258 mmol), BINAP (0,321 g, 0,516 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,52 g, 7,73 mmol) en dioxano (15 ml) se hizo burbujear con  $\text{N}_2$  durante 5 min, luego se selló, se agitó a 100 °C durante 5 h, después de lo cual la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y el sólido se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró. El producto crudo se purificó en una columna ISCO de sílice de 12 g, que se eluyó con 20 % de MeOH en DCM (0-20 % de gradiente de DCM). Las fracciones deseadas se concentraron para obtener el compuesto **19** (342,7 mg, 0,718 mmol, 27,8 %).
- 15

En general, de acuerdo con los procedimientos anteriores y el esquema de reacción de la **Figura 3**, el compuesto **19** se usó para preparar compuestos en la serie (If) usando las aminas que se muestran en la Tabla H.

20

| Tabla H – Compuestos (If) |       |                     |                      |
|---------------------------|-------|---------------------|----------------------|
| Número de compuesto       | Amina | Espectro de masa    |                      |
|                           |       | Masa prevista (M+H) | Masa observada (M+H) |
| (If-01)                   |       | 491,3               | 491,0                |
| (If-02)                   |       | 479,2               | 479,0                |
| (If-03)                   |       | 519,3               | 519,0                |
| (If-04)                   |       | 489,3               | 489,4                |
| (If-05)                   |       | 499,2               | 499,1                |
| (If-06)                   |       | 489,3               | 489,1                |
| (If-07)                   |       | 507,3               | 507,2                |
| (If-08)                   |       | 493,3               | 493,5                |

(continuación)

| Tabla H – Compuestos (If) |                                                                                   |                  |       |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------|
| Número de compuesto       | Amina                                                                             | Espectro de masa |       |
| (If-09)                   |  | 541,2            | 541,1 |
| (If-10)                   |  | 518,3            | 518,0 |

Ejemplo 4 – Compuesto de la serie (Ig)

5 Este ejemplo y la **Figura 7** se refieren a la preparación del compuesto **Ig-01**.

Una mezcla del compuesto **25** (n.º de reg. CAS 1394947-77-3, 2,36 g, 12,81 mmol) y el compuesto **1** (1,923 g, 15,38 mmol) en DMF (25,6 ml) se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,125 g, 15,38 mmol) y luego se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se agitó durante 1 h. El sólido de color crema resultante se recolectó mediante filtración y se secó al aire para obtener el compuesto **26** (3,51 g, 12,13 mmol, 95 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,03 (s, 1H), 8,69 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J=0,7 Hz, 1H), 8,21 (dd, J=8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J=0,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J=8,8 Hz, 1H), 1,70 - 1,65 (m, 9H)

A una mezcla en agitación del compuesto **26** (1,0 g, 3,46 mmol) en DCM (5 ml), se le agregó TFA (2,66 ml, 34,6 mmol), después de agitarse a temperatura ambiente durante 5 h, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El producto crudo luego se absorbió en DCM y se neutralizó cuidadosamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó en una columna ISCO de sílice (40 g), que se eluyó con 20 % de MeOH en DCM (0-30% de gradiente de DCM). Las fracciones deseadas se concentraron para obtener el compuesto **27** (490 mg, 2,59 mmol, 74,9 % de rendimiento). LCMS ESI: calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> = 190,1 (M+H<sup>+</sup>), encontrado 190,1 (M+H<sup>+</sup>).

Una mezcla del compuesto **27** (243 mg, 1,285 mmol) en DMF (5 ml) se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (231 mg, 1,670 mmol) y luego el compuesto **28** (461 mg, 1,927 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante columna ISCO de sílice (24 g), que se eluyó con acetato de etilo/hexanos, 0-80 % de gradiente. Las fracciones deseadas se concentraron para obtener el compuesto **29** (230 mg, 0,662 mmol, 51,5 % de rendimiento). LCMS ESI: calculado para C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si = 348,2 (M+H<sup>+</sup>), encontrado 348,2 (M+H<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 10,01 (s, 1H), 8,65 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,20 - 8,16 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,06 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,28 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,99 (t, J=5,1 Hz, 2H), 0,87 (s, 6H), 0,00 (d, J=2,9 Hz, 9H).

Una solución del compuesto **29** (100 mg, 0,288 mmol) en MeOH (3 ml) se trató con NaBH<sub>4</sub> (10,89 mg, 0,288 mmol) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante columna ISCO de sílice (24g) y se eluyó con etilacetato/hexanos, 0-100% de gradiente. Las fracciones deseadas se concentraron para obtener el compuesto **30** (70 mg, 0,200 mmol, 69,6 % de rendimiento). LCMS ESI: calculado para C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si = 350,2 (M+H<sup>+</sup>), encontrado 350,4 (M+H<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,18 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,94 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,22 (t, J=5,3 Hz, 2H), 3,98 (t, J=5,3 Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,03 - 0,01 (m, 3H), 0,00 (s, 3H).

El compuesto **30** (110 mg, 0,315 mmol) en DCM (3 ml) se trató, con agitación, con base de Hunig (0,060 ml, 0,346 mmol) y luego Ms-Cl (0,026 ml, 0,330 mmol) lentamente a 0 °C y luego mediante agitación a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto **31** (110 mg, 0,353 mmol, 94 % de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI : calculado para C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si = 368,1 (M+H<sup>+</sup>), encontrado 368,2 (M+H<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,21 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,00 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,37 - 4,28 (m, 2H), 4,05 (dd, J=5,5, 4,2 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

El compuesto **31** luego se usó en el compuesto **Ig-01**, usando los procedimientos de los ejemplos anteriores, con las modificaciones pertinentes. LCMS ESI: calculado para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> = 441,2 (M+H<sup>+</sup>), encontrado 441,0 (M+H<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,10 (s, 1H), 8,15 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,97 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,48 (s a, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,15 (t, J=6,6 Hz, 2H), 4,08 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,91 (d a,

J=6,4 Hz, 2H), 1,71 - 1,54 (m, 2H), 1,46 - 1,28 (m, 2H), 0,90 (t, J=7.3 Hz, 3H).

#### *Ejemplo 5 – Ensayo de actividad agonista de TLR7*

- 5 Este ejemplo describe un método para evaluar la actividad agonista de TLR7 de los compuestos divulgados en la presente memoria descriptiva.

Las células blue de riñón embrionario humano modificadas por ingeniería genética (células HEK-Blue™ TLR; Invivogen) que poseen un transgén indicador de fosfatasa alcalina embrionaria secretada (SEAP) por TLR7 humano se suspendieron en un medio de cultivo no selectivo (DMEM con alta glucosa (Invitrogen), enriquecido con 10 % de suero bovino fetal (Sigma)). Las células HEK-Blue™ TLR7 se agregaron a cada pocillo de una placa de cultivo tisular de 384 pocillos (15.000 células por pocillo) y se incubaron 16-18 h a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>. Los compuestos (100 nl) se distribuyeron en pocillos que contenían las células HEK-Blue™ TLR y las células tratadas se incubaron a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>. Después de 18 h de tratamiento, se agregaron 10 microlitros de reactivo Quanti-Blue™ recientemente preparado (Invivogen) a cada pocillo, se incubaron durante 30 min (37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>) y se midieron los niveles de SEAP usando un lector de placas Envision (OD = 620 nm). Se calcularon los valores de concentración efectiva máxima media (EC<sub>50</sub>; concentración del compuesto que induce una respuesta intermedia entre el valor inicial y máximo del ensayo).

- 20 La **Figura 6** es un gráfico representativo que muestra los datos así obtenidos para el compuesto (**Ib-02**).

#### *Ejemplo 6 – Ensayo de inducción de interleucina 6*

- 25 Este ejemplo describe un método para evaluar la inducción de interleucina 6 mediante los compuestos divulgados en la presente memoria descriptiva.

Los compuestos diluidos en DMSO se transfirieron a pocillos individuales de una placa de 384 pocillos con fondo en forma de V transparente de Matrix Technologies usando tecnología de manipulación de líquidos acústica ECHO (25 nl por pocillo). Se agregaron muestras de sangre humana (25 ul) a cada pocillo usando un instrumento de manipulación de líquidos Felix de CyBio. La placa se agitó en un agitador de placas durante 3 min antes de incubar las mezclas de reacción a 37 °C durante 20 h. Luego, se agregó medio basal RPMI 1640 (enriquecido con L-glutamina) a cada pocillo (25 ul por pocillo) antes de liberar plasma de cada muestra mediante centrifugación (450 x g, 5 min, temperatura ambiente). Las muestras de plasma tratadas (3 ul) se transfirieron posteriormente a pocillos individuales de una placa ProxiPlate de 384 pocillos blanca con poca profundidad (Perkin Elmer) usando un instrumento de manipulación de líquidos Felix y sus niveles de interleucina 6 se midieron usando tecnología AlphaLISA como lo describe el fabricante, PerkinElmer. El software de análisis de datos se usó para determinar los valores de EC<sub>50</sub> del compuesto en donde el valor inicial se estableció usando valores de DMSO promedio y 100 % de inducción establecida usando valores de compuesto de referencia a la mayor concentración evaluada. La EC<sub>50</sub> se puede determinar con un software tal como Graphpad Prism™.

40

#### *Ejemplo 7 – Conjugación mediada por transglutaminasa*

El siguiente procedimiento se puede usar para la conjugación mediada por transglutaminasa de compuestos agonista-enlazador, en donde el enlazador tiene un grupo amina que puede actuar como un donante de amina. El anticuerpo puede ser uno que tiene una glutamina que reacciona a transglutaminasa, por ejemplo, uno con una sustitución N297A o N297Q. La transglutaminasa bacteriana recombinante con una relación molar de anticuerpo:enzima de 5:1 realiza la conjugación. La conjugación se realiza usando protocolos estándares en 50 mM de amortiguador Tris, pH 8,0, incubado durante la noche a 37 °C. El conjugado resultante se purifica en una columna de proteína A, equilibrada previamente con 50 mM de Tris, pH 8,0. El conjugado se eluye con amortiguador de citrato de sodio 0,1 M, pH 3,5. Las fracciones eluidas se neutralizan con Tris 1 M, pH 9,0. El conjugado se puede formular en 20 mg/ml de sorbitol, 10 mg/ml de glicina, pH 5,0.

Los expertos en la técnica comprenderán que las condiciones y las metodologías en el presente ejemplo son ilustrativas y no limitativas y que en el estado de la técnica se conocen variaciones de estas u otros enfoques de conjugación que se pueden usar en la presente invención

55

La descripción detallada anterior de la invención incluye pases que se relacionan principal o exclusivamente con partes o aspectos particulares de la invención. Debe tenerse en cuenta que esto se realiza para una mayor claridad y conveniencia, que una característica particular puede ser relevante en más de un solo pase en el cual se describe y que la descripción de la presente incluye todas las combinaciones adecuadas de la información que se encuentra en los diferentes pases. De manera similar, si bien las distintas figuras y descripciones de la presente se relacionan con modalidades específicas de la invención y aspectos de la divulgación, se debe tener en cuenta que cuando se describe una característica específica en el contexto de una figura o modalidad particulares, la figura también se puede usar, con el alcance adecuado, en el contexto de otra figura o modalidad, en combinación con otra figura o en la invención en general.

65

Asimismo, si bien la presente invención se ha descrito particularmente en términos de ciertas modalidades preferidas, la invención no se limita a esas modalidades preferidas. En cambio, el alcance de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas.

## 5 Referencias

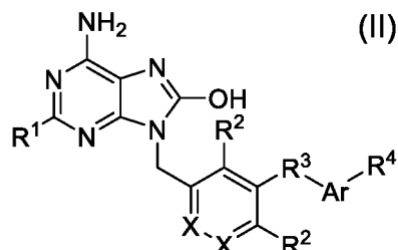
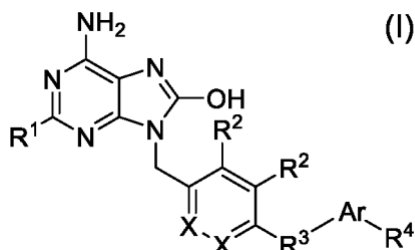
A continuación se proporcionan las citas completas de las siguientes referencias citadas de manera abreviada por el primer autor (o inventor) y fecha, en la presente memoria descriptiva.

- 10 Akinbobuyi *et al.*, ACS 2013 69<sup>th</sup> Southwest Regional Meeting, Abstract SWRM-70, "Synthesis and evaluation of purine-based toll-like receptor 7 agonists and their antibody conjugates."
- 15 Akinbobuyi *et al.*, ACS 2015 Joint Southeastern/Southwest Regional Meeting, Abstract 392, "Synthesis of functionalized purine analogs for antibody conjugation" [2015a].
- Akinbobuyi *et al.*, Tetrahedron Lett. 2015, 56, 458, "Facile syntheses of functionalized toll-like receptor 7 agonists" [2015b].
- 20 Akinbobuyi *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016, 26, 4246, "Synthesis and immunostimulatory activity of substituted TLR7 agonists."
- Barberis *et al.*, documento US 2012/0003298 A1 (2012).
- 25 Beesu *et al.*, J. Med. Chem. 2017, 60, 2084, "Identification of High-Potency Human TLR8 and Dual TLR7/TLR8 Agonists in Pyrimidine-2,4-diamines."
- Berghöfer *et al.*, J. Immunol. 2007, 178, 4072, "Natural and Synthetic TLR7 Ligands Inhibit CpG-A- and CpG-C-Oligodeoxynucleotide-Induced IFN- $\alpha$  Production."
- 30 Bonfanti *et al.*, documento US 2014/0323441 A1 (2015) [2015a].
- Bonfanti *et al.*, documento US 2015/0299221 A1 (2015) [2015b].
- Carson *et al.*, documento US 2013/0202629 A1 (2013).
- 35 Carson *et al.*, documento US 8.729.088 B2 (2014).
- Carson *et al.*, documento US 9.050.376 B2 (2015).
- 40 Carson *et al.*, documento US 2016/0199499 A1 (2016).
- Chan *et al.*, Bioconjugate Chem. 2009, 20, 1194, "Synthesis and Immunological Characterization of Toll-Like Receptor 7 Agonistic Conjugates."
- 45 Chan *et al.*, Bioconjugate Chem. 2011, 22, 445, "Synthesis and Characterization of PEGylated Toll Like Receptor 7 Ligands."
- Cortez *et al.*, documento US 2017/0044168 A1 (2017). [2017a].
- 50 Cortez *et al.*, documento US 2017/0121421 A1 (2017). [2017b].
- Desai *et al.* documento US 9.127.006 B2 (2015).
- Ding *et al.*, documento WO 2016/107536 A1 (2016).
- 55 Ding *et al.*, documento US 2017/0273983 A1 (2017) [2017a].
- Ding *et al.*, documento WO 2017/076346 A1 (2017) [2017b].
- 60 Gadd *et al.*, Bioconjugate Chem. 2015, 26, 1743, "Targeted Activation of Toll-Like Receptors: Conjugation of a Toll-Like Receptor 7 Agonist to a Monoclonal Antibody Maintains Antigen Binding and Specificity."
- Graupe *et al.*, documento US 8.993.755 B2 (2015).
- 65 Halcomb *et al.*, documento US 9.161.934 B2 (2015).

- Hashimoto *et al.*, documento US 2009/0118263 A1 (2009).
- Hirota *et al.*, documento US 6.028.076 (2000).
- 5 Holldack *et al.*, documento US 2012/0083473 A1 (2012).
- Isobe *et al.*, documento US 6.376.501 B1 (2002).
- 10 Isobe *et al.*, documento JP 2004137157 (2004).
- Isobe *et al.*, J. Med. Chem. 2006, 49 (6), 2088, "Synthesis and Biological Evaluation of Novel 9-Substituted-8-Hydroxyadenine Derivatives as Potent Interferon Inducers."
- 15 Isobe *et al.*, documento US 7.521.454 B2 (2009) [2009a].
- Isobe *et al.*, documento US 2009/0105212 A1 (2009) [2009b].
- Isobe *et al.*, documento US 2011/0028715 A1 (2011).
- 20 Isobe *et al.*, documento US 8.148.371 B2 (2012).
- Jensen *et al.*, documento WO 2015/036044 A1 (2015).
- 25 Kasibhatla *et al.*, documento US 7.241.890 B2 (2007).
- Koga-Yamakawa *et al.*, Int. J. Cancer 2013, 132 (3), 580, "Intratracheal and oral administration of SM-276001: A selective TLR7 agonist, leads to antitumor efficacy in primary and metastatic models of cancer."
- 30 Li *et al.*, documento US 9.902.730 B2 (2018).
- Lioux *et al.*, documento US 9.295.732 B2 (2016).
- Lund *et al.*, Proc. Nat'l Acad. Sci (USA) 2004, 101 (15), 5598, "Recognition of single-stranded RNA viruses by Toll-like receptor 7."
- 35 Maj *et al.*, documento US 9.173.935 B2 (2015).
- McGowan *et al.*, J. Med. Chem. 2017, 60, 6137, "Identification and Optimization of Pyrrolo[3,2-d]pyrimidine Toll-like Receptor 7 (TLR7) Selective Agonists for the Treatment of Hepatitis B."
- 40 Musmuca *et al.*, J. Chem. Information & Modeling 2009, 49 (7), 1777, "Small-Molecule Interferon Inducers. Toward the Comprehension of the Molecular Determinants through Ligand-Based Approaches."
- 45 Ogita *et al.*, documento US 2007/0225303 A1 (2007).
- Peterson, Rachel; Honor Program Thesis, "Synthesis of Sulfur and Amino-8-Substituted Adenine Derivatives as TLR7 Agonists," Baylor University (2014),
- 50 Pryde, documento US 7.642.350 B2 (2010).
- Roethle *et al.*, J. Med. Chem 2013, 56, 7324, "Identification and Optimization of Pteridinone Toll-like Receptor 7 (TLR7) Agonists for the Oral Treatment of Viral Hepatitis."
- 55 Seifert, Zacharie; Master of Science Thesis, "Synthesis and Evaluation of 8-Substituted Adenine Derivatives as Toll-like Receptor 7 Agonists," Baylor University (2015).
- Vernejoul *et al.*, documento US 2014/0141033 A1 (2014).
- 60 Yu *et al.*, PLoS One 2013, 8 (3), e56514, "Toll-Like Receptor 7 Agonists: Chemical Feature Based Pharmacophore Identification and Molecular Docking Studies."
- Zhang *et al.*, Immunity 2016, 45, 737, "Structural Analysis Reveals that Toll-like Receptor 7 Is a Dual Receptor for Guanosine and Single-Stranded RNA."
- 65 Zurawski *et al.*, documento US 2012/0231023 A1 (2012).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por las fórmulas (I) o (II)



en las que

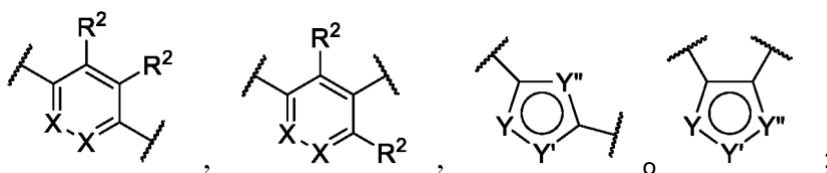
R<sup>1</sup> es (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)O, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>O, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)C(=O)O, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)NH, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>NH o (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)C(=O)NH;

R<sup>2</sup> es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo, O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), CN o NO<sub>2</sub>;

X es, independientemente en cada aparición, CR<sup>2</sup> o N;

R<sup>3</sup> es O, S, NH o N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

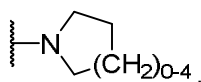
Ar es



en donde uno de Y, Y' e Y'' se selecciona de -O-, -S-, -NH- y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)- y los otros dos de Y, Y' e Y'' se seleccionan de =N- y =CR<sup>2</sup>-;

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo, O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), CN, NO<sub>2</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>R<sup>5</sup>, en donde el subíndice x es 1, 2, 3 o 4 y

R<sup>5</sup> es H, halo, OH, CN, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, NH(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), NH(bicicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), NH(espirocicloalquilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), N(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(arilo), N((CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(arilo))<sub>2</sub>, un resto amina cíclica que tiene la estructura

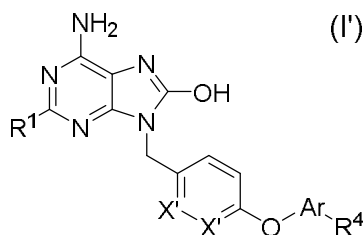


un resto aromático o heteroaromático de 6 miembros o un resto heteroaromático de 5 miembros; en donde

un resto alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, espirocicloalquilo, amina cíclica, aromática o heteroaromática de 6 miembros o heteroaromática de 5 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, halo, CN, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), C(=O)(Me), SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), C(=O)(Et), NH<sub>2</sub>, NH(Me), N(Me)<sub>2</sub>, NH(Et), N(Et)<sub>2</sub> y N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y

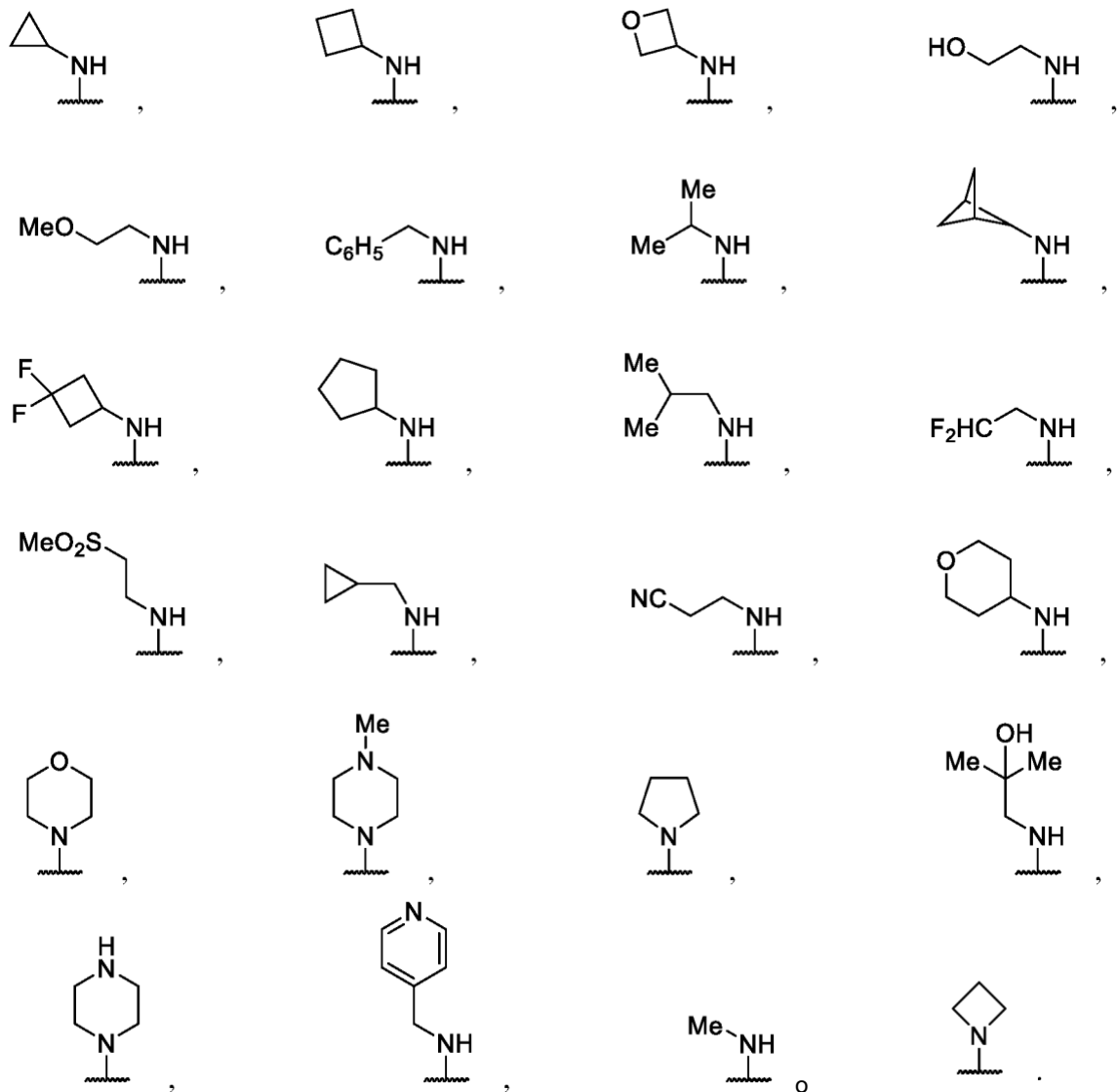
un resto cicloalquilo, bicicloalquilo, espiroalquilo o amina cíclica puede tener un grupo CH<sub>2</sub> reemplazado por O, S, NH, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o N(Boc).

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, representado por la fórmula (I')



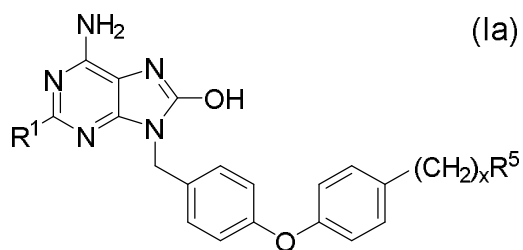
en la que X' es independientemente CH o N.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde  $R^4$  es  $CH_2R^5$  y  $R^5$  es OH, Cl,

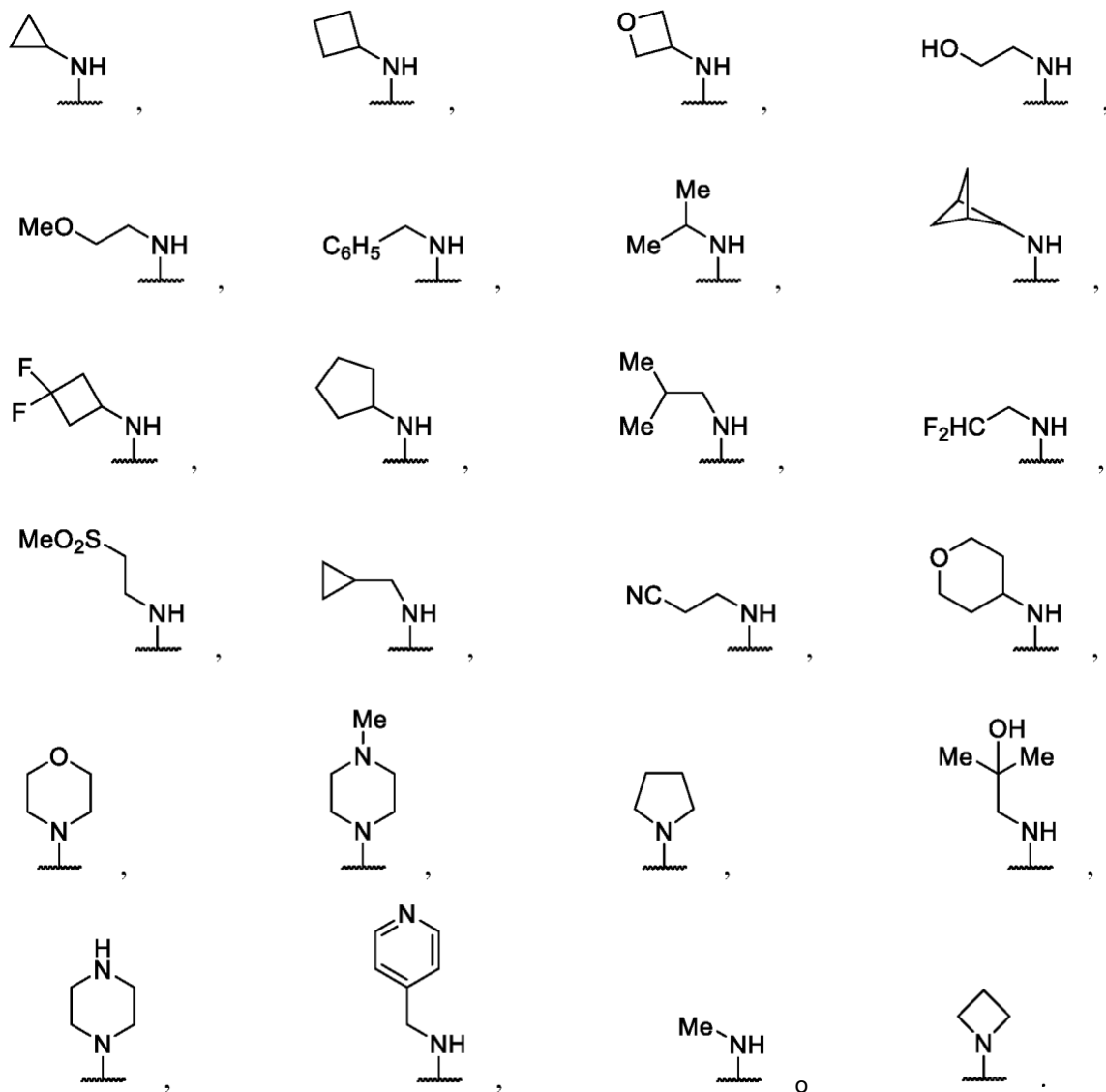


5

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, representado por la fórmula (Ia)

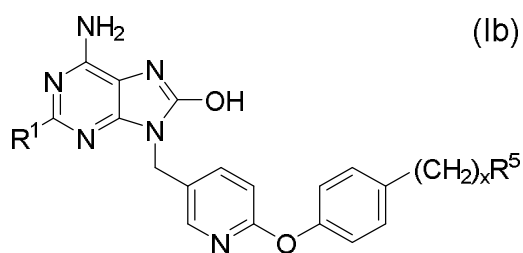


10 5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en donde  $R^1$  es  $n$ -BuO,  $x$  es 1 y  $R^5$  es OH, Cl,

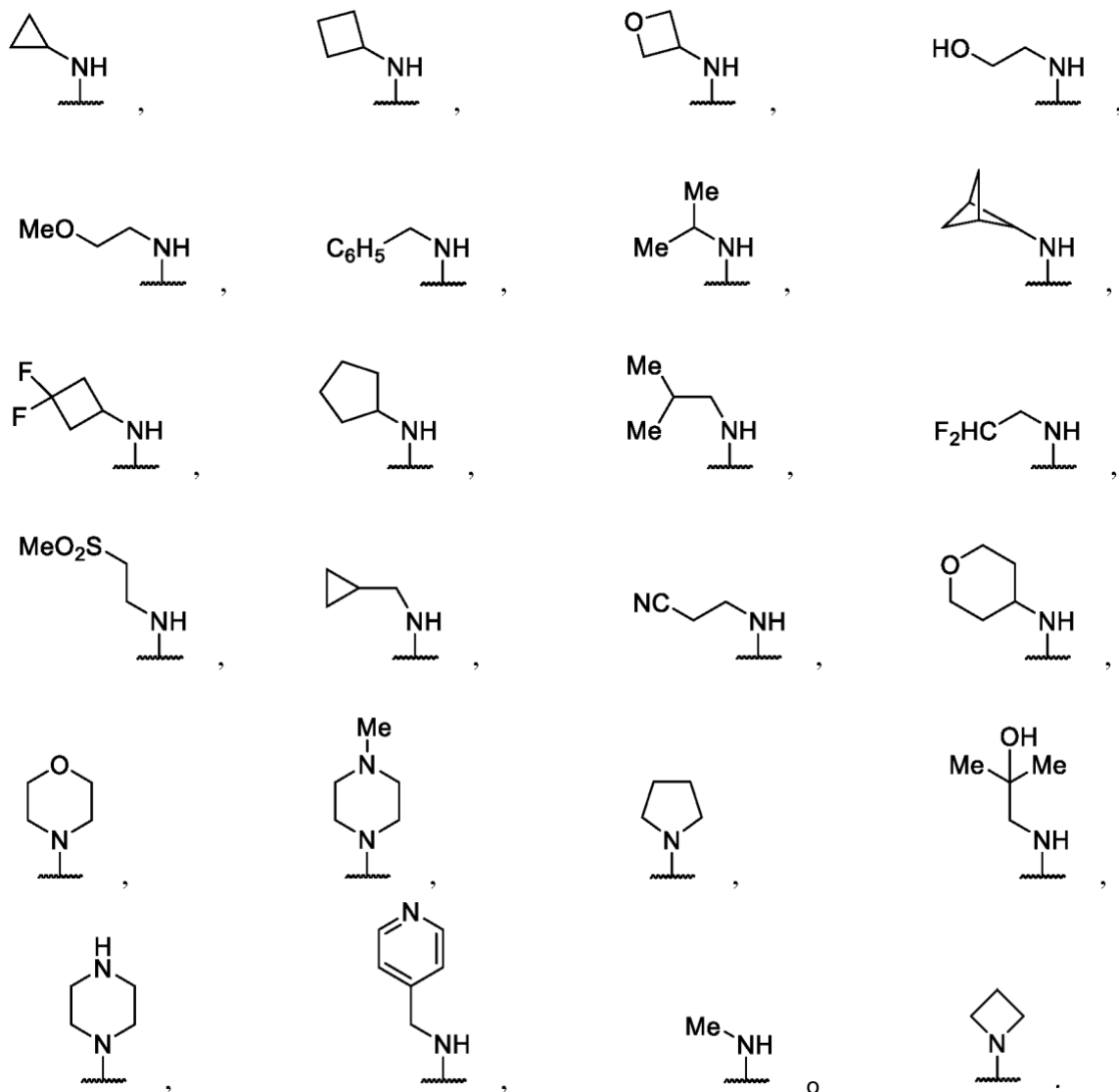


6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, representado por la fórmula (Ib)

5

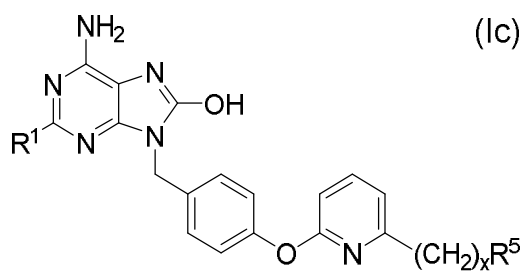


7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 6, en donde R<sup>1</sup> es *n*-BuO, x es 1 y R<sup>5</sup> es OH, Cl,

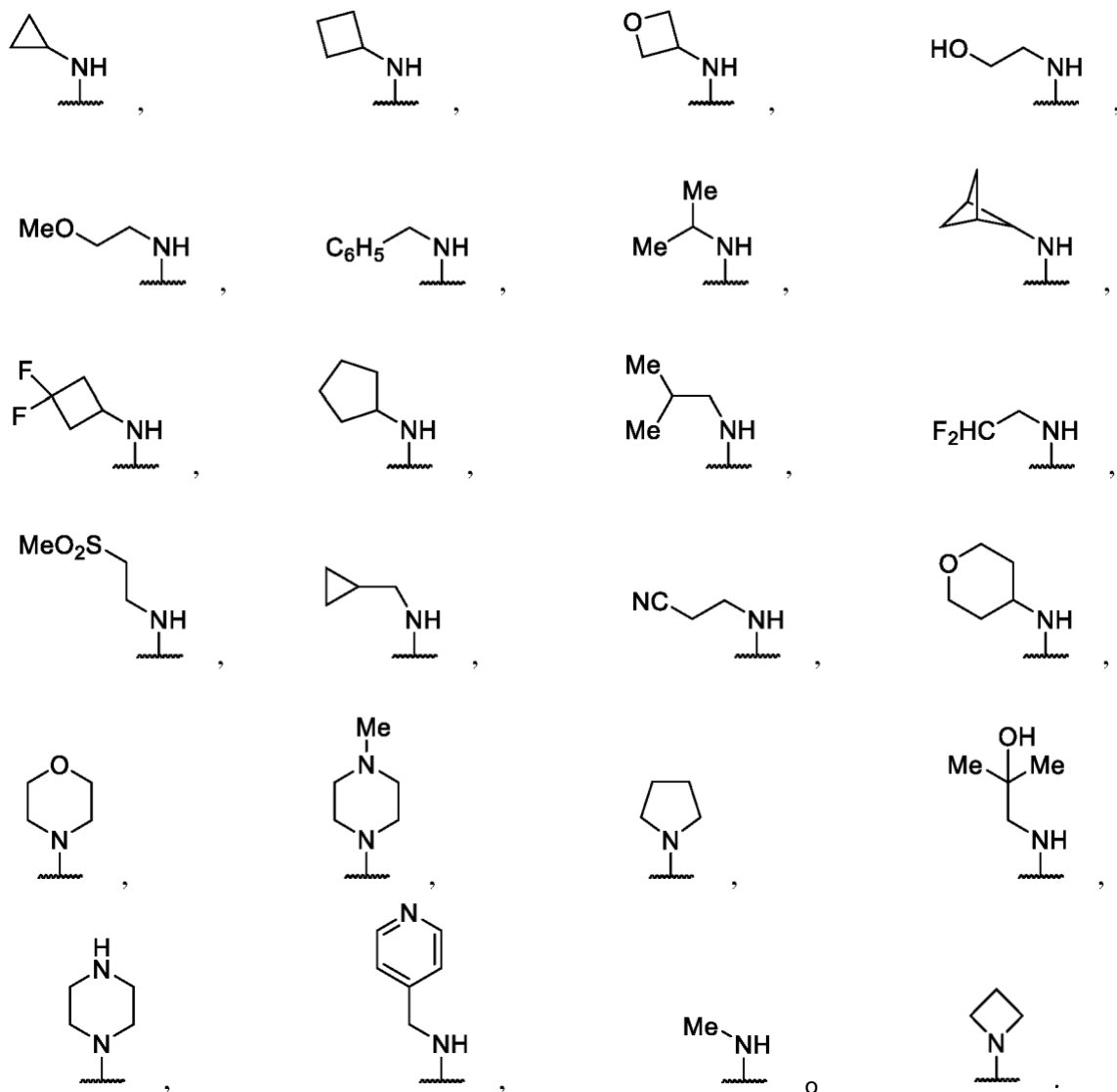


8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, representado por la fórmula (Ic)

5

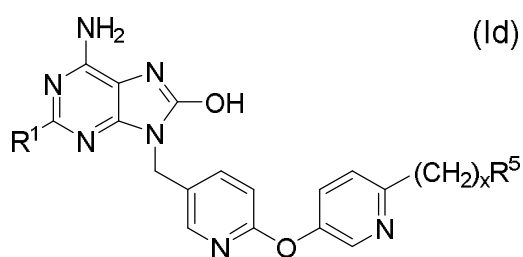


9. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 8, en donde R<sup>1</sup> es *n*-BuO, x es 1 y R<sup>5</sup> es OH, Cl,

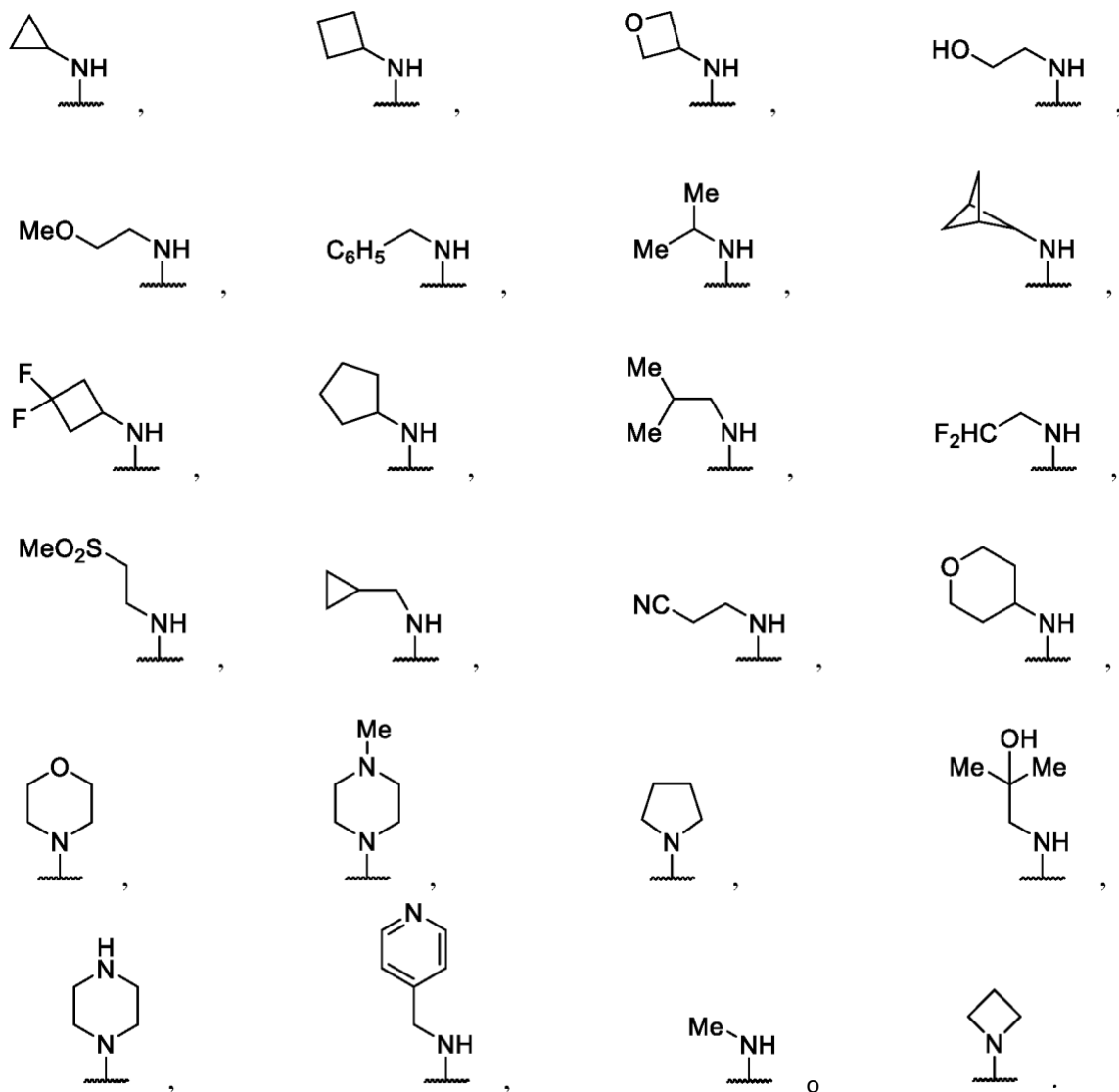


10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, representado por la fórmula (Id)

5

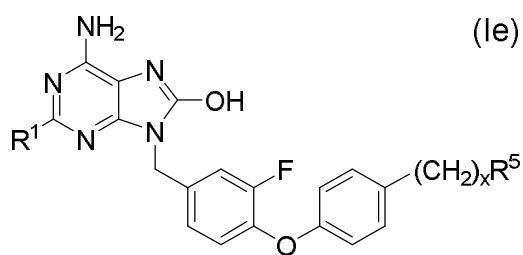


11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 10, en donde R<sup>1</sup> es n-BuO, x es 1 y R<sup>5</sup> es OH, Cl,

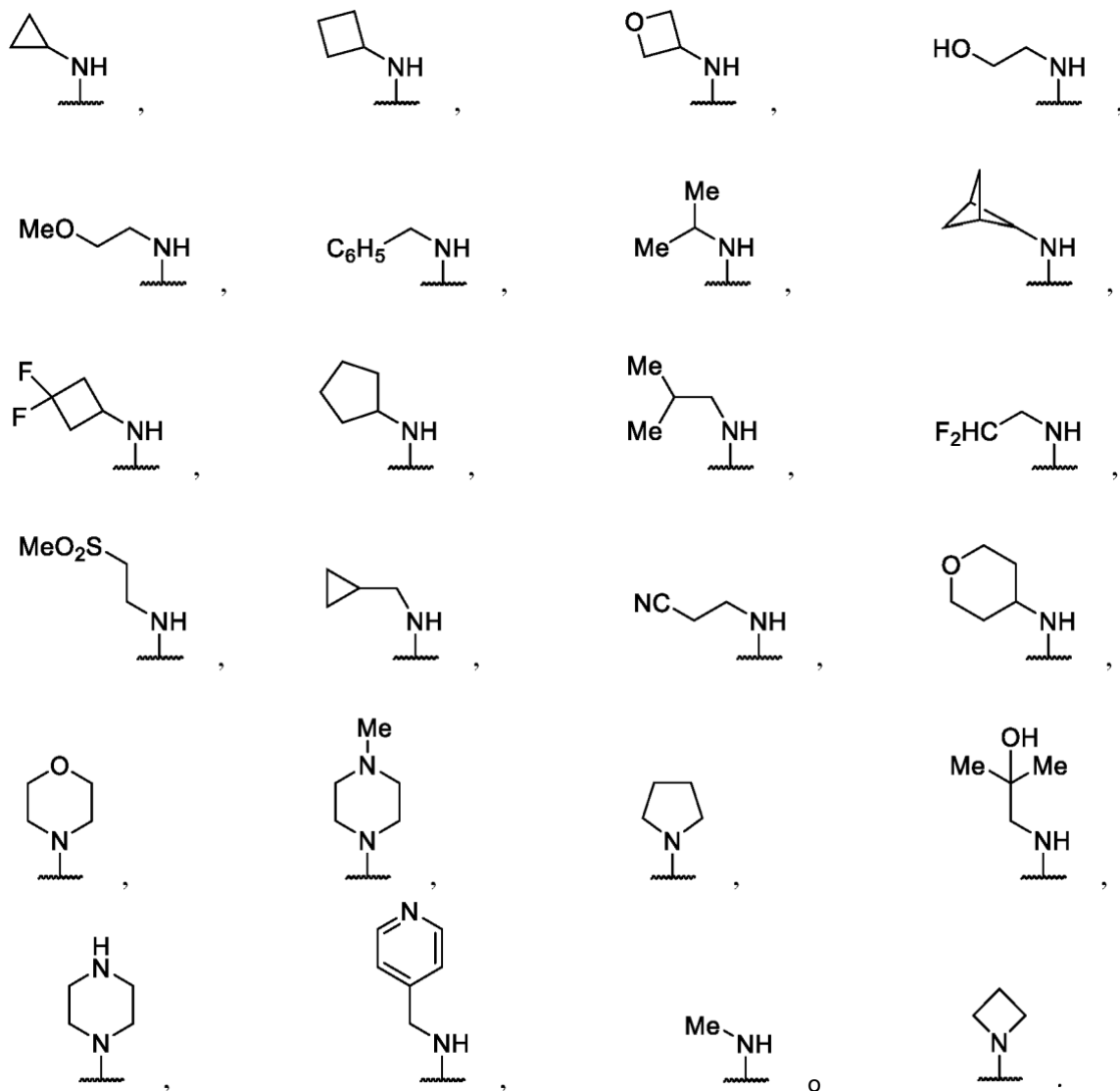


12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, representado por la fórmula (Ie)

5

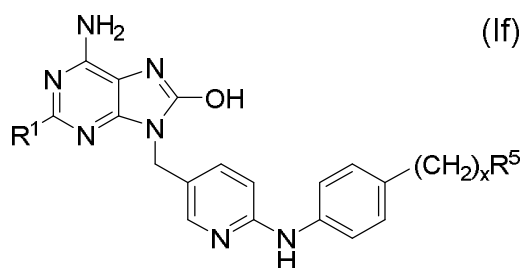


13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 12, en donde R<sup>1</sup> es *n*-BuO, x es 1 y R<sup>5</sup> es OH, Cl,

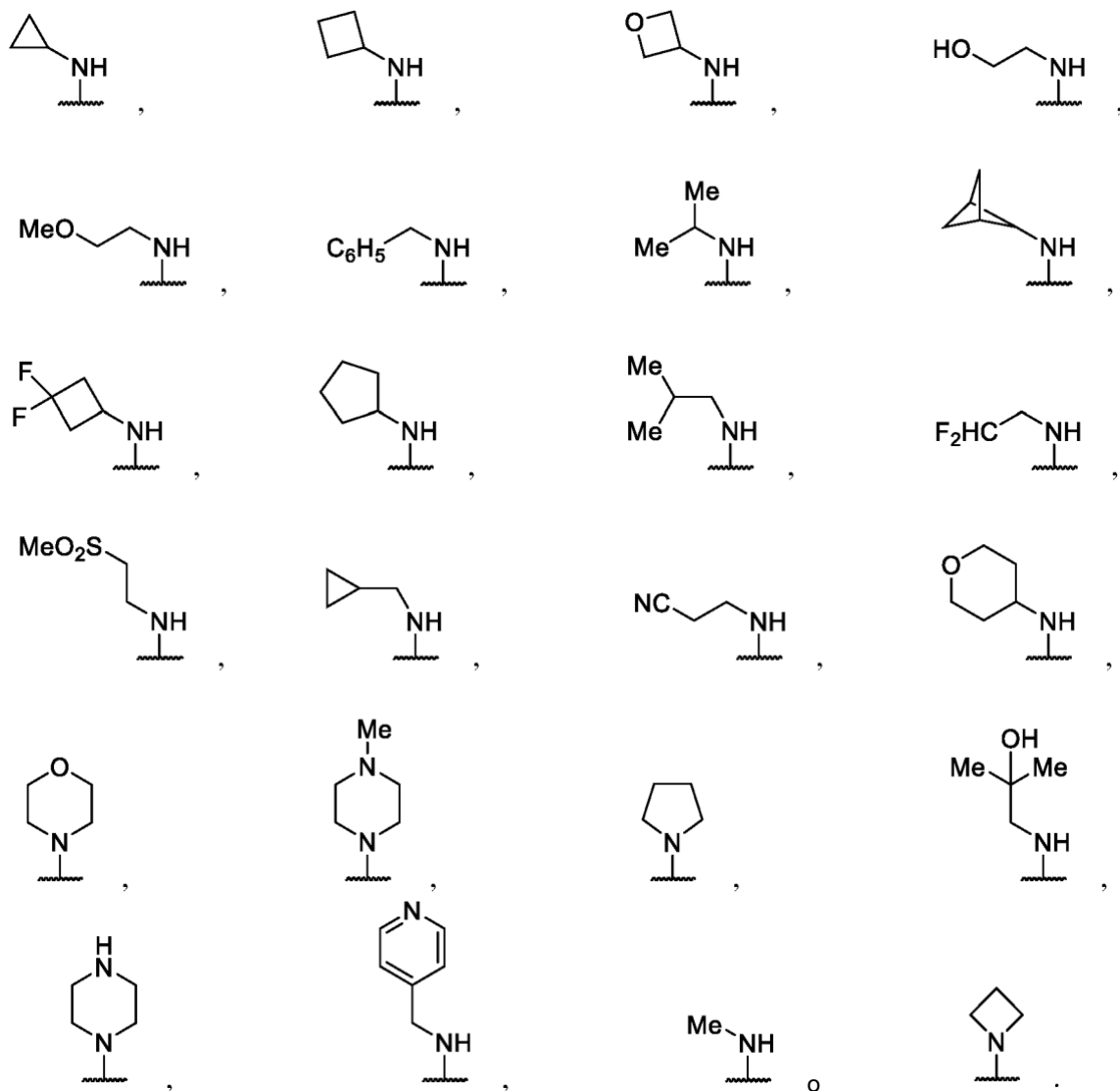


14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, representado por la fórmula (If)

5

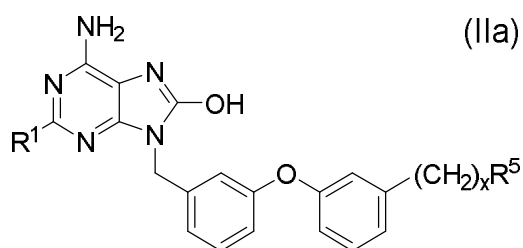


15. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 14, en donde R<sup>1</sup> es *n*-BuO, x es 1 y R<sup>5</sup> es OH, Cl,

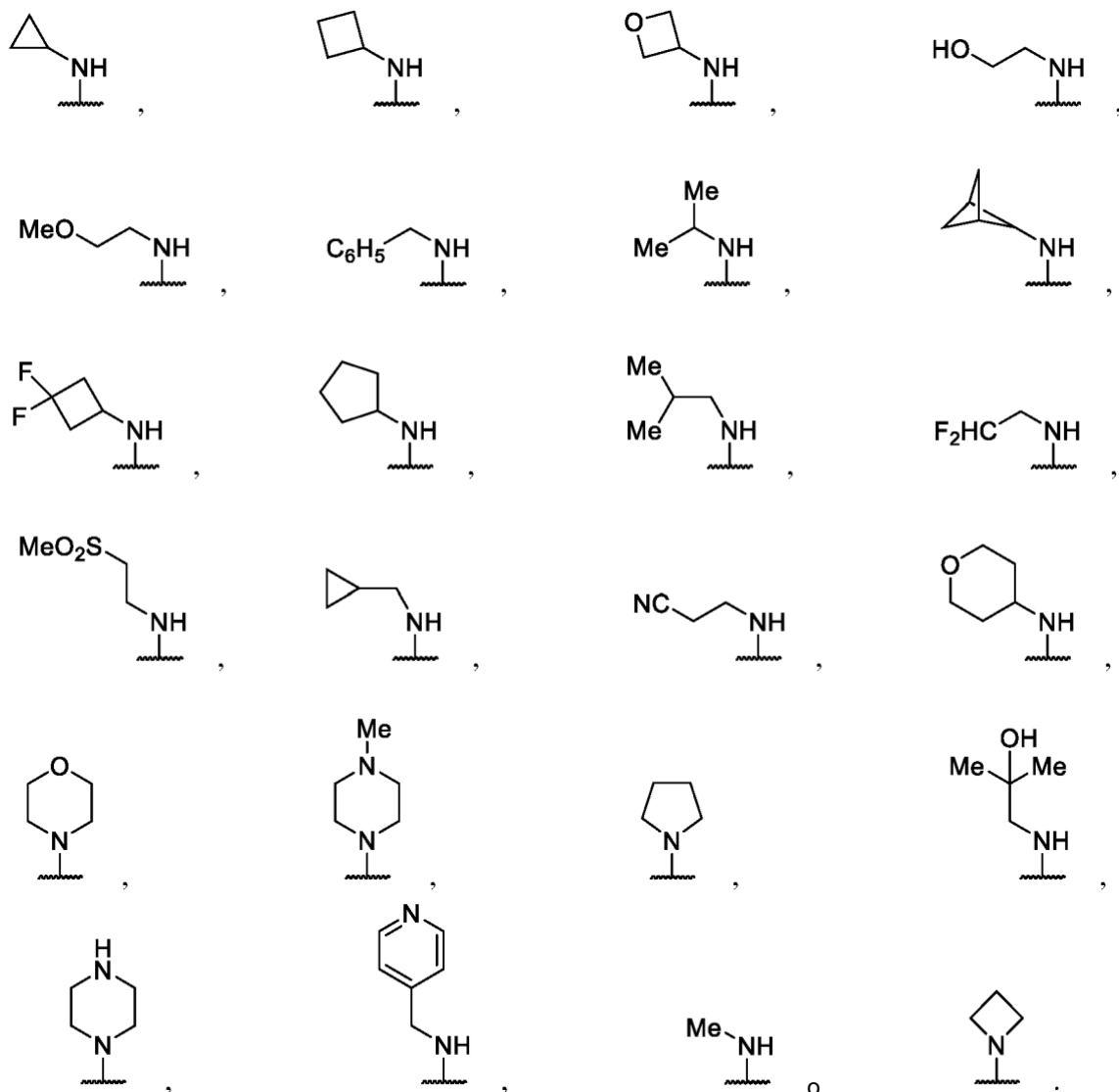


16. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, representado por la fórmula (IIa)

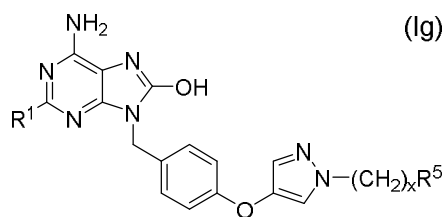
5



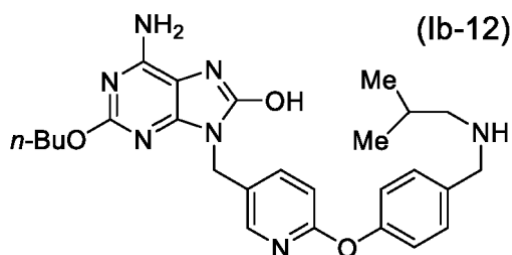
17. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 16, en donde R<sup>1</sup> es *n*-BuO, x es 1 y R<sup>5</sup> es OH, Cl,



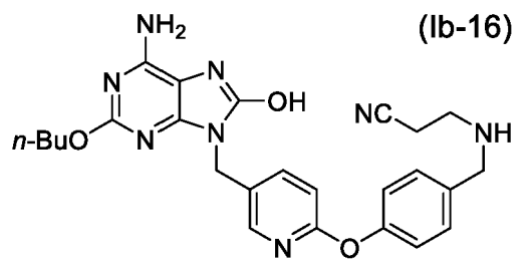
18. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 o 6, que tiene una estructura representada por la fórmula (Ig):

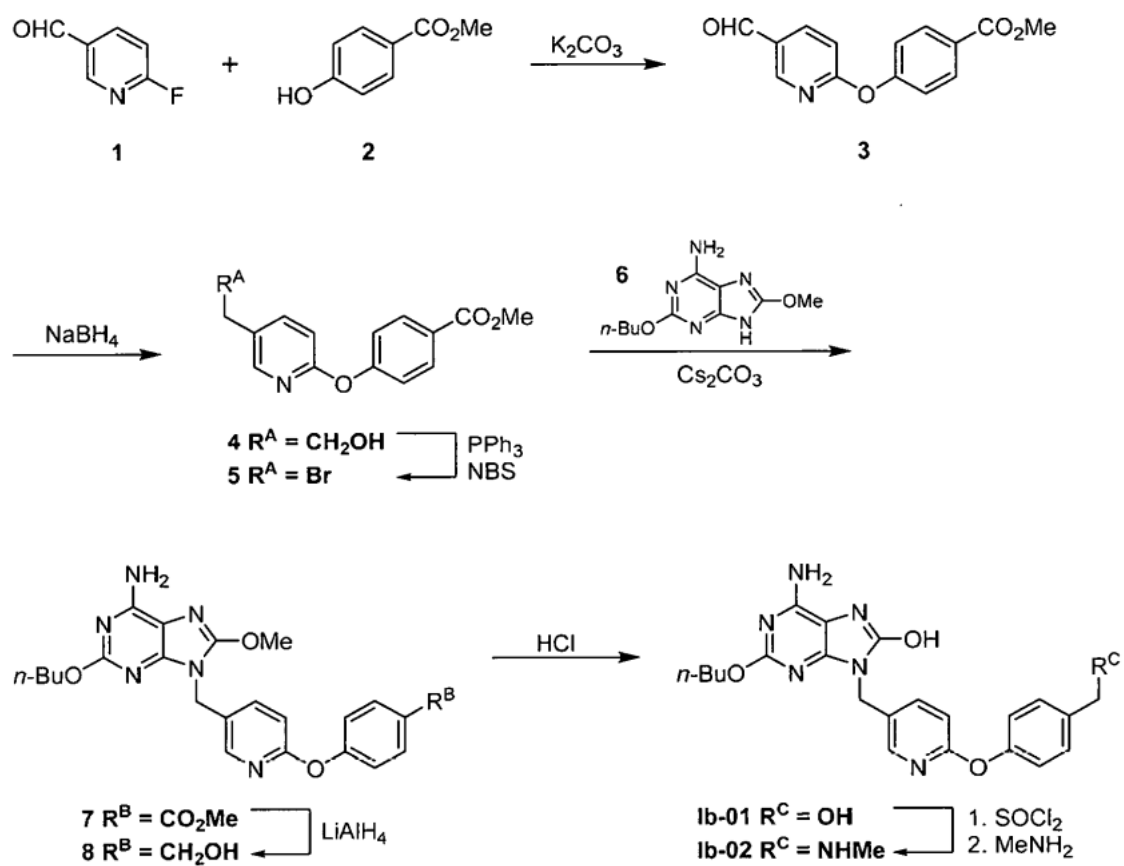


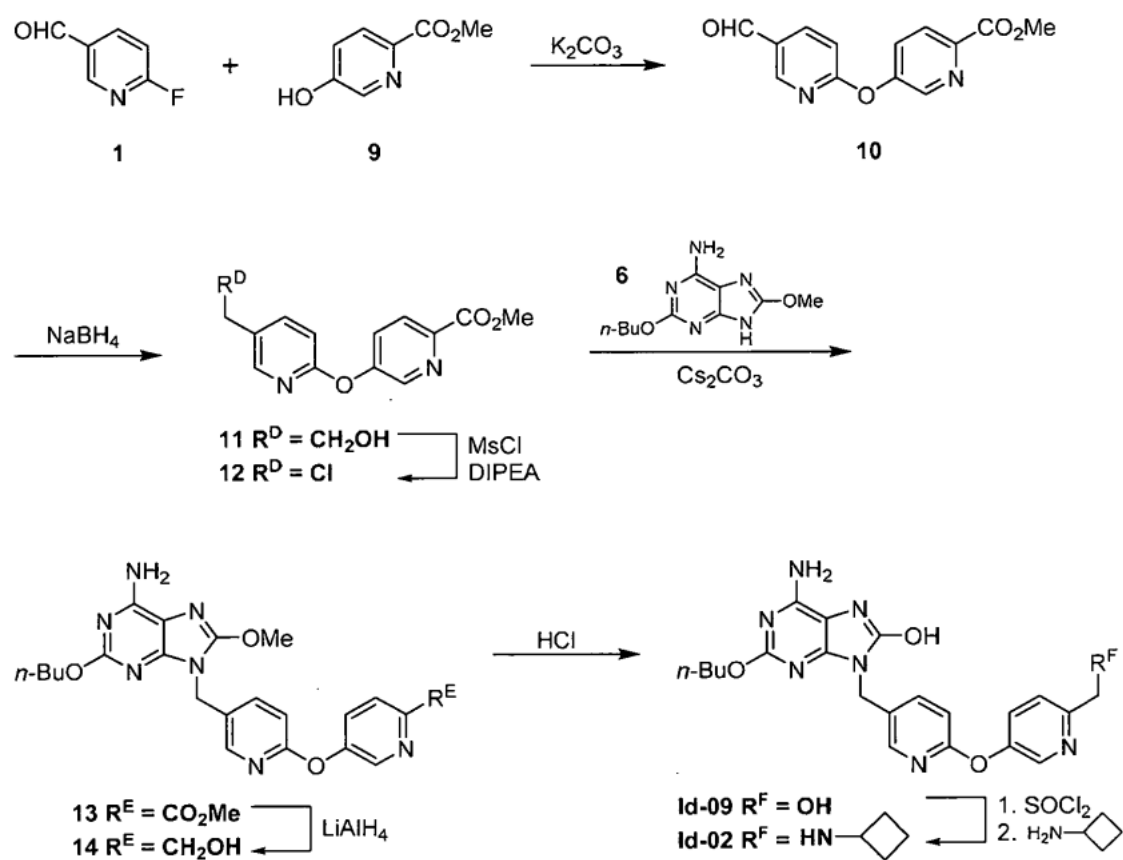
19. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 o 6, en donde el compuesto es

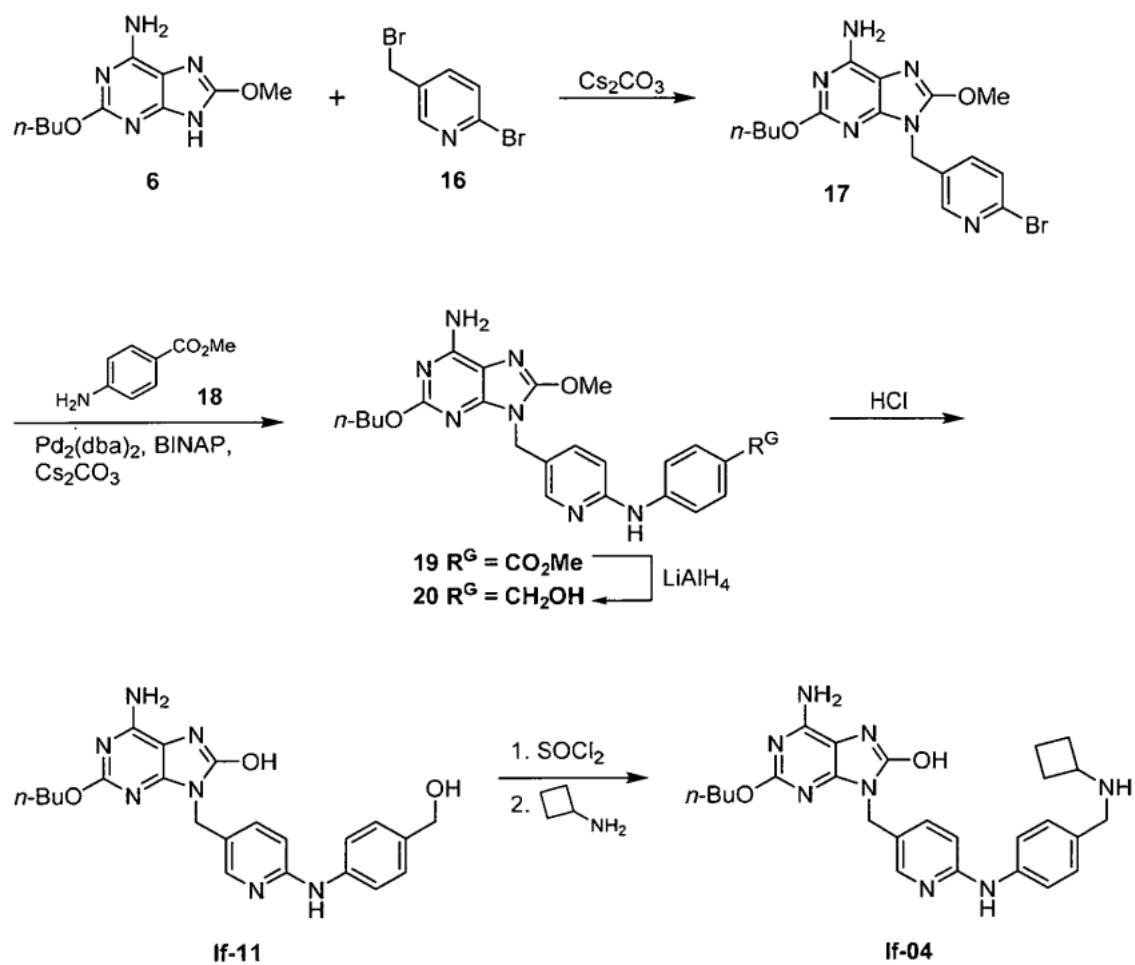


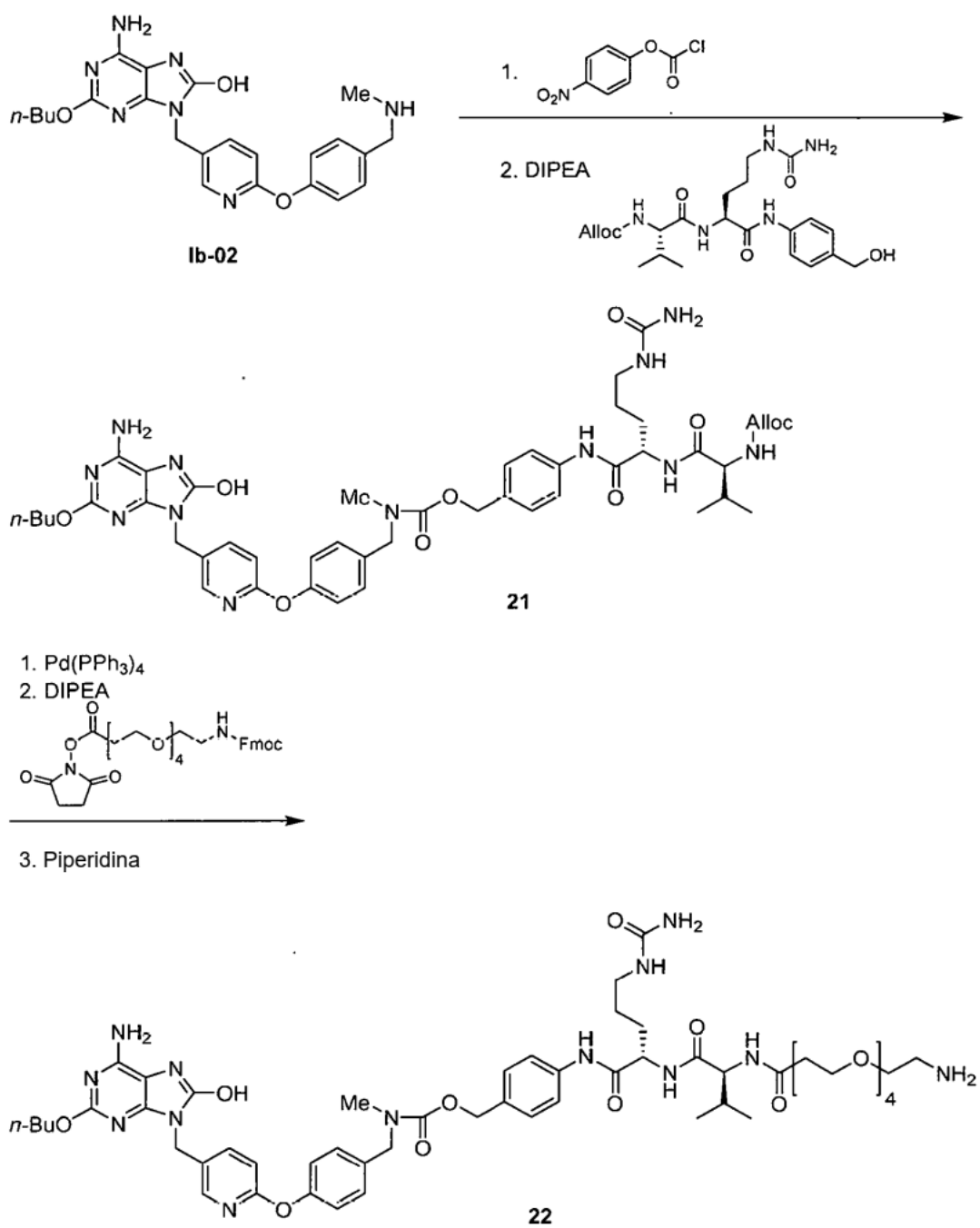
20. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es

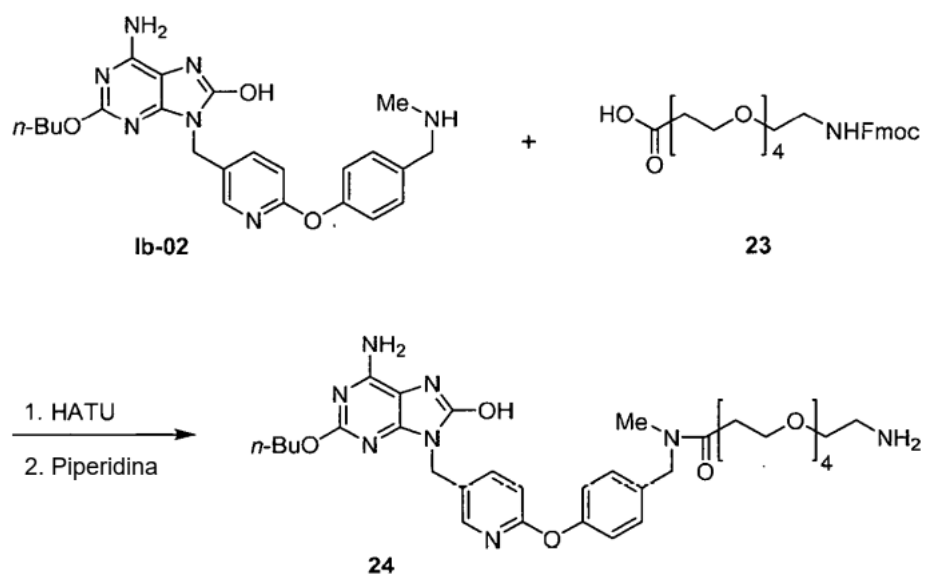


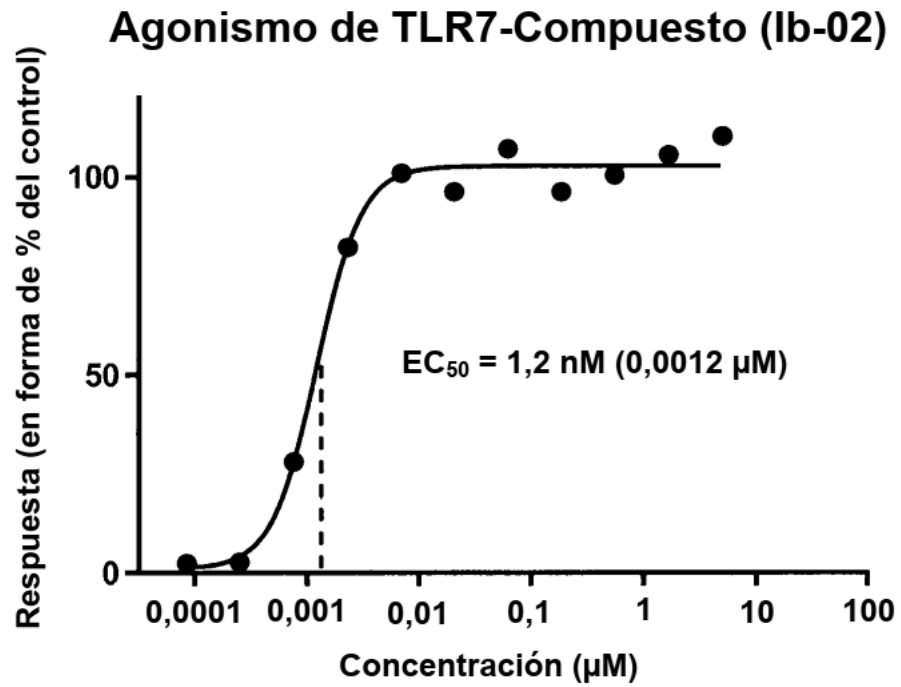
**FIG. 1**

**FIG. 2**

**FIG. 3**

**FIG. 4**

**FIG. 5**

**FIG. 6**

**FIG. 7**