

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 870 679**

51 Int. Cl.:

C07D 239/49 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 39/39 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2016 PCT/JP2016/079756**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.04.2017 WO17061532**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2016 E 16853686 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.04.2021 EP 3360864**

54 Título: **Compuesto de pirimidina**

30 Prioridad:

07.10.2015 JP 2015199750

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

27.10.2021

73 Titular/es:

**SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.
(100.0%)**

**6-8, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-8524, JP**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 870 679 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

Compuesto de pirimidina

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto útil como adyuvante de vacunas, a un método para producir el mismo, a una composición que comprende el mismo y a un uso de lo mismo como un adyuvante de vacunas.

10 Antecedentes

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

Los adyuvantes son un aditivo para mejorar la respuesta inmunitaria humoral y/o celular a los antígenos, y alumbre, saponina, etc. se han usado como un adyuvante de vacunas.

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

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

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

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

Además de la activación de DC, se sabía que el agonista (activador) de TLR7 y/o TLR8 activaba las células B y estimulaba además las células NK para promover la producción de IFN γ y, por lo tanto, se esperaba que tuviera una actividad adyuvante de vacunas. En efecto, se ha informado la actividad adyuvante de los agonistas de TLR7/TLR8, tales como Resiquimod e Imiquimod (Documento No de Patente 2).

A partir de lo anterior, existe la necesidad de desarrollar un nuevo adyuvante de vacunas que active TLR7 y/o TLR8.

Por otro lado, el escualeno es una sustancia oleaginosa usada como un componente oleaginoso para preparaciones de emulsión de aceite en agua y agua en aceite, y un adyuvante que contiene escualeno tal como MF59 se ha usado como adyuvante para la vacuna de la gripe (Documentos No de Patente 3, 4 y 5).

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

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

Los Documento de Patente 11 a 17 desvelan agonistas de TLR7/8 basados en aminopirimidina.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

- [Documento de Patente 1] WO00/12487
- [Documento de Patente 2] WO2009/067081
- 5 [Documento de Patente 3] Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N.º 4689338
- [Documento de Patente 4] WO2005/001022
- [Documento de Patente 5] WO2005/018555
- [Documento de Patente 6] WO2012/024284
- [Documento de Patente 7] WO2010/048520
- 10 [Documento de Patente 8] WO2011/017611
- [Documento de Patente 9] WO2011/139348
- [Documento de Patente 10] WO2010/093436
- [Documento de Patente 11] WO2012/066335
- [Documento de Patente 12] WO2012/066336
- 15 [Documento de Patente 13] WO2012/067268
- [Documento de Patente 14] WO2012/067269
- [Documento de Patente 15] WO2010/133885
- [Documento de Patente 16] WO2009/067081
- 20 [Documento de Patente 17] JP2015 520729

[Documento No de Patente]

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

30 Sumario de la invención

Problema a resolver mediante la invención

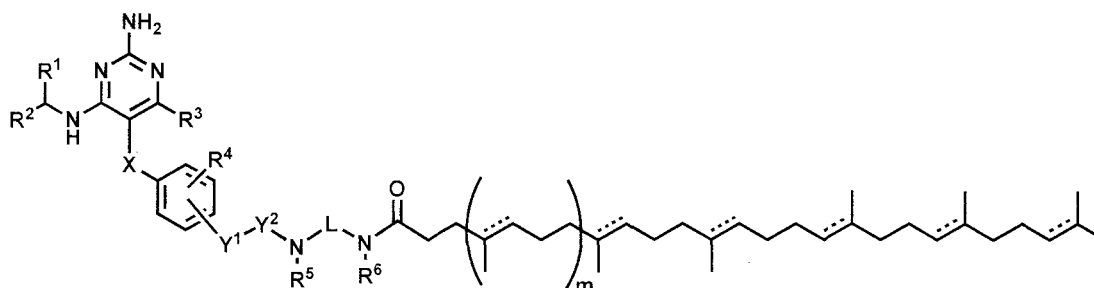
35 La presente invención proporciona un compuesto útil como adyuvante de vacunas, un método para producir el mismo y una composición que comprende el mismo.

Solución al problema

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

45 La presente invención es como se expone a continuación.

[1] Un compuesto de la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(1)

50 donde

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

R^1 y R^2 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o sin sustituir de 1 a 6 átomos de carbono, con la condición de que cuando el grupo alquilo está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno y un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; R^3 es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono;

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

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

Y^2 es un enlace sencillo o $-C(O)-$;

L es un alquileo de cadena lineal sustituido o sin sustituir de 2 a 6 átomos de carbono o un grupo divalente obtenido a partir de un cicloalcano de 4 a 8 miembros, con la condición de que cuando el alquileo de cadena lineal o el cicloalcano está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno, y cualquiera del grupo metileno en el alquileo de cadena lineal de L está opcionalmente reemplazado con un grupo carbonilo;

R^5 y R^6 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o sin sustituir de 1 a 6 átomos de carbono, o bien R^5 o R^6 están unidos a cualquier átomo de carbono de L para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, o R^5 y R^6 se toman juntos para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros, sustituido o sin sustituir; con la condición de que cuando el grupo alquilo está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno; cuando el heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros o el heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo carbonilo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno;

m es 0 o 1;

p es un número entero de 1 a 6;

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

r es un número entero de 0 a 5, y r' es un número entero de 1 a 5, con la condición de que r' es un número entero de 2 o más cuando la suma de r y r' es 5 o menos e Y^2 es un enlace sencillo; y

----- es independientemente un enlace sencillo o un doble enlace.

[2] El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con [1] donde X es metileno, un átomo de oxígeno o NR^7 donde R^7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R^1 y R^2 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o sin sustituir de 1 a 6 átomos de carbono, con la condición de que cuando el grupo alquilo está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno; R^3 es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y R^4 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono.

[3] El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con [1] o [2] donde ----- todos son enlaces simples o todos dobles enlaces.

[4] El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [3] donde Y^1 es un enlace sencillo o $-(CR^9R^{10})_p-$ donde R^9 y R^{10} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; e Y^2 es un enlace sencillo o $-C(O)-$.

[5] El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con [4] donde Y^1 es un enlace sencillo; e Y^2 es $-C(O)-$.

[6] El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con [4] donde Y^1 es $-(CR^9R^{10})_p-$ donde R^9 y R^{10} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; p es un número entero de 1 a 3; e Y^2 es un enlace sencillo.

[7] El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con [3] donde Y^1 es $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^9R^{10})_r'$ donde R^9 , R^{10} , R^9 , y R^{10} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y r y r' son independientemente 0, 1 o 2.

[8] El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [7] donde L es un alquileo de cadena lineal de 2 o 3 átomos de carbono.

[9] El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con [1]

donde

X es metileno;

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

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

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

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

Y¹ es un enlace sencillo o metileno;

Y² es un enlace sencillo o -C(O)-;

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

R⁵ y R⁶ son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros, sustituido o sin sustituir, con la condición de que cuando el heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno;

m es 0 o 1; y

 — son todos dobles enlaces.

[10] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [9].

[11] La composición farmacéutica de acuerdo con [10] que además, comprende un antígeno.

[12] La composición farmacéutica de acuerdo con [11] donde el antígeno es un antígeno obtenido a partir de patógeno o un antígeno tumoral.

[13] La composición farmacéutica de acuerdo con [11] o [12] donde el antígeno es un péptido o una proteína.

[14] Un adyuvante de vacuna que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [9].

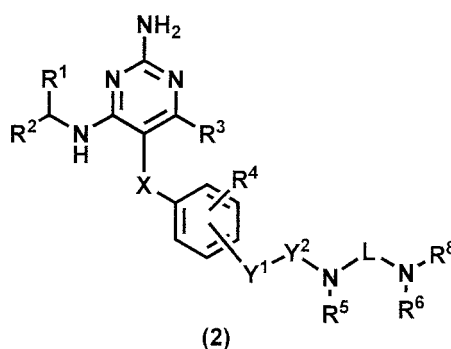
[15] El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [9] para su uso como un adyuvante de vacuna.

[16] Un método para mejorar una reacción inmune específica de antígeno en un mamífero, que comprende administrar el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [9] al mamífero.

[17] Un método para mejorar la capacidad de respuesta inmunitaria de un mamífero, que comprende administrar el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [9] al mamífero.

[18] Use del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [9] para la fabricación de un adyuvante de vacuna.

[19] Un compuesto de la fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde

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

R¹ y R² son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o sin sustituir de 1 a 6 átomos de carbono, con la condición de que cuando el grupo alquilo está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno y un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

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

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

Y¹ es un enlace sencillo, -(CR⁹R¹⁰)_p-, -CH=CH-(CR⁹R¹⁰)_q-, -C≡C-(CR⁹R¹⁰)_q- o -(CR⁹R¹⁰)_r-O-(CR⁹R¹⁰)_r- donde R⁹, R¹⁰, R^{9'} y R^{10'} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y² es un enlace sencillo o -C(O)-;

L es un alquileo de cadena lineal sustituido o sin sustituir de 2 a 6 átomos de carbono o un grupo divalente obtenido a partir de un cicloalcano de 4 a 8 miembros, con la condición de que cuando el alquileo de cadena lineal o el cicloalcano está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno, y cualquiera del grupo metileno en el alquileo de cadena lineal de L está opcionalmente reemplazado con un grupo carbonilo;

R⁵ y R⁶ son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o sin sustituir de 1 a 6 átomos de carbono, o bien R⁵ o R⁶ están unidos a cualquier átomo de carbono de L para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, o R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros, sustituido o sin sustituir; con la condición de que cuando el grupo alquilo está sustituido, está sustituido con 1 a 4 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno; cuando el heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros o el heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros está sustituido, está sustituido con 1 a 4 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo carbonilo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno;

p es un número entero de 1 a 6;

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

r es un número entero de 0 a 5, y r' es un número entero de 1 a 5, con la condición de que r' es un número entero de 2 o más cuando la suma de r y r' es 5 o menos e Y² es un enlace sencillo; y

R⁸ es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino.

[20] El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con [19] donde

X es metileno;

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

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

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

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

Y¹ es un enlace sencillo o metileno;

Y² es un enlace sencillo o -C(O)-;

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

R⁵ y R⁶ son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros, sustituido o sin sustituir; con la condición de que cuando el heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros está sustituido, está sustituido con 1 a 4 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno.

Efecto de la invención

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

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la cantidad de IgG específica de OVA producida después de la inmunización con OVA en ratones que se administraron por vía intramuscular con los compuestos de los Ejemplos 1 a 5.

La Figura 2 muestra los resultados de ELISA para IgG1 e IgG2c específicas de OVA en plasma de ratones inmunizados que se administraron por vía intramuscular con los compuestos del Ejemplo 1 y el Ejemplo 4. El eje

vertical representa la relación IgG2c/IgG1 específica de OVA en plasma.

La Figura 3 muestra el porcentaje de linfocitos T CD4 positivos multifuncionales específicos de OVA en células de bazo de ratones que se administraron por vía intramuscular con los compuestos del Ejemplo 1 y el Ejemplo 4.

5 La Figura 4 muestra el porcentaje de linfocitos T CD8 positivos específicos de OVA restringidos de MHC en células de bazo de ratones que se administraron por vía intramuscular con los compuestos del Ejemplo 1 y el Ejemplo 4.

La Figura 5 muestra el porcentaje de linfocitos T de memoria efectores CD8 positivos en células de bazo de ratones que se administraron por vía intramuscular con los compuestos del Ejemplo 1 y el Ejemplo 4.

10 Descripción de las realizaciones

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

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

Además, el compuesto de fórmula (1) puede estar en forma deuterada, donde uno o más ^1H están reemplazados con $^2\text{H(D)}$.

25 La forma del compuesto de fórmula (1) puede ser, pero no se limita a, amorfa o existir como un cristal. El polimorfismo cristalino puede estar presente en un compuesto cristalino de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, por tanto, el compuesto de la presente invención incluye aquellos en cualquier forma cristalina.

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

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

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

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

45 La expresión "grupo divalente obtenido a partir de cicloalcano" incluye, pero no se limita a, un grupo divalente capaz de unirse a átomos vecinos en diferentes átomos de carbono en el cicloalcano.

50 La expresión "grupo alcoxi", como se usa en el presente documento, incluye un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, pentoxi y isopentoxi.

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

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

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

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

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

10 En la fórmula (1), R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o sin sustituir de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando el grupo alquilo está sustituido, los ejemplos específicos del grupo sustituyente incluyen un grupo hidroxilo. Ejemplos específicos de R² incluyen un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo hidroximetilo y un grupo hidroxietilo.

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

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

25 En la fórmula (1), Y¹ preferentemente representa un enlace sencillo, -(CR⁹R¹⁰)_p- o -(CR⁹R¹⁰)_r-O-(CR⁹R¹⁰)_r- donde R⁹, R¹⁰, R⁹ y R¹⁰ son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. R⁹, R¹⁰, R⁹ y R¹⁰ son de manera preferente, independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, más preferentemente un átomo de hidrógeno. Más preferentemente, Y¹ es un enlace sencillo o -(CR⁹R¹⁰)_p-.

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

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

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

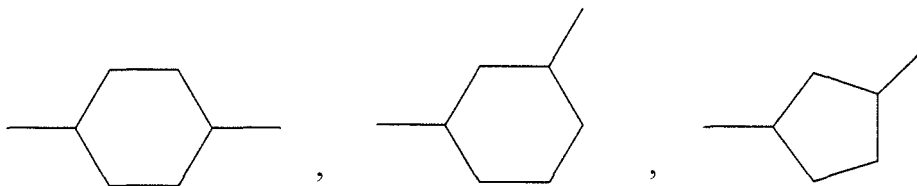
En la fórmula (1), cuando Y¹ es un enlace sencillo o -(CR⁹R¹⁰)_p-, Y² representa un enlace sencillo o -C(O)- (carbonilo).

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

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

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

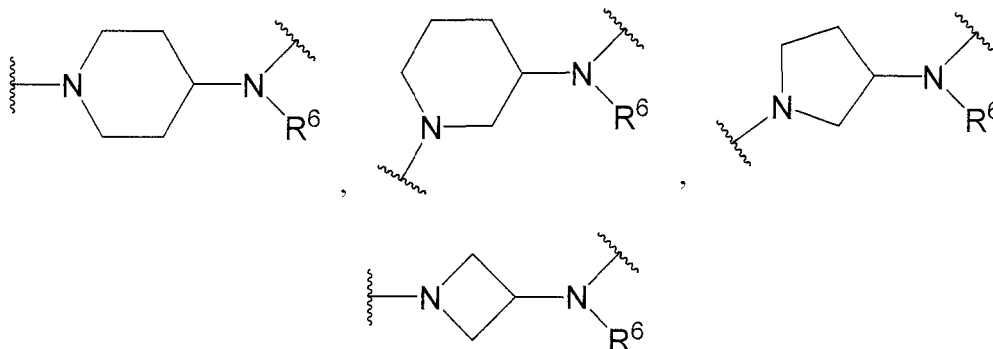
50 En una realización de la presente invención, L en la fórmula (1) representa un grupo divalente obtenido a partir de un cicloalcano de 4 a 8 miembros, más preferentemente un grupo divalente obtenido a partir de un cicloalcano de 5 o 6 miembros. Ejemplos específicos del grupo divalente incluyen los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



55 En una realización de la presente invención, R⁵ y R⁶ en la fórmula (1) representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o sin sustituir de 1 a 3 átomos de carbono, de manera preferente independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, de manera más preferente independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y aún más preferentemente un átomo de hidrógeno. Cuando el grupo alquilo está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno.

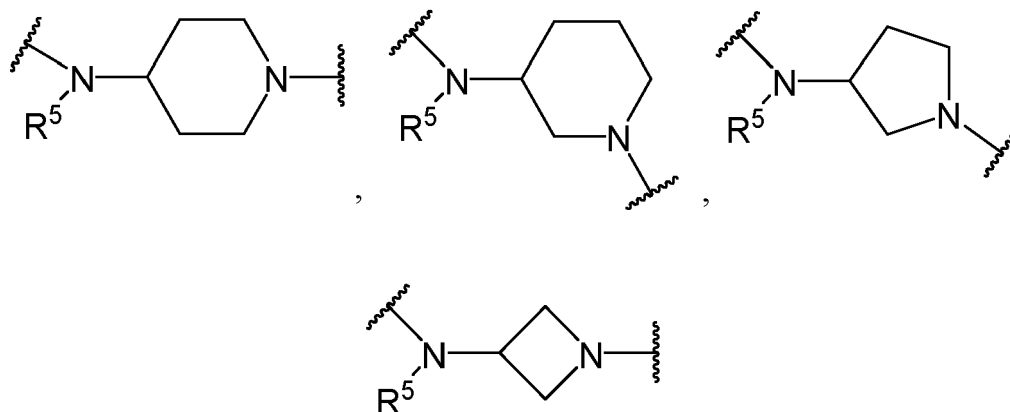
60

En una realización de la presente invención, ya sea R^5 o R^6 en la fórmula (1) se puede unir a cualquier átomo de carbono de L para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, preferentemente un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros. Ejemplos específicos del heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros formado por R^5 junto con cualquier átomo de carbono de L incluyen los siguientes.



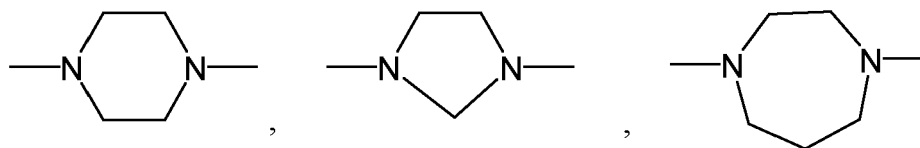
10 donde R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o sin sustituir de 1 a 6 átomos de carbono.

15 Ejemplos específicos del heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros formado por R^6 junto con cualquier átomo de carbono de L incluyen los siguientes.



20 donde R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o sin sustituir de 1 a 6 átomos de carbono.

25 En una realización de la presente invención, R^5 y R^6 en la fórmula (1) pueden tomarse juntos para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros, sustituido o sin sustituir, preferentemente un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros. Ejemplos específicos de tal heteroanillo que contiene nitrógeno saturado incluyen los heterociclos saturados que contienen nitrógeno de las siguientes fórmulas:



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

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

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

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

- 5 X representa metileno,
 R¹ representa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo,
 R³ representa un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono,
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos
 10 de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,
 Y¹ representa un enlace sencillo o $-(CR^9R^{10})_p-$,
 Y² representa $-C(O)-$,
 L representa un alquileo de cadena lineal de 2 a 6 átomos de carbono,
 R⁵ y R⁶ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono
 15 o R⁵ o R⁶ está unido con cualquier átomo de carbono de L para formar un heterociclo saturado que contiene
 nitrógeno de 4 a 8 miembros o R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar un heterociclo saturado que contiene
 nitrógeno de 4 a 8 miembros,
 m representa 0 o 1, preferentemente 1,

 20 ----- representan todos los enlaces simples o todos los enlaces dobles, o una sal farmacéuticamente aceptable
 de los mismos.

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

- 25 X representa metileno,
 R¹ representa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo,
 R³ representa un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono,
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos
 30 de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,
 Y¹ representa $-(CR^9R^{10})_p-$ Y² representa un enlace sencillo,
 L representa un alquileo de cadena lineal de 2 a 6 átomos de carbono,
 R⁵ y R⁶ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono
 35 o R⁵ o R⁶ está unido con cualquier átomo de carbono de L para formar un heterociclo saturado que contiene
 nitrógeno de 4 a 8 miembros o R³ y R⁶ se toman juntos para formar un heterociclo saturado que contiene
 nitrógeno de 4 a 8 miembros,
 m representa 0 o 1, preferentemente 1,

 40 ----- representan todos los enlaces simples o todos los enlaces dobles, o una sal farmacéuticamente aceptable
 de los mismos.

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

- 45 X representa metileno,
 R¹ representa un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo,
 R³ representa un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono,
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos
 50 de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,
 Y¹ representa un enlace sencillo e Y² representa $-C(O)-$ o Y¹ representa $-(CR^9R^{10})_p-$ e Y² representa un enlace
 sencillo, L representa un alquileo de cadena lineal de 2 a 6 átomos de carbono,
 R⁵ y R⁶ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
 m representa 0 o 1, preferentemente 1,

 55 ----- representan todos los enlaces simples o todos los enlaces dobles, o una sal farmacéuticamente aceptable
 de los mismos.

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

- 60 (4E,8E,12E,16E,20E)-N-{2-[[4-[(2-amino-4-[[1-hidroxihexan-3-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il]metil]bencil](metil)amino]etil}-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenamida;
 (4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-amino-4-[[1-hidroxipentan-2-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il]metil]-3-metoxibencil}piperazin-1-il)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaen-1-ona;
 (4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-amino-4-[[1-hidroxipentan-2-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il]metil]-3-

metoxibenzoil]piperazin-1-il)-4,8,12,17,21,25-hexametil hexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaen-1-ona;
 4-[(2-amino-4-[[1-hidroxipentan-2-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il)metil]-N-(2-[[[(4E,8E,12E,16E,20E)-
 4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenoil]amino]etil)-3-metoxibenzamida; y
 4-[(2-amino-4-[[1-hidroxipentan-2-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il)metil]-N-(2-[[[(4E,8E,12E,16E,20E)-
 4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenoil](metil)amino]etil)-3-metoxibenzamida.

Como alternativa,

(4E,8E,12E,16E,20E)-N-(2-[[4-[(2-amino-4-[[[(3S)-1-hidroxihexan-3-il]amino]-6-metilpirimidin-5-
 il)metil]bencil](metil)amino]etil)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenamida;
 (4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-amino-4-[[[(2S)-1-hidroxipentan-2-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il)metil]-3-
 metoxibencil]piperazin-1-il)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaen-1-ona;
 (4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-amino-4-[[[(2S)-1-hidroxipentan-2-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il)metil]-3-
 metoxibenzoil]piperazin-1-il)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaen-1-ona;
 4-[(2-amino-4-[[[(2S)-1-hidroxipentan-2-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il)metil]-N-(2-[[[(4E,8E,12E,16E,20E)-
 4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenoil]amino]etil)-3-metoxibenzamida; y
 4-[(2-amino-4-[[[(2S)-1-hidroxipentan-2-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il)metil]-N-(2-[[[(4E,8E,12E,16E,20E)-
 4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenoil](metil)amino]etil)-3-metoxibenzamida.

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

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

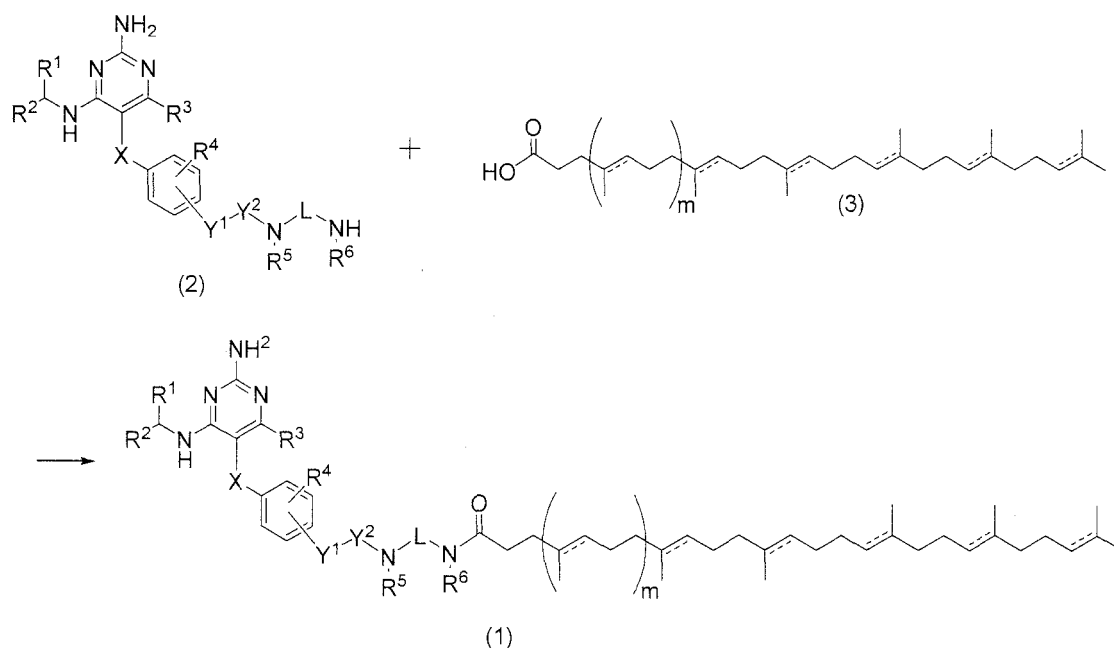
Ejemplos de la sal de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico y ácido maleico. Ejemplos de la sal de adición de base incluyen sales de metales alcalinos,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

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

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

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

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



El compuesto (1) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (3) con el compuesto (2) en un disolvente

inerte, usando un agente de condensación, opcionalmente en presencia de una base.

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

El agente de condensación puede describirse en Experimental Chemistry Course, Vol. 22, editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., y los ejemplos incluyen ésteres de ácido fosfórico, tales como cianofosfato de dietilo y difenilfosforil azida; carbodiimidas tales como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dietilaminopropil)-carbodiimida (WSC•HCl) y dicitlohexilcarbodiimida (DCC); combinaciones de un disulfuro, tal como disulfuro de 2,2'-dipiridilo y una fosfina, tal como trifenilfosfina; haluros de fósforo, tales como cloruro de N,N'-bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPC1); combinaciones de un diéster del ácido azodicarboxílico, tales como azodicarboxilato de dietilo y una fosfina, tal como trifenilfosfina; haluros de 2-halo-1-alkilpiridinio inferior, tal como yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio; 1,1'-carbonildiimidazol (CDI); difenilfosforil azida (DPPA); cianuro de dietilfosforilo (DEPC); tetrafluoroboratos, sales como tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) y tetrafluoroborato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolidinio (CIB); fosfatos, tales como hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (PYBOP) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU).

Ejemplos del disolvente inerte incluyen disolventes de éter, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; disolventes de hidrocarburo, tales como hexano, heptano, tolueno, benceno y xileno; disolventes de hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; disolventes de cetonas, tales como acetona; disolventes apróticos, tales como acetonitrilo, N,N'-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida; y una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción se selecciona preferentemente entre, pero no se limita a, el intervalo de aproximadamente -70 °C a 100 °C, más preferentemente de 0 °C a 40 °C.

Como alternativa, el compuesto (3) se puede convertir en un haluro de ácido usando un agente de halogenación (por ejemplo, 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina, oxicluro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo) y después se hizo reaccionar con el compuesto (2) en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base, para obtener el compuesto (1).

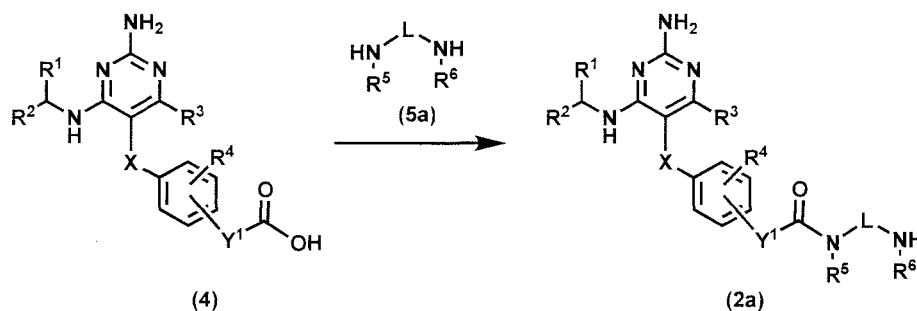
Como alternativa, el compuesto (3) se puede convertir en un haluro de ácido usando un agente de halogenación (por ejemplo, 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina, oxicluro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo) y después se hizo reaccionar con el compuesto (2) en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base, para obtener el compuesto (1).

Ejemplos del disolvente inerte incluyen disolventes de éter, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; disolventes de hidrocarburo, tales como hexano, heptano, tolueno, benceno y xileno; disolventes de hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y dicloroetano; disolventes de cetonas, tales como metiletilcetona y acetona; y disolventes apróticos, tales como acetonitrilo, N,N'-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y hexametilfosforamida. Ejemplos de la base incluyen bases orgánicas, tales como N-metil morfolina, trietilamina, diisopropilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, dimetilaminopiridina, picolina. El agente halogenante se puede usar en una cantidad de 0,1 a 100 equivalentes, preferentemente de 0,8 a 3 equivalentes, del compuesto (3). La temperatura de reacción se selecciona preferentemente entre, pero no se limita a, el intervalo de aproximadamente -30 °C a 60 °C.

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

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

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



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

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

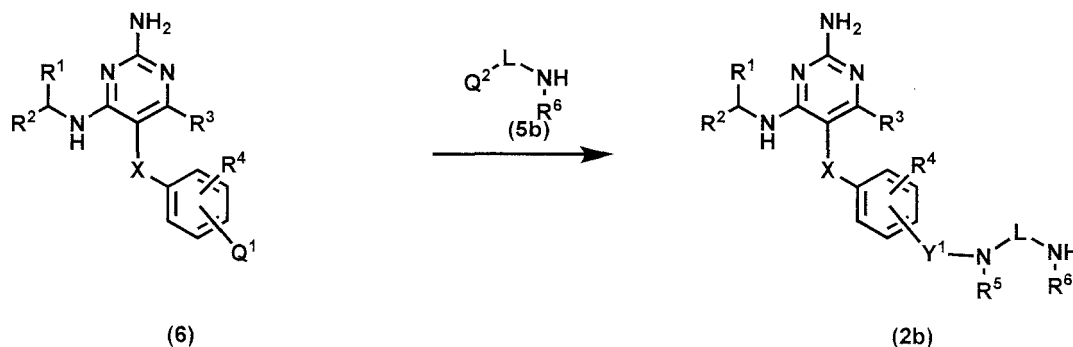
El compuesto (4) se puede preparar de acuerdo con un método bien conocido en la técnica, tales como los descritos en los documentos WO 2009/067081 y WO 2010/103885.

10

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

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

15



donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y L son como se han definido anteriormente,
Y¹ es -(CR⁹R¹⁰)_p-, -CH=CH-(CR⁹R¹⁰)_q- o -C≡C-(CR⁹R¹⁰)_{q'}-
donde p, q y q' son como se han definido anteriormente, y

20

- (1) Q¹ representa -Y¹NHR⁵ y Q² representa CHO; o
(2) Q¹ representa -Y¹-CHO, donde Y¹ está ausente o representa alqueno e -Y¹-(CR⁹R¹⁰)- corresponde a -Y¹-, y Q² representa -CH₂NHR⁵.

25

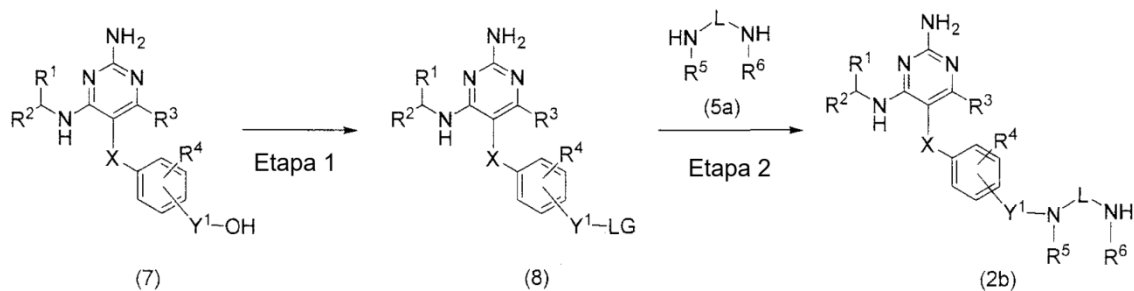
El compuesto (2b) se puede preparar acoplado el compuesto (6) y el compuesto (5b) en condiciones de aminación reductora bien conocidas en la técnica. Específicamente, un compuesto de aldehído y un compuesto de amina se pueden hacer reaccionar en un disolvente con un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico y cianoborohidruro sódico, en presencia o ausencia de un ácido, tal como ácido acético para preparar el Compuesto (2b).

30

El compuesto (6) se puede preparar de acuerdo con un método bien conocido en la técnica, tales como los descritos en los documentos WO2010/133885, WO2012/066335 y WO2012/066336.

35 [Proceso 3 para la preparación del compuesto (2)]

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



5 donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y L son como se han definido anteriormente, e Y¹ es -(CR⁹R¹⁰)_p-, -CH=CH-(CR⁹R¹⁰)_q-, -C=C-(CR⁹R¹⁰)_{q'}-, o -(CR⁹R¹⁰)_r-O-(CR⁹R¹⁰)_{r'}-, donde R⁹, R¹⁰, R^{9'}, R^{10'}, p, q, q', r y r' son como se han definido anteriormente y LG es un grupo saliente.

Etapa 1

10 El compuesto (7) se puede preparar de acuerdo con un método bien conocido en la técnica (véase el documento WO 2010/133885, WO 2012/066336, etc.). El grupo saliente LG en el compuesto (8) no está limitado siempre que sea bien conocido en la técnica, y se puede usar apropiadamente un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfoniloxi, un grupo arilsulfoniloxi o similares.

15 El compuesto (8) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (7) con cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo o similares, en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilaminopiridina, carbonato sódico, carbonato potásico o similares. La temperatura de reacción se selecciona preferentemente entre, pero no se limita a, el intervalo de aproximadamente -0 °C a 120 °C.

20 Etapa 2

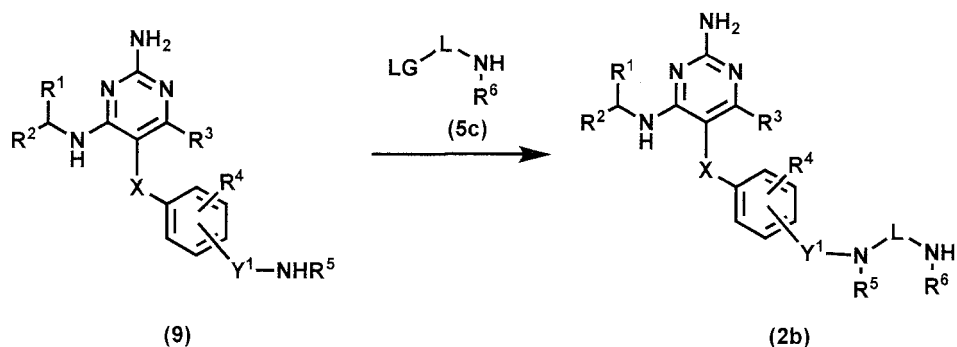
El compuesto (2b) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (8) con el compuesto (5a) en un disolvente inerte en presencia de una base.

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

35 Ejemplos del disolvente inerte incluyen disolventes de éter, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; disolventes de hidrocarburo, tales como hexano, heptano, tolueno, benceno y xileno; disolventes apróticos, tales como acetonitrilo, N,N'-dimetilformamida, N-metil pirrolidona, dimetilsulfóxido; y una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción se selecciona preferentemente entre, pero no se limita a, el intervalo de aproximadamente -0 °C a 120 °C.

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

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



donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente, L es alquileo sustituido o sin sustituir de 2

a 6 átomos de carbono, Y^1 es un enlace sencillo, $-(CR^9R^{10})_{q^-}$, $-CH=CH-(CR^9R^{10})_{q^-}$, $-C\equiv C-(CR^9R^{10})_{q^-}$, o $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^9R^{10})_{r'}$, donde R^9 , R^{10} , R^9 , 10 , c , q^- , r y r' son como se han definido anteriormente y LG es un grupo saliente.

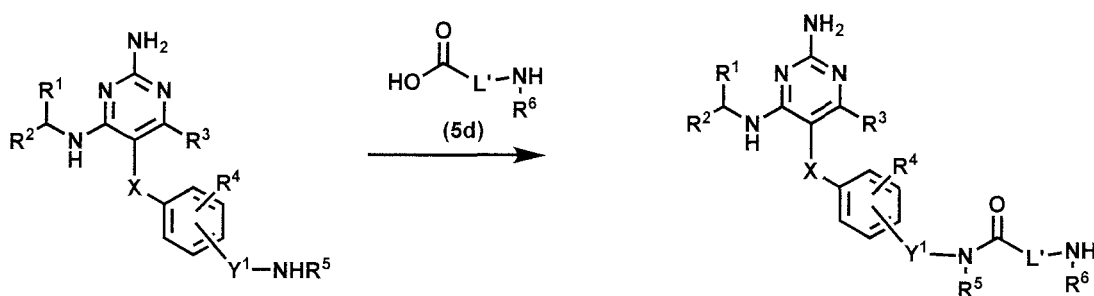
5 El compuesto (2b) se puede preparar de manera similar a la descrita en la etapa 2 del Proceso 3 para la preparación del compuesto (2), usando el compuesto (9) y el compuesto (5c).

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

10

[Proceso 5 para la preparación del compuesto (2)]

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



15

(9)

(2c)

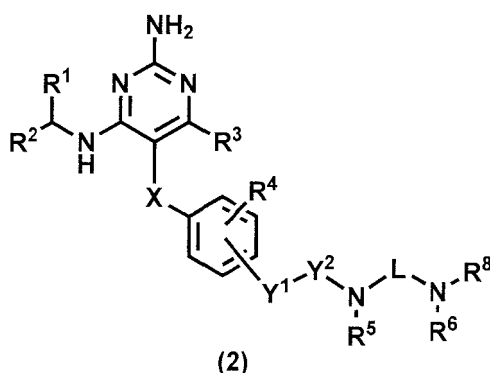
donde X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente, L' es alquileo sustituido o sin sustituir de 1 a 5 átomos de carbono, Y^1 es un enlace sencillo, $-(CR^9R^{10})_{p^-}$, $-CH=CH-(CR^9R^{10})_{q^-}$, $-C\equiv C-(CR^9R^{10})_{q^-}$, o $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^9R^{10})_{r'}$ donde R^9 , R^{10} , R^9 , R^{10} , p , c , r y r' son como se han definido anteriormente.

20

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

25

La presente invención proporciona productos intermedios en los procesos descritos anteriormente. Ejemplos de tales intermedios incluyen compuestos de la fórmula (2):



(2)

30

donde

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

35

R^1 y R^2 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o sin sustituir de 1 a 6 átomos de carbono, con la condición de que cuando el grupo alquilo está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno y un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

40

R^3 es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

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

Y^1 es un enlace sencillo, $-(CR^9R^{10})_{p^-}$, $-CH=CH-(CR^9R^{10})_{q^-}$, $-C\equiv C-(CR^9R^{10})_{q^-}$ o $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^9R^{10})_{r'}$ donde R^9 , R^{10} , R^9 y R^{10} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y^2 es un enlace sencillo o $-C(O)-$;

L es un alquileo de cadena lineal sustituido o sin sustituir de 2 a 6 átomos de carbono o un grupo divalente obtenido a partir de un cicloalcano de 4 a 8 miembros, con la condición de que cuando el alquileo de cadena lineal o el cicloalcano está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno, y cualquiera del grupo metileno en el alquileo de cadena lineal de L está opcionalmente reemplazado con un grupo carbonilo;

R^5 y R^6 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o sin sustituir de 1 a 6 átomos de carbono, o bien R^5 o R^6 están unidos a cualquier átomo de carbono de L para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, o R^5 y R^6 se toman juntos para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros, sustituido o sin sustituir; con la condición de que cuando el grupo alquilo está sustituido, está sustituido con 1 a 4 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno; cuando el heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros o el heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros está sustituido, está sustituido con 1 a 4 grupos iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo carbonilo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno;

p es un número entero de 1 a 6;

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

r es un número entero de 0 a 5, y r' es un número entero de 1 a 5, con la condición de que r' es un número entero de 2 o más cuando la suma de r y r' es 5 o menos e Y^2 es un enlace sencillo; y

R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El grupo protector de R^8 en la fórmula (2) puede ser, pero no se limita a, un grupo comúnmente usado como grupo protector para el grupo amino. Ejemplos específicos incluyen carbamatos, tales como un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo y un grupo 9-fluorenilmetiloxicarbonilo; un grupo bencilo; sulfonas, tales como un grupo nosilo; imidas, tales como ftalimida.

En un proceso de la invención, si es necesario proteger un grupo funcional específico, tal como un grupo hidroxilo o un grupo amino, en un reactivo, la protección/desprotección puede realizarse con uno o más grupos protectores en una etapa apropiada del proceso de acuerdo con un procedimiento bien conocido en la técnica.

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

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente, en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica puede usarse como adyuvante para mantener o mejorar la actividad inmunoestimuladora del principio activo que tiene actividad inmunoestimuladora.

Esto es, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una actividad de inducir o potenciar un anticuerpo específico de antígeno, específicamente una IgG específica de antígeno, más específicamente una IgG específica de antígeno de tipo Th1 (por ejemplo, IgG2c).

Además, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una actividad de inducir o potenciar linfocitos T CD4 positivos (es decir, restringidos a MHC de clase 2) y/o CD8 positivos (es decir, restringidos a MHC de clase 1).

Adicionalmente, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una actividad de inducir o potenciar linfocitos T específicos de antígeno restringidos a MHC.

También, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una actividad de inducir o potenciar linfocitos T de memoria, específicamente linfocitos T de memoria efectoras CD8 positivos.

Además, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se administra a un mamífero, se caracteriza, por que la actividad para inducir mediadores inflamatorios sistémicos, es decir, para elevar la concentración de interferón- α , interferón- γ , IL-6, IP-10, o similares, es menor que la de la misma dosis del compuesto sin estructura de escualeno.

La composición farmacéutica puede contener un antígeno. Los ejemplos del antígeno incluyen una proteína de antígeno tumoral; un péptido de antígeno tumoral derivado de dicha proteína de antígeno tumoral, tales como NY-

ESO-1, MAGE-3, WT1 u Her2/neu; una región hipervariable de un anticuerpo; y un antígeno derivado de patógeno tales como una proteína o un péptido parcial de la misma derivado de un virus o una bacteria. También, un complejo de tal antígeno y un vehículo está incluido en el alcance del antígeno como se usa en el presente documento. Los ejemplos de dicho complejo incluyen aquellos en los que un antígeno (que incluye, pero no limitado a, proteínas y péptidos) se unen químicamente a una proteína que sirve como vehículo a través de un enlazador bien conocido en la técnica; y aquellos en donde un antígeno está contenido en una partícula similar a un virus (VLP, por sus siglas en inglés). Por lo tanto, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, usando en combinación con el antígeno mencionado anteriormente, es útil como fármaco para el tratamiento o la prevención del cáncer, infección con virus o bacterias.

También, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse como un adyuvante para ayudar a la inmunestimulación en un tratamiento para inducir otra reacción inmunológica o inmunitaria. Los ejemplos específicos del tratamiento incluyen enfoques *ex vivo* e *in vivo* para mejorar la inmunogenicidad de las células tumorales de un paciente (por ejemplo, transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), enfoques para reducir la anergia de células T, enfoques que usan células inmunitarias transfectadas (por ejemplo, células dendríticas transfectadas con citocinas), enfoques que usan líneas de células tumorales transfectadas con citocinas, enfoques para reducir la función de las células inmunosupresoras (por ejemplo, células T reguladoras, células reprimidas derivadas de la médula ósea y células dendríticas que expresan IDO (indolamina 2,3-dioxigenasa) y radioterapia para inducir una respuesta inmunitaria.

Los ejemplos de la vía de administración de la composición farmacéutica incluyen administración parenteral, específicamente administraciones intravascular (por ejemplo, intravenosa), subcutánea, intradérmica, intramuscular, intranasal y percutánea.

En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención puede contener un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

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

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

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

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

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

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

y sal de ácido orgánico.

En la preparación de una formulación secada por congelación, puede añadirse un excipiente según sea apropiado. El excipiente y su cantidad no están limitados siempre que sean preferibles para formar una buena torta secada por congelación o polvo liofilizado, y los ejemplos incluyen sacáridos, alcoholes de azúcar, aminoácidos y cloruro sódico, por ejemplo, del 0,1 al 20 % de manitol.

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

El compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse simultáneamente con o en cualquier intervalo antes o después de la sustancia antigénica (inmunógeno) en una dosis unitaria que varía generalmente de 5 a 5000 mg/m² de la superficie corporal, es decir, de aproximadamente 0,1 ng/kg a 100 mg/kg, que proporciona una dosis profiláctica o terapéuticamente eficaz. La forma de dosificación unitaria para inyecciones, comprimidos o cápsulas generalmente contiene, por ejemplo, de 1 ng a 250 mg de principio activo y, preferentemente, se usa a una dosis que varía de 1 ng a 50 mg/kg por día. Sin embargo, la dosis diaria puede variar dependiendo del hospedador a tratar, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Por lo tanto, la dosis óptima puede determinarse por un médico que trate a un paciente individual o un animal de sangre caliente.

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

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

Dado que el compuesto de la presente invención o su sal farmacéuticamente aceptable tiene una actividad adyuvante inmunitaria *in vitro* o *in vivo*, es útil como adyuvante de vacunas para mantener o mejorar la inmunogenicidad del antígeno.

El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse para mantener o mejorar el efecto de una sustancia inmunoestimulante (sustancia inmunoestimuladora) que es un agente para tratar o prevenir una enfermedad, es decir, una sustancia que induce una reacción inmunitaria específica de antígeno.

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una sustancia que potencia una reacción inmune específica de antígeno (también denominada antígeno) también es una realización de la presente invención. El antígeno puede ser, pero no limitado a, una proteína antigénica, un péptido antigénico (péptido parcial) derivado de dicha proteína antigénica, o un complejo de la misma con un vehículo.

En una realización específica de la invención, puede administrarse un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con una proteína antigénica tumoral o un péptido antigénico tumoral para la inmunoterapia del cáncer para tratar o prevenir el cáncer. Los ejemplos del cáncer incluyen cánceres comunes tales como cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de intestino y colon, cáncer de estómago, cáncer de piel y cáncer de cerebro; enfermedades malignas (linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkiniano, etc.) que afectan a la médula ósea (incluyendo leucemia) y el sistema linfoproliferativo. El tratamiento o la prevención del cáncer como se usa en el presente documento puede ser la prevención de la enfermedad metastásica y la recurrencia del tumor y la prevención y el tratamiento del síndrome paraneoplásico.

Los ejemplos del antígeno incluyen, pero no limitado a, MAGE (Science, 254: p 1643 (1991)), gp 100 (J. Exp. Med., 179: p 1005 (1994)), MART-1 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91: p3515 (1994)), tirosinasa (J. Exp. Med., 178: p489 (1993)), proteínas relacionadas con MAGE (J. Exp. Med., 179: p921 (1994)), β-catenina (J. Exp. Med., 183: p1185 (1996)), CDK4 (Science, 269: p1281 (1995)), HER2/neu (J. Exp. Med., 181: p2109 (1995)), p53 mutante (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: p14704(1996)), CEA (J. Natl. Cancer. Inst., 87: p982 (1995)), PSA (J. Natl. Cancer. Inst., 89: p293 (1997)), WT1 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101: p13885 (2004)), antígeno derivado del VPH (J. Immunol., 154: p5934 (1995)) y antígeno derivado del EBV (Int. Immunol., 7: p653 (1995)).

Los ejemplos del péptido del antígeno tumoral derivado del antígeno del cáncer incluyen, pero no limitado a, péptido MAGEA3 168-176 (Coulie PG *et al.*, Immunol. Rev. 188: 33 (2002)), péptido gp100 209-217 (Rosenberg SA *et al.*, Nat. Med. 4: 321 (1998)), péptido gp100 280-288 (Phan GQ *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100: 8372 (2003)), péptido Melan-A 27-35 (Cormier JN *et al.*, Cancer J. Sci. Am. 3: 37 (1997)), péptido Melan-A 26-35, péptido Tirosinasa 1-9, péptido Tirosinasa 368-376, péptido gp100 280-288, péptido gp100 457-466 (Jager E *et al.*, Int. J.

Cancer 67: 54 (1996)), péptido HER-2 369-384, péptido HER-2 688-703, péptido HER-2 971-984 (Knutson KL *et al.*, J. Clin. Invest. 107: 477 (2001)) y péptido MAGE-A12 170-178 (Bettinotti MP *et al.*, Int. J. Cancer 105: 210 (2003)).

Además, el compuesto de la presente invención o su sal farmacéuticamente aceptable, administrando en combinación con un principio activo de una vacuna para prevenir enfermedades infecciosas, puede prevenir diversas enfermedades infecciosas tales como verruga genital, verruga común, verruga plantar, hepatitis B, hepatitis C, virus del herpes simple, molusco contagioso, viruela, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus del papiloma humano (VPH), Virus RS, norovirus, citomegalovirus (CMV), virus de la varicela zóster (VZV), rinovirus, adenovirus, coronavirus, gripe y paragripe; enfermedades bacterianas tales como tuberculosis, *Mycobacterium avium* y enfermedad de Hansen; infecciones tales como micosis, clamidia, *Candida*, *Aspergillus*, meningitis criptocócica, *Pneumocystis carini*, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, malaria, Infección por tripanosoma y leishmaniosis. Los ejemplos del principio activo de la vacuna para prevenir infecciones incluyen, pero no limitado a, sustancias derivadas de microorganismos/patógenos incluyendo bacterias, hongos, protozoos y virus que provocan enfermedades infecciosas, tales como proteína antigénica, péptido antigénico (péptido parcial) de dicha proteína antigénica, polisacárido, lípido y una combinación de los mismos o una combinación de la sustancia derivada de dichos microorganismos/patógenos y un vehículo.

Los ejemplos del péptido del antígeno vírico derivado del antígeno vírico incluyen, pero no se limitan a, péptido de la proteína de la matriz de la gripe 58-66 (Jager E *et al.*, Int. J. Cancer 67: 54 (1996)), péptido HPV16 E7 86-93 (van Driel WJ *et al.*, Eur. J. Cancer 35:946 (1999)), péptido HPV E7 12-20 (Scheibenbogen C *et al.*, J. Immunother 23: 275 (2000)), péptido HPV16 E7 11-20 (Smith JWI *et al.*, J. Clin. Oncol. 21: 1562 (2003)), HSV2 gD (Berman PW *et al.*, Science 227: 1490 (1985)), CMV gB (Frey SE *et al.*, Infect Dis. 180: 1700 (1999), Gonczol E. *et al.*, Exp. Opin. Biol. Ther. 1: 401 (2001)) y CMV pp65 (Rosa CL *et al.*, Blood 100: 3681 (2002), Gonczol E. *et al.*, Exp. Opin. Biol. Ther. 1: 401 (2001)).

El vehículo como se usa en el presente documento es una sustancia, tal como proteína y lípido, a la cual una proteína antigénica o un péptido antigénico se une química y/o físicamente, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, CRM 197 (Vaccine. 1 de oct de 2013; 31(42):4827-33), KLH (Cancer Immunol Immunother. oct de 2003; 52(10):608-16), partículas similares a virus (PLoS ONE 5(3): e9809) y liposomas (J Liposome Res. 2004; 14(3-4):175-89).

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

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

La presente invención proporciona además un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) un antígeno; y
- c) un recipiente o dispositivo para contener una forma de dosificación unitaria de a) y b) en combinación o por separado.

El antígeno no está limitado siempre que sea un antígeno que pueda usarse como un principio activo de vacunas, y los ejemplos incluyen proteínas antigénicas como se mencionó anteriormente, péptidos antigénicos (péptidos parciales) derivados de dichas proteínas antigénicas y un complejo de las mismas con un vehículo.

En una realización de la presente invención, se proporciona un uso de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un adyuvante de vacunas.

En una realización de la presente invención, se proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un adyuvante de vacunas en la fabricación de una vacuna para el tratamiento de una enfermedad o afección.

Una realización de la presente invención proporciona un método para el tratamiento, la prevención de o la prevención del avance de las enfermedades, que comprende una etapa de administrar un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un antígeno, a un paciente.

La presente invención se describirá adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos que no deben considerarse limitantes en ningún respecto.

65

[Ejemplos]

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

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

10 Detector de EM: CLEM-IT-TOF
 HPLC: Shimadzu Nexera X2 LC 30AD
 Columna: Kinetex 1,7 μ C18 100A New column 50 x 2,1 mm
 Caudal: 1,2 ml/min
 15 Medición de longitud de onda: 254 nm
 Fase móvil: Solución A: solución de ácido fórmico acuosa al 0,1% Solución B: acetonitrilo

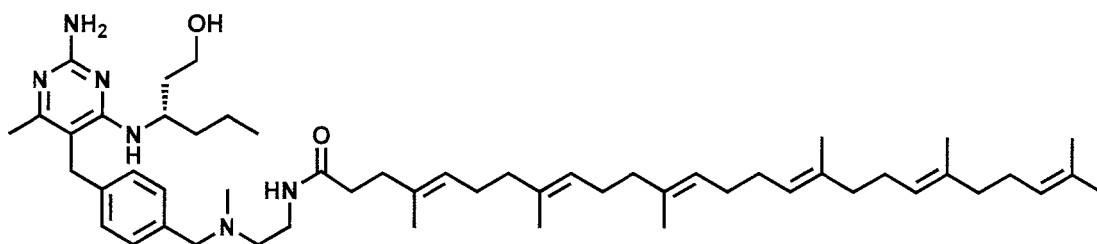
Programa de tiempo:

20 Tiempo de la etapa (min)

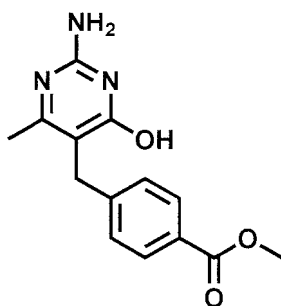
1 0,01-1,40 Solución A: Solución B = 90:10 a 5:95
 2 1,40-1,60 Solución A: Solución B = 5:95
 3 1,61-2,00 Solución A: Solución B = 99:1

25 (Ejemplo 1)

30 (4E, 8E, 12E, 16E, 20E)-N-{2-[[4-[(2-amino-4-[(3S)-1-hidroxihexan-3-il]amino)-6-metilpirimidin-5-il]metil]bencil](metil)amino]etil}-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosá-4,8,12,16,20,24-hexaenamida



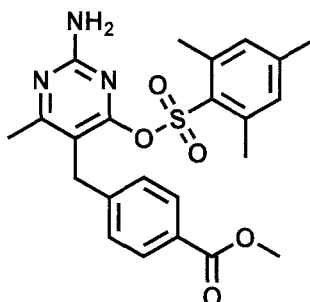
Etapa 1



35 Se disolvieron 4-(2-(4-(2-amino-4-[(3S)-1-hidroxihexan-3-il]amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)bencil(metil)amino]etil}-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosá-4,8,12,16,20,24-hexaenamida (3,56 g, 12,8 mmol) y carbonato de guanidina (4,61 g, 25,6 mmol) en metanol (23 ml), y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 7 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadieron agua (30 ml) y ácido acético (0,660 ml, 11,5 mmol). El sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se suspendió en THF y se calentó a reflujo con agitación durante una hora. Después de un periodo de refrigeración, el sólido se recogió por filtración, se lavó con THF y se secó para obtener el producto deseado (1,62 g, 46 %).

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶) δ 2,00 (3H, s), 3,71 (2H, s), 3,82 (3H, s), 6,35 (1H, a), 7,31 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,3 Hz).

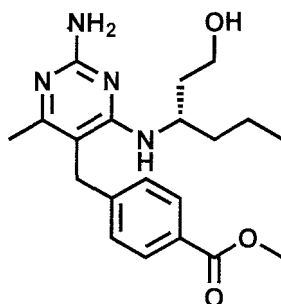
45

Etapa 2

- 5 El compuesto obtenido en la Etapa 1 (1,62 g, 5,93 mmol) y N,N,N',N'-tetrametil-1,3-propanodiamina (1,41 ml, 8,89 mmol) se suspendieron en THF (24 ml), y se añadió cloruro de 2-mesitilensulfonilo (1,94 g, 8,89 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter, y con hexano y se secó para obtener el producto deseado (2,69 g, 99,6 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶) δ 2,20 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,48 (6H, s), 3,84 (3H, s), 3,88 (2H, s), 6,35 (1H, a), 7,08 (2H, s), 7,19 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,3 Hz).

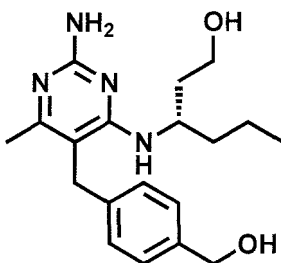
Etapa 3

15



- Se disolvió 4-((2-amino-4-((mesitylsulfonil)oxi)-6-metilpirimidin-5-il)metil)benzoato de metilo (3,6 g, 8,0 mmol) en propionitrilo (80 ml). Se añadieron (S)-(+)-3-amino-1-hexanol (5,6 g, 48 mmol) y ácido trifluoroacético (1,2 ml, 16 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C. Después de agitar durante 36 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 20:1 a 5:1) para obtener el producto deseado (2,1 g, 71 %).
- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,73 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,90-1,76 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 3,49-3,61 (m, 2H), 3,69-3,87 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,24 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

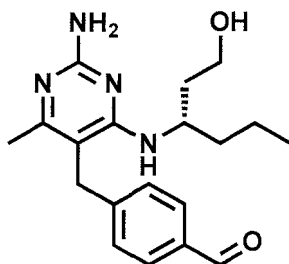
25

Etapa 4

- 30 Se disolvió 4-((2-amino-4-((1-hidroxihexan-3-il)amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)benzoato de (S)-metilo (2,1 g, 5,6 mmol) en tetrahidrofurano (56 ml)/metanol (5,6 ml). Se añadió borohidruro de litio (3 M en tetrahidrofurano, 5,6 ml, 17 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C. Después de agitar durante 2 horas, se añadió borohidruro de litio (3 M en tetrahidrofurano, 5,6 ml, 17 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 2 horas. Tras enfriar a 0 °C, se añadió ácido clorhídrico 4 N (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se neutralizó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y después se extrajo con acetato de etil. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto (1,2 g).
- 35 RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,78 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,03-1,76 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 3,41-3,48 (m, 2H), 3,76-3,88 (m, 2H),

4,23 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

Etapa 5

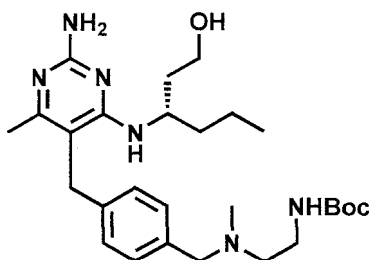


5

Se disolvió (S)-3-((2-amino-5-(4-(hidroximetil)benzil)-6-metilpirimidin-4-il)amino)hexan-1-ol (1,2 g, 3,5 mmol) en cloroformo (35 ml)/metanol (3,5 ml) y se añadió dióxido de manganeso (3,1 g, 35 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna sobre gel de sílice (cloroformo: metanol = 99:1 a 4:1) para obtener el producto deseado (0,72 g, 37 % en 2 etapas). RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,70 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,05-1,77 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 3,42-3,50 (m, 2H), 3,90-4,03 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 9,93 (s, 1H).

10

Etapa 6



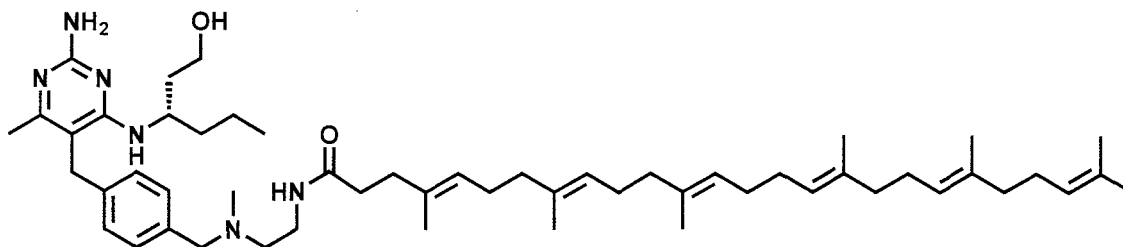
15

Se disolvió (S)-4-((2-amino-4-((1-hidroxihexan-3-il)amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)benzaldehído (0,28 g, 0,82 mmol) en cloroformo (8 ml). Se añadieron (2-(metilamino)etil)carbamato de t-butilo (0,29 g, 1,6 mmol), ácido acético (0,23 ml, 4,1 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,52 g, 2,5 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna sobre gel de amino sílice (acetato de etilo: metanol = 99:1 a 95:5) para obtener un producto en bruto (0,23 g, 56 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,66 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,91-1,77 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 2,12 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,39-2,44 (m, 2H), 3,15-3,46 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,61-3,86 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,67-4,77 (a, 2H), 4,91-5,01 (a, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

20

25

Etapa 7



30

Se disolvió (2-((4-((2-amino-4-((1-hidroxihexan-3-il)amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)benzil)(metil)amino)etil)carbamato de (S)-butilo (0,150 g, 0,29 mmol) en cloroformo (4 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en ciclopentil metil éter, 2,2 ml, 8,80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a presión reducida. Se disolvieron ácido (4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-Hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenoico (123 mg, 0,262 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-ilo (150 mg, 0,393 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,137 ml, 0,787 mmol) en N,N-dimetil formamida (3 ml), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El producto en bruto se disolvió en N,N-dimetil formamida (3 ml) y se añadió a la mezcla. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna

35

40

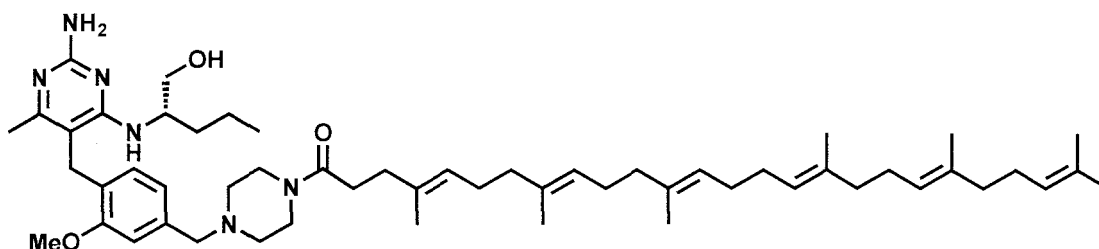
sobre gel de amino sílice (cloroformo: metanol = 99:1 a 90:10) para obtener el producto deseado (80 mg, 32 %).
 RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,71 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,92-1,83 (m, 27H), 1,95-2,08 (m, 20H), 2,18-2,32 (m, 10H), 2,46 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,28-3,43 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,64-3,81 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,48-4,58 (a, 2H), 5,06-5,17 (m, 6H), 5,94-6,04 (a, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H). IEN: [M+H]⁺ 852,6

5

(Ejemplo 2)

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

10



El producto deseado (96 mg, 23 % en 2 etapas) se obtuvo de manera similar como la etapa 6 y la etapa 7 del Ejemplo 1, usando el compuesto conocido (S)-4-((2-amino-4-((1-hidroxi-pentan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibenzaldehído (0,10 g, 0,28 mmol), piperazin-1-carboxilato de t-butilo (0,13 g, 0,71 mmol) y ácido (4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenoico (72 mg, 0,15 mmol). RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,77 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,00-1,44 (m, 4H), 1,57-1,65 (m, 21H), 1,88-2,04 (m, 20H), 2,23-2,38 (m, 11H), 3,38-3,74 (m, 6H), 3,44 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 4,77-4,87 (a, 2H), 5,03-5,11 (m, 6H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H). IEN: [M+H]⁺ 879,6

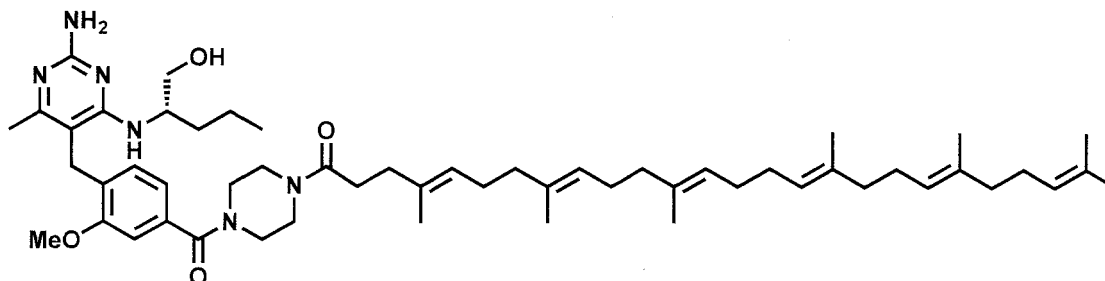
15

20

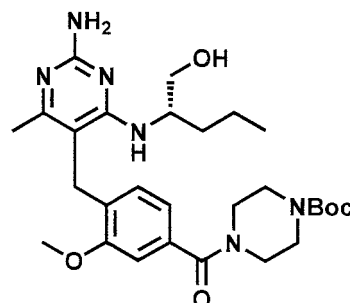
(Ejemplo 3)

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

25



Etapa 1



30

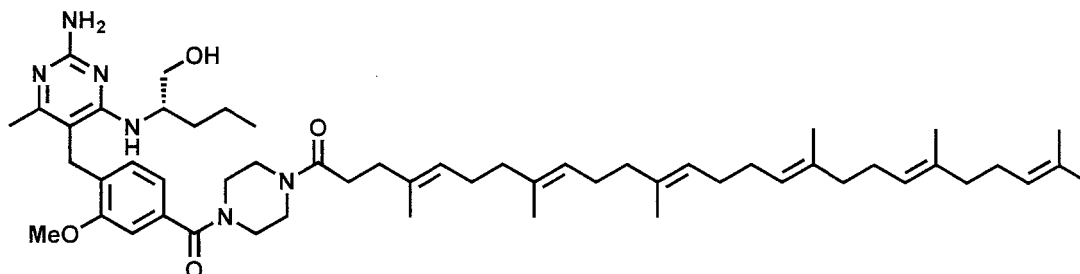
35

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

incoloro.
EM (IEN+): [M+H]⁺ 543,4

Etapa 2

5

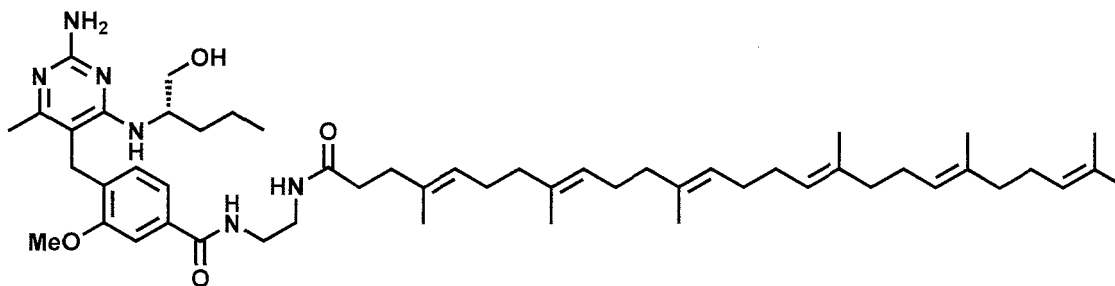


10 Se disolvió 4-(4-((2-amino-4-((1S)-2-hidroxi-pentan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibenzoil)piperazin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (200 mg, 0,369 mmol) en cloroformo (3,0 ml). Se añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico-ciclopentil metil éter (3 ml, 12,0 mmol) y la mezcla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

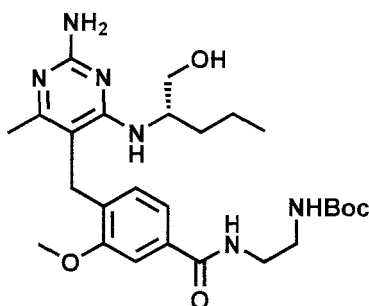
20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,15-1,48 (m, 4H), 1,58-1,68 (m, 21H), 1,94-2,15 (m, 20H), 2,25-2,32 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,40-2,48 (m, 2H), 3,37-3,80 (m, 12H), 3,93 (s, 3H), 3,99-4,05 (m, 1H), 4,65 (s a, 2H), 4,80 (a, 1H), 5,07-5,18 (m, 6H), 6,86 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,97-7,00 (m, 2H). EM (IEN+): [M+H]⁺ 893,6

(Ejemplo 4)

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



30 Etapa 1



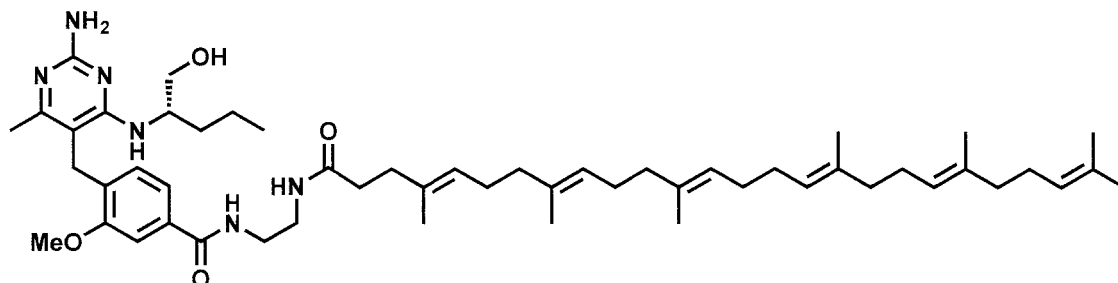
35 Se obtuvo el compuesto del título (216 mg, 78 %), de una manera similar como la etapa 1 del Ejemplo 3, usando ácido (S)-4-((2-amino-4-((1S)-2-hidroxi-pentan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibenzoico (0,14 g, 0,41 mmol), que se preparó como se describe en el documento WO2012/066336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

RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,81 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,07-1,40 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 2,32 (s, 3H), 3,37-3,45 (m, 3H), 3,52-3,57

(m, 2H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,97-4,03 (m, 1H), 4,58 (a, 2H), 4,75-4,77 (a, 1H), 4,97-4,99 (a, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,22-7,23 (m, 1H), 7,27-7,31 (a, 1H), 7,47-7,49 (m, 1H).

Etapa 2

5



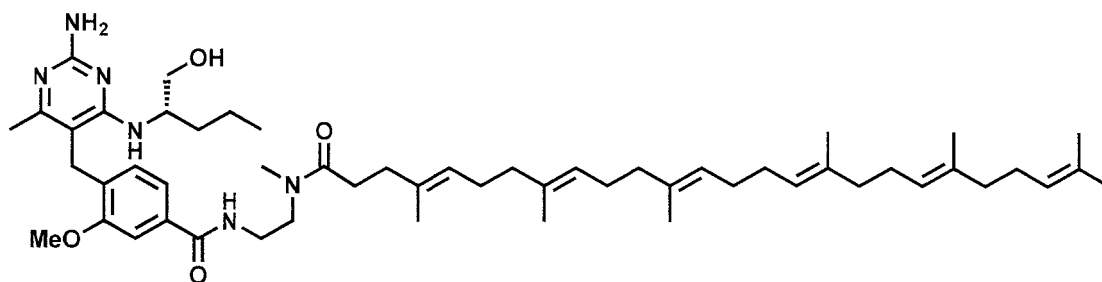
Se obtuvo el compuesto del título (84,0 mg, 24 %), de una manera similar como la etapa 2 del Ejemplo 3, usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 (205 mg, 0,397 mmol).

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

15 (Ejemplo 5)

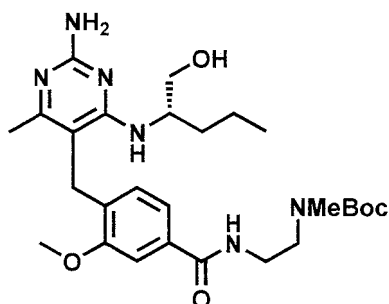
4-[(2-amino-4-[(2S)-1-hidroxipentan-2-il]amino)-6-metilpirimidin-5-il]metil]-N-(2-[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenoil](metil)amino)etil]-3-metoxibenzoamida

20



Etapa 1

25

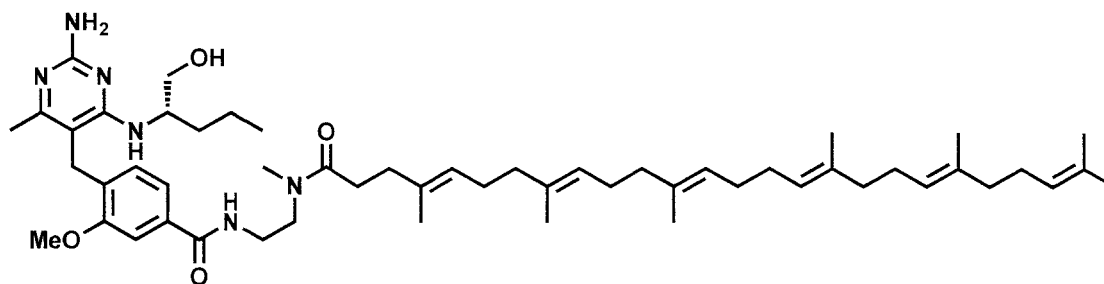


Se obtuvo el compuesto del título (242 mg, 81 %), de una manera similar como la etapa 1 del Ejemplo 3, usando ácido (S)-4-((2-amino-4-((1-hidroxipentan-2-il)amino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibenzoico (0,14 g, 0,41 mmol), que se preparó como se describe en el documento WO2012/066336 y éster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

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,07-1,41 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,39-3,44 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 3,62-3,67 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,97-4,02 (m, 1H), 4,55-4,59 (a, 2H), 4,74-4,78 (a, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,47-7,50 (m, 2H).

35

Etapa 2



- 5 Se obtuvo el compuesto del título (149 mg, 38 %), de una manera similar como la etapa 2 del Ejemplo 3, usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 (236 mg, 0,445 mmol).
 RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,80 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,06-1,45 (m, 4H), 1,56-1,68 (m, 21H), 1,90-2,09 (m, 20H), 2,21-2,31 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,37-2,43 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,37-3,45 (m, 1H), 3,55-3,69 (m, 5H), 3,73 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,97-4,03 (m, 1H), 4,55-4,58 (a, 2H), 4,77-4,80 (a, 1H), 5,06-5,14 (m, 6H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53-7,55 (a, 1H). EM (IEN⁺): [M+H]⁺ 881,6

(Ejemplo de Prueba 1)

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

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

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

35 (Ejemplo de Prueba 2)

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

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

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

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

5

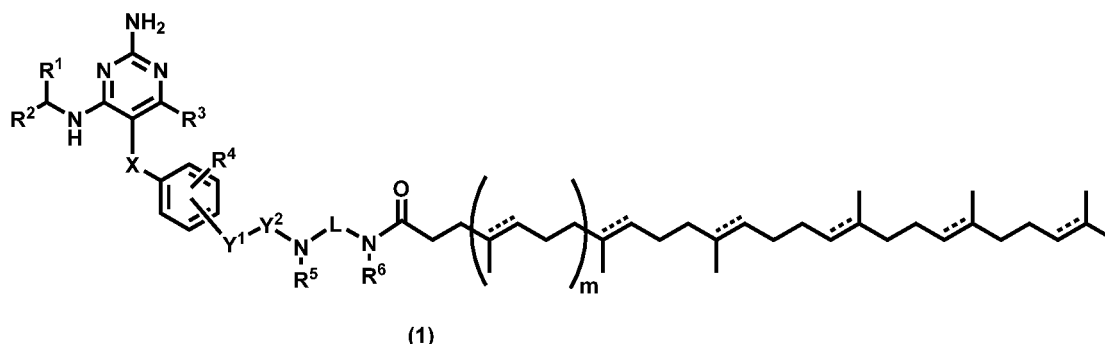
Aplicabilidad industrial

El compuesto de la presente invención es útil como un adyuvante, el cual se añade a una preparación de vacuna para potenciar el efecto inmunoestimulante.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

donde

- X es metileno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO, SO₂ o NR⁷ donde R⁷ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
- R¹ y R² son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o sin sustituir de 1 a 6 átomos de carbono, con la condición de que cuando el grupo alquilo está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno y un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;
- R³ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono;
- R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo ciano;
- Y¹ es un enlace sencillo, -(CR⁹R¹⁰)_p-, -CH=CH-(CR⁹R¹⁰)_q-, -C≡C-(CR⁹R¹⁰)_q- o -(CR⁹R¹⁰)_r-O-(CR⁹R¹⁰)_r- donde R⁹, R¹⁰, R^{9'} y R^{10'} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- Y² es un enlace sencillo o -C(O)-;
- L es un alquileo de cadena lineal sustituido o sin sustituir de 2 a 6 átomos de carbono o un grupo divalente obtenido a partir de un cicloalcano de 4 a 8 miembros, con la condición de que cuando el alquileo de cadena lineal o el cicloalcano está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno, y cualquiera del grupo metileno en el alquileo de cadena lineal de L está opcionalmente reemplazado con un grupo carbonilo;
- R⁵ y R⁶ son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o sin sustituir de 1 a 6 átomos de carbono, o bien R⁵ o R⁶ están unidos a cualquier átomo de carbono de L para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, o R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros, sustituido o sin sustituir; con la condición de que cuando el grupo alquilo está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno; cuando el heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros o el heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo carbonilo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno;
- m es 0 o 1;
- p es un número entero de 1 a 6;
- q y q' son independientemente un número entero de 0 a 4;
- r es un número entero de 0 a 5, y r' es un número entero de 1 a 5, con la condición de que r' es un número entero de 2 o más cuando la suma de r y r' es 5 o menos e Y² es un enlace sencillo; y
- es independientemente un enlace sencillo o un doble enlace.

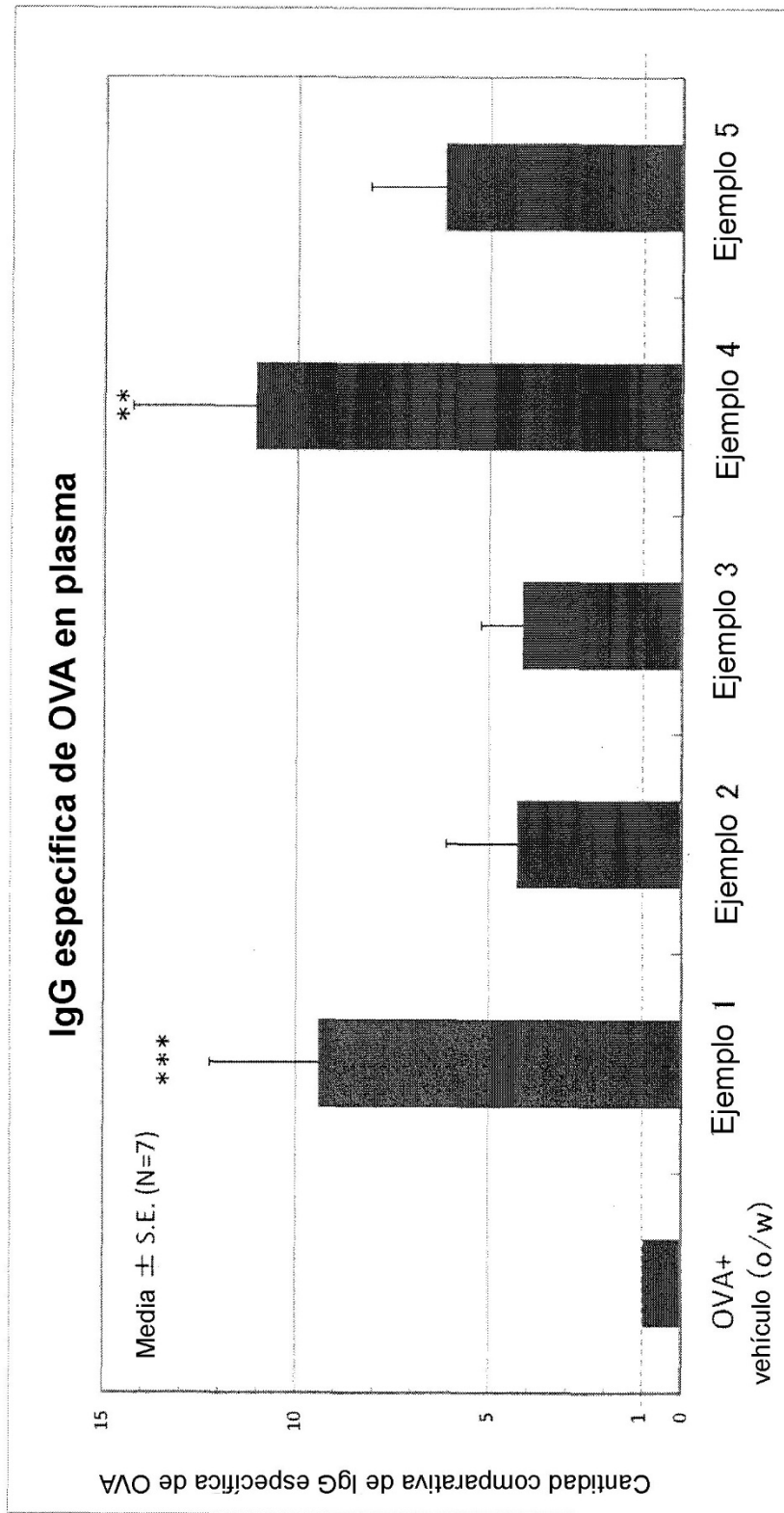
2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 donde X es metileno, un átomo de oxígeno o NR⁷ donde R⁷ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R¹ y R² son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o sin sustituir de 1 a 6 átomos de carbono, con la condición de que cuando el grupo alquilo está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno; R³ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono.

3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 donde

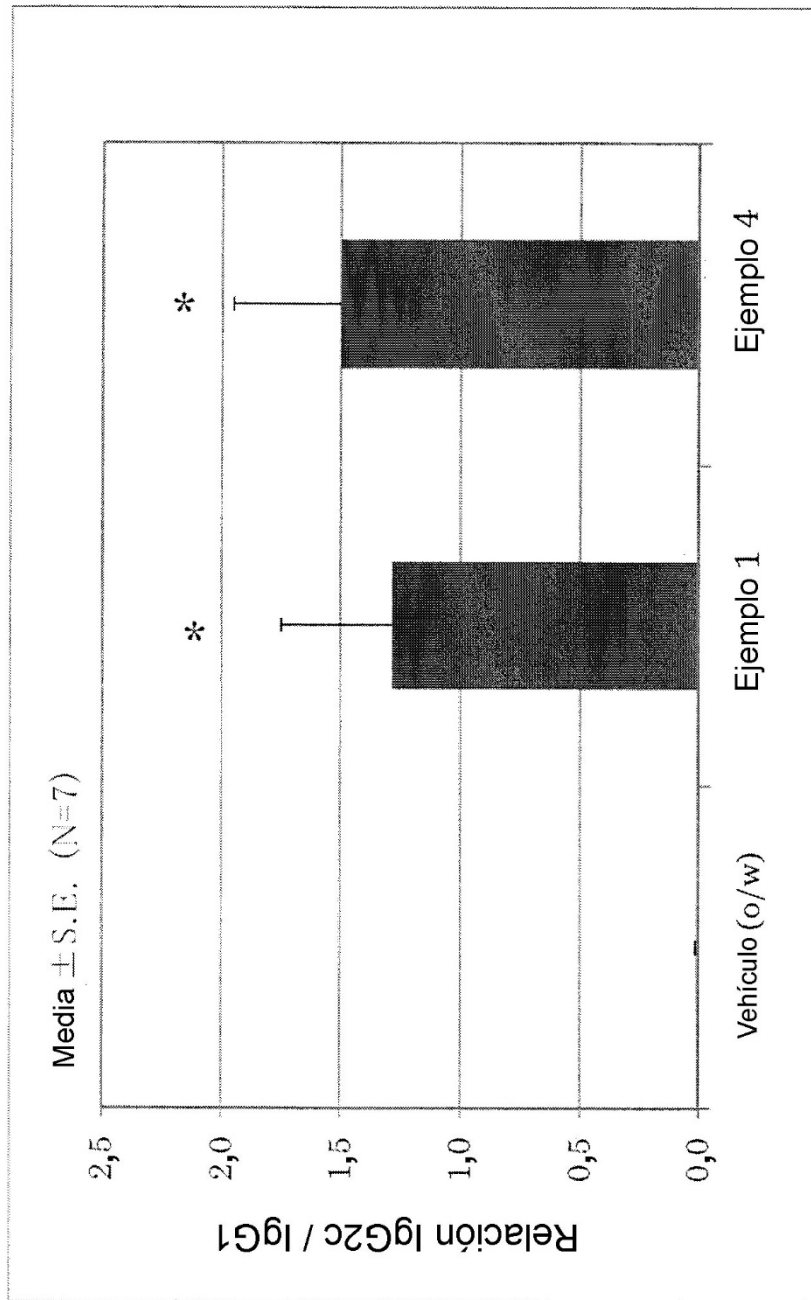
 ----- todos son enlaces simples o todos dobles enlaces.
- 5 4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde Y^1 es un enlace sencillo o $-(CR^9R^{10})_p-$ donde R^9 y R^{10} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; e Y^2 es un enlace sencillo o $-C(O)-$.
- 10 5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 4 donde Y^1 es un enlace sencillo; e Y^2 es $-C(O)-$.
- 15 6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 4 donde Y^1 es $-(CR^9R^{10})_p-$ donde R^9 y R^{10} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; p es un número entero de 1 a 3; e Y^2 es un enlace sencillo.
- 20 7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 3 donde Y^1 es $-(CR^9R^{10})_p-O-(CR^9R^{10})_r-$ donde R^9 , R^{10} , R^9 y R^{10} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; r es 0 o 1; y r' es 1 o 2.
- 25 8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde L es un alquileo de cadena lineal de 2 o 3 átomos de carbono.
9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 donde
- 30 X es metileno;
 R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;
 R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
 R^3 es un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
 R^4 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;
 Y^1 es un enlace sencillo o metileno;
 Y^2 es un enlace sencillo o $-C(O)-$;
 L es un alquileo de cadena lineal de 2 o 3 átomos de carbono;
 R^5 y R^6 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o R^5 y R^6
 35 se toman juntos para formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros, sustituido o sin sustituir, con la condición de que cuando el heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros está sustituido, está sustituido con 1 a 4 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno;
 m es 0 o 1; y
- 40 -----
 ----- son todos dobles enlaces.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (4E,8E,12E,16E,20E)-N-{2-[[4-[(2-amino-4-[[[(3S)-1-hidroxihexan-3-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il]metil]bencil](metil)amino]etil]-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenamida; (4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-amino-4-[[[(2S)-1-hidroxi-pentan-2-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il]metil]-3-metoxibencil]piperazin-1-il)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaen-1-ona; (4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-f4-[(2-amino-4-f[(2S)-1-hidroxi-pentan-2-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il]metil]-N-(2-[[[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenoi]amino]etil]-3-metoxibenzamida; o 4-[(2-amino-4-[[[(2S)-1-hidroxi-pentan-2-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il]metil]-N-(2-[[[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenoi] (metil)amino]etil]-3-metoxibenzamida;
 45 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 50 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (4E,8E,12E,16E,20E)-N-{2-[[4-[(2-amino-4-[[[(3S)-1-hidroxihexan-3-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il]metil]bencil](metil)amino]etil]-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenamida;
 55 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 60 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 4-[(2-amino-4-[[[(2S)-1-hidroxi-pentan-2-il]amino]-6-metilpirimidin-5-il]metil]-N-(2-[[[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexametilhexacosa-4,8,12,16,20,24-hexaenoi]amino]etil]-3-metoxibenzamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
- 5 14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 que comprende además un antígeno.
15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 en donde el antígeno es un antígeno derivado de patógeno o un antígeno tumoral.
- 10 16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 o 15 en donde el antígeno es un péptido o una proteína.
17. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como un adyuvante de vacunas.
- 15 18. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un método para potenciar una reacción inmunitaria específica de antígeno en un mamífero.
- 20 19. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un método para mejorar la capacidad de respuesta inmunitaria en un mamífero.
- 25 20. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 18 o la reivindicación 19, que comprende administrar el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo simultáneamente con o en cualquier intervalo antes o después de una sustancia antigénica.
21. Un kit que comprende:
- 30 a) un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12;
- b) un antígeno;
- c) un recipiente o dispositivo para contener una forma de dosificación unitaria de a) y b) en combinación o por separado.

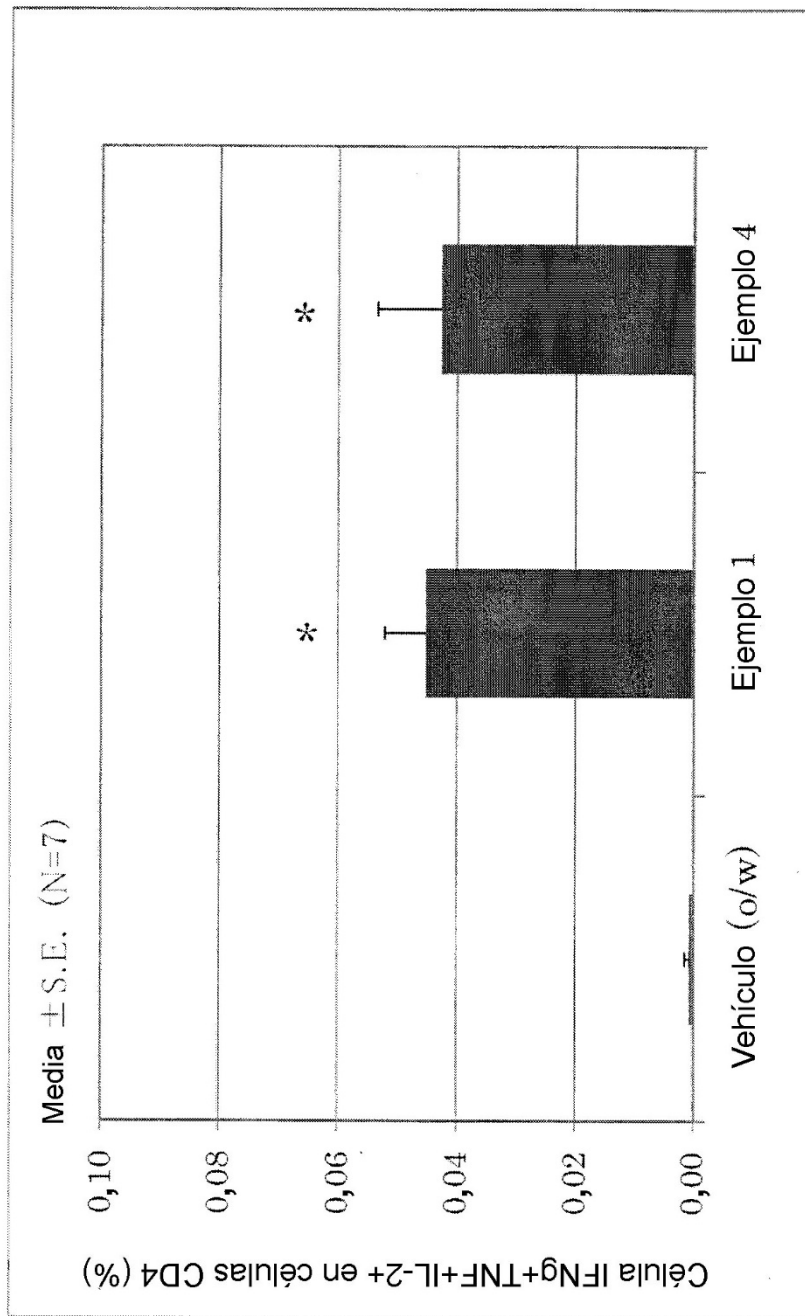
[Fig. 1]



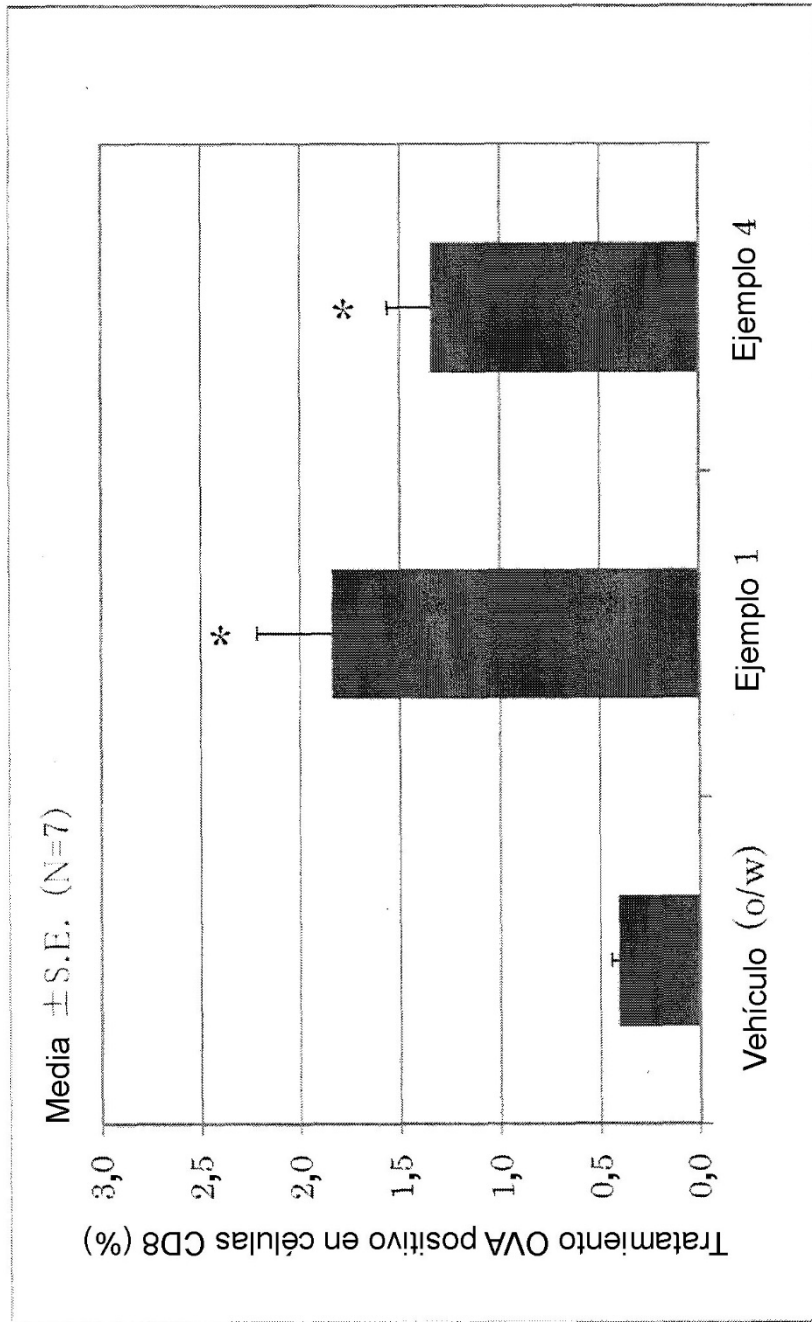
[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]

