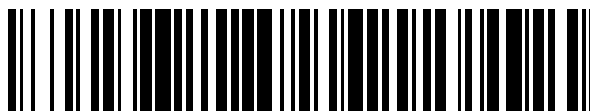


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 556**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/14** (2006.01)  
**C07D 471/00** (2006.01)  
**A61K 31/4172** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07759314 .3**  
96 Fecha de presentación: **23.03.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2007765**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.12.2008**

54 Título: **Compuestos inmunopotenciadores**

30 Prioridad:  
**23.03.2006 US 785539 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.10.2012**

73 Titular/es:  
**NOVARTIS AG  
LICHTSTRASSE 35  
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:  
**SUTTON, James y  
VALIANTE, Nicholas**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

**ES 2 388 556 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos inmunopotenciadores

**Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas**

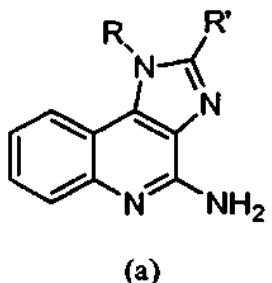
- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la prioridad a tenor de 35 U.S.C. §119 (e) de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos de América con N° de Serie 60/785.539, presentada el 23 de Marzo de 2006, la cual se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

**Campo de la invención**

- 10 La presente invención se refiere en general a los potenciadores inmunes de molécula pequeña (SMIP) que son compuestos novedosos de la imidazopiridina o derivados de los mismos que son capaces de estimular o de modular una respuesta inmune en un sujeto. La presente invención también se refiere a las combinaciones novedosas de los antígenos con los potenciadores inmunes que se pueden usar en las terapias con vacunas. En algunas realizaciones, los compuestos se pueden usar como agentes inmunoterapéuticos para las enfermedades proliferativas, las enfermedades infecciosas, las enfermedades autoinmunes, las alergias y/o el asma.

**Antecedentes la invención**

- 15 Las Patentes de los Estados Unidos de América expedidas con N° 4.689.338, N° 5.389.640, N° 5.268.376, N° 4.929.624, N° 5.266.575, N° 5.352.784, N° 5.494.916, N° 5.482.936, N° 5.346.905, N° 5.395.937, N° 5.238.944, N° 5.525.612 y N° 6.110.929 y el documento WO 99/29693 desvelan los compuestos de imidazoquinolina con la estructura general (a) para su uso como "modificadores de la respuesta inmune":



- 20 Cada una de estas referencias se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad y a todos los efectos como se establece en el presente documento.

- 25 La Patente de los Estados Unidos de América N° 6.083.505, describe las imidazoquinolinas específicas para su uso como adyuvantes. El documento WO 03/097641 desvela el uso de determinadas imidazoquinolinas y de las sales de las mismas para el tratamiento de determinadas enfermedades que dependen de la proteína quinasa y para la elaboración de las preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de las enfermedades.

La respuesta inmune a determinados antígenos se puede potenciar a través del uso de los potenciadores inmunes, conocidos como adyuvantes para vacuna. Tales adyuvantes potencian la respuesta inmune a los antígenos específicos y son, por lo tanto, objeto de interés y de estudio considerable dentro de la comunidad médica.

- 30 La investigación ha dado como resultado el desarrollo de las vacunas que poseen los epítopos antigénicos que anteriormente eran imposibles de producir. Por ejemplo, los candidatos a vacuna disponibles actualmente incluyen los péptidos sintéticos que imitan a numerosos antígenos bacterianos y víricos. La respuesta inmune a estos antígenos purificados se puede potenciar mediante la coadministración de un adyuvante. Desafortunadamente, los adyuvantes para vacuna convencionales poseen un número de inconvenientes que limitan su uso total y su eficacia. Además, algunos de los adyuvantes actualmente disponibles tienen una utilidad limitada porque incluyen
- 35 componentes que los humanos no pueden metabolizar. Además, la mayoría de los adyuvantes se preparan con dificultad y pueden requerir procedimientos que requieren mucho tiempo y, en algunos casos, el uso de un equipo complicado y de alto coste para la formulación de una vacuna y de un sistema adyuvante.

- 40 Los adyuvantes inmunológicos se describen en "Current Status of Immunological Adjuvants", Ann. Rev. Immunol., 1986,4, págs. 369-388 y "Recent Advances in Vaccine Adjuvants and Delivery Systems" por Derek T O'Hagan y Nicholas M. Valiante. Véanse también las Patentes de los Estados Unidos de América N° 4.806.352; N° 5.026.543; y N° 5.026.546 para las divulgaciones de diversos adyuvantes para vacuna que aparecen en la literatura de las patentes. Cada una de estas referencias se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad a todos los efectos como se establece totalmente en el presente documento.

- 45 Se han realizado esfuerzos para identificar los nuevos moduladores del sistema inmune para su uso como adyuvantes para vacunas y para terapias inmunológicas que podrían superar los inconvenientes y las deficiencias de

los moduladores convencionales del sistema inmune. En particular, sería altamente deseable una formulación para un adyuvante que induzca respuestas potentes inmunes mediadas por las células y humorales para un amplio intervalo de antígenos en los humanos y en los animales domésticos, pero que carece de los efectos secundarios de los adyuvantes convencionales y de otros moduladores del sistema inmune. Esta necesidad se podría satisfacer por los potenciadores inmunes de molécula pequeña (SMIP) porque la plataforma de la molécula pequeña proporciona diversos compuestos para la manipulación selectiva de la respuesta inmune, necesaria para el aumento del índice terapéutico de los moduladores del sistema inmune.

Se necesitan agentes novedosos de actuación única con diversas capacidades para la alteración de los niveles y/o los perfiles de producción de citoquinas en las células inmunes humanas. Los compuestos con disparidades estructurales inducirán a menudo una respuesta deseada a través de un mecanismo de acción diferente o con mayor especificidad para una diana, tal como una célula dendrítica, modulando la potencia y disminuyendo los efectos secundarios cuando se administran a un paciente.

El efecto inmunosupresor de las sustancias citostáticas los ha convertido en útiles en la terapia para las enfermedades autoinmunes tales como la esclerosis múltiple, la psoriasis y determinadas enfermedades reumáticas. Desafortunadamente, su efecto beneficioso se tiene que sopesar contra los graves efectos secundarios que requieren dosificaciones que son demasiado bajas. Además, se puede necesitar la interrupción del tratamiento.

Son necesarios agentes y/o combinaciones de los principios activos que dan como resultado los efectos citostáticos y citotóxicos mejorados de manera significativa en comparación con los agentes citostáticos convencionales, por ejemplo, vincristina, metotrexato, cisplatina, etcétera. Con tales agentes y combinaciones, se pueden ofrecer quimioterapias que combinan el aumento de la eficacia con una gran reducción de los efectos secundarios y de las dosis terapéuticas. Tales agentes y terapias de combinación pueden aumentar de esta manera la eficacia terapéutica de los fármacos citostáticos conocidos. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se usan junto con los compuestos que proporcionan un efecto citostático o citotóxico mejorado de manera significativa en comparación con los agentes citostáticos convencionales cuando se administran individualmente. Además, las líneas celulares que son insensibles al tratamiento quimioterapéutico convencional también pueden ser susceptibles a la quimioterapia usando las combinaciones de los principios activos.

Son necesarios los procedimientos mejorados para la preparación de agentes terapéuticos que sirvan para aumentar las defensas naturales del huésped contra las infecciones víricas y bacterianas o contra la inducción y la progresión de los tumores, con una citotoxicidad reducida. La presente invención proporciona tales procedimientos y también proporciona otras ventajas relacionadas. La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de los agentes terapéuticos y profilácticos para el tratamiento de las patologías que se caracterizan por otras deficiencias inmunes, anomalías o infecciones que incluyen las enfermedades autoinmunes y las infecciones víricas y bacterianas sensibles a los compuestos con la capacidad de modular las citoquinas y/o el TNF- $\alpha$ .

### **Breve resumen de la invención**

La presente invención proporciona potenciadores novedosos del sistema inmune, composiciones inmunogénicas, compuestos novedosos y composiciones farmacéuticas y los procedimientos novedosos para la administración de una vacuna mediante la administración de los potenciadores inmunes de molécula pequeña solos o junto con antígenos y/o con otros agentes. La presente invención también proporciona los compuestos y las composiciones farmacéuticas novedosos, para su uso en el tratamiento del cáncer, lesiones precancerosas, enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas, alergias y asma. La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención para la preparación de los medicamentos para su uso en el tratamiento del cáncer, lesiones precancerosas, enfermedades autoinmunes, alergias y asma.

Los compuestos de la imidazopiridina y los derivados de los mismos usados en los procedimientos y en las composiciones de la presente invención no son caros de producir y son fáciles de administrar. Tienen potencial para una especificidad más fina en comparación con los inmunoestimulantes existentes, proporcionando de esta manera un aumento de la eficacia y de los perfiles de seguridad.

Como adyuvantes, se pueden combinar los compuestos de la imidazopiridina o los derivados de los mismos con numerosos antígenos y sistemas de entrega para formar una composición inmunogénica. En una realización preferida, se puede usar la composición inmunogénica en la preparación de una vacuna o de un medicamento.

Como agentes inmunoterapéuticos, los compuestos de la imidazopiridina o los derivados de los mismos se usan solos o junto con otras terapias (por ejemplo, antivíricas, antibacterianas, otros moduladores del sistema inmune o en los antígenos terapéuticos para vacunas) para el tratamiento de lo siguiente: persistencia de las infecciones víricas crónicas tales como, por ejemplo, aquellas producidas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus del herpes simplex (VHS); infecciones bacterianas persistentes o crónicas, tales como aquellas producidas por clamidia, pseudomonas, gonorrea, treponema pallidum (sífilis), H. pylori, tuberculosis, enfermedad de Lyme; infecciones fúngicas crónicas o persistentes, infecciones por parásitos crónicas o persistentes (por ejemplo, malaria); así como los medicamentos para la reducción del crecimiento tumoral o para la modulación de la proliferación celular anormal asociada con las

enfermedades tales como queratosis actínica, lunares atípicos o displásicos o lentigo premaligno.

Los compuestos de la imidazopiridina o los derivados de los mismos de la presente invención se pueden dirigir a los sustratos en la patología, tales como, por ejemplo las quinasas particulares que incluyen EGFr, c-Kit, bFGF, Kdr, CHK1, CDK, cdc-2, Akt, PDGF, PI3K, VEGF, PKA, PKB, src, c-Met, Abl, Ras, RAF y MEK, entre otras.

- 5 Como agentes inmunoterapéuticos, también se pueden usar los compuestos de la imidazopiridina o los derivados de los mismos para el tratamiento del cáncer solos o junto con otras terapias anticáncer (por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, (anticuerpos monoclonales) mAbs u otros potenciadores inmunes). Además, se pueden usar determinadas imidazopiridinas con la capacidad de inducir las citoquinas de Tipo 1 (por ejemplo, IL-12, TNF- $\alpha$  o IFN) para el tratamiento de alergias y/o asma debido a su capacidad para dirigir la respuesta inmune hacia unas secuelas más benignas. Los compuestos de la imidazopiridina o los derivados de los mismos se pueden usar, por ejemplo, para el tratamiento del bacilo de Calmette-Guerin (BCG), cólera, peste, fiebre tifoidea, infección por la hepatitis B, gripe, polio inactivada, rabia, sarampión, paperas, rubéola, polio oral, fiebre amarilla, tétano, difteria, hemophilus influenzae b, infección por meningococos e infección por pneumococos. Los compuestos de la imidazopiridina o los derivados de los mismos se pueden usar en una cantidad antiproliferativa celular eficaz para el tratamiento del
- 10 cáncer. Los compuestos de la imidazopiridina o los derivados de los mismos también se pueden usar en una cantidad de citoquina anti-Th2/Tipo 2 para la desviación de las respuestas inmunes alérgicas/asmáticas.

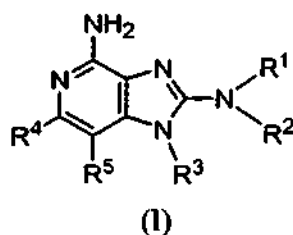
En algunas realizaciones, se proporcionan los procedimientos para el tratamiento del cáncer y/o las lesiones precancerosas. En tales realizaciones, se combinan uno o más agentes anticáncer conocidos con uno o más compuestos de la imidazopiridina para reducir el crecimiento tumoral en un sujeto. Se contempla un número de

20 agentes anticáncer adecuados para su uso en los procedimientos de la presente invención y se describen de manera más rigurosa en la siguiente descripción detallada.

De acuerdo con otra realización, se proporciona un procedimiento para la inhibición del crecimiento celular tumoral en un sujeto. El procedimiento incluye la administración a un sujeto de una dosis eficaz de una combinación que comprende al menos un compuesto como se ha descrito en el presente documento y un anticuerpo monoclonal (mAb). La combinación puede ser más eficaz en la inhibición de tal crecimiento celular que cuando se administra el mAb por sí sólo. En algunas realizaciones de los procedimientos para el tratamiento del cáncer con la combinación, se administra al sujeto un compuesto de imidazopiridina adicional como se ha descrito en el presente documento y/o mAb.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona las composiciones inmunogénicas que comprenden un antígeno y un compuesto imidazo[4,5-c]piridin-2,4-diamina eficaz para estimular una respuesta a dicho antígeno mediada por las células. En algunas realizaciones, los compuestos de imidazo[4,5-c]piridin-2,4-diamina tienen las

30 Fórmulas generales que se han descrito en el presente documento. Por consiguiente, en algunas realizaciones de los procedimientos y de las composiciones de la presente invención, el compuesto de imidazopiridina tiene la Fórmula (I):



35 en la que: cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)R<sup>9</sup>, -C(=O)OR<sup>9</sup>, -S(=O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>6</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C≡C(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>, en la que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con hasta 10 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, C(=S)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, OC(=O)R<sup>b</sup>, OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(=O)R<sup>b</sup>, S(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

40 o cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, C(=S)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, OC(=O)R<sup>b</sup>, OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(=O)R<sup>b</sup>, S(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

45 R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C≡C(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(=O)R<sup>9</sup>, -C(=O)OR<sup>9</sup> ó -S(=O)<sub>q</sub>R<sup>10</sup>, en el que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo, cicloalquilo C<sub>3-14</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>,

50

- heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;
- 5 cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona, independientemente, entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halógeno, trihalometilo,  $-NR^7R^8$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(=O)R^9$ ,  $-C(=O)OR^9$ ,  $-C(=O)NR^7R^8$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$  en los que alquilo  $C_{1-6}$  ó alcoxi  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{1-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;
- 10 o  $R^4$  y  $R^5$  junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 5 a 7 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros o un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5  $R^{12}$ ;
- cada  $R^6$  es independientemente H, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ ,  $C(=O)OH$  ó  $C(=O)O$ -(alquilo  $C_{1-6}$ ), en el que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  y arilo  $C_{6-10}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;
- 15 cada uno de  $R^7$  y  $R^8$  se selecciona, independientemente, entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , ariloxi  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_mCH=CH(CH_2)_nR^{11}$  y  $-(CH_2)_mC\equiv C(CH_2)_nR^{11}$ , en los que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$  y ariloxi  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con hasta 10 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;
- 20 o  $R^7$  y  $R^8$  junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;
- 25 cada  $R^9$  es independientemente H, arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;
- 30 cada  $R^{10}$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , trihalometilo o  $-NR^7R^8$ , en el que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo y arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;
- 35 cada  $R^{11}$  es independientemente H, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ ,  $C(=O)OH$  ó  $C(=O)O$ -(alquilo  $C_{1-6}$ ), en el que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  y arilo  $C_{6-10}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;
- 40 cada  $R^{12}$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halógeno, trihalometilo,  $-NR^7R^8$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(=O)R^9$ ,  $-C(=O)OR^9$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$  ó  $-C(=O)NR^7R^8$ , en el que alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;
- 45 cada uno de  $R^a$ ,  $R^a$  y  $R^a$  se selecciona, independientemente, entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilalquilo y heterociclilalquilo, en los que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilalquilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN,  $NO_2$ , oxo, alcoxi  $C_{1-6}$ , amino, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- 50 cada uno de  $R^o$ ,  $R^o$  y  $R^b$  se selecciona, independientemente, entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilalquilo y heterociclilalquilo, en los que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilalquilo y heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN,  $NO_2$ , oxo, alcoxi  $C_{1-6}$ , amino, halo, alquilo  $C_{1-6}$ ,
- 55
- 60
- 65

- haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; cada uno de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilalquilo y heterocicilalquilo, en los que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclo, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilalquilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, NO<sub>2</sub>, oxo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; o los R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros;
- 10 cada uno de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilalquilo y heterocicilalquilo, en los que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilalquilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, NO<sub>2</sub>, oxo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros;
- 15 cada uno de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se selecciona, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilalquilo y heterocicilalquilo, en los que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilalquilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, NO<sub>2</sub>, oxo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros;
- 20 cada uno de m y n se selecciona, independientemente, entre 0, 1, 2 y 3; y cada q es independientemente 0, 1 ó 2;
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; un tautómero de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero.

- Se proporcionan y se contemplan los procedimientos para la preparación de los compuestos y de las composiciones que se han descrito en el presente documento para que pertenezcan al alcance de la presente invención como sucede con el uso de las imidazopiridinas en los procedimientos para la preparación de los medicamentos para su uso en los procedimientos de la presente invención.
- 30

En cada una de las realizaciones de la presente invención, los compuestos de Fórmula (I) ó (II) se pueden usar en la preparación de un medicamento para potenciar la respuesta inmune a un antígeno.

- Otras realizaciones proporcionan el uso de los compuestos de la presente invención, para la preparación de un medicamento para la estimulación del sistema inmune y otro agente, tal como un antígeno, para la administración simultánea por separado o secuencial. En otra realización más particular el uso es para el tratamiento o para la prevención de una infección bacteriana o vírica. En otra realización el uso es para el tratamiento del cáncer. En otra realización el uso es para la prevención de la infección por el virus de la gripe.
- 35

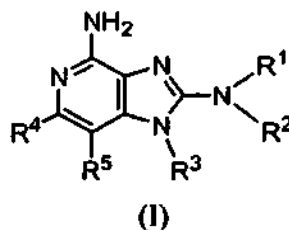
- Otras realizaciones proporcionan una preparación o un sistema farmacéutico, que comprende (a) un compuesto de Fórmula (I) ó (II); y (b) un antígeno, en la que (a) y (b) forman parte de una mezcla o son composiciones separadas. Los agentes son para su administración simultánea por separado o secuencial. En otra realización más particular el uso es para la prevención de una infección vírica, bacteriana, fúngica o causada por parásitos. En otra realización el uso es para el tratamiento del cáncer.
- 40

- Las realizaciones adicionales de la presente invención incluyen aquéllas que se han descrito en la descripción detallada.
- 45

#### **Descripción detallada de la invención**

- Los solicitantes han descubierto los procedimientos para la estimulación de la actividad de la citoquina en las células y los agentes inmunoterapéuticos y/o los adyuvantes para las vacunas, que proporcionarán tratamientos eficaces para los trastornos tales como aquéllos que se han descrito en el presente documento y aquéllos que son evidentes para alguien experto en la materia.
- 50

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (1):



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

en la que:

- 5 cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  se selecciona, independientemente, entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heterociclilo, cicloalquilo  $C_{3-14}$ ,  $-C(=O)NR^7R^8$ ,  $-C(=O)R^9$ ,  $-C(=O)OR^9$ ,  $-S(=O)_qR^{10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , ariloxi  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_mCH=CH(CH_2)_nR^6$  y  $-(CH_2)_mC\equiv C(CH_2)_nR^6$ , en el que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heterociclilo, cicloalquilo  $C_{3-14}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$  y ariloxi  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con hasta 10 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino,
- 10 guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;
- o cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino,
- 15 guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^d$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;
- $R^3$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heterociclilo, cicloalquilo  $C_{3-14}$ ,  $-(CH_2)_mCH=CH(CH_2)_nR^6$ ,  $-(CH_2)_mC\equiv C(CH_2)_nR^6$ ,  $-C(=O)NR^7R^8$ ,  $-C(=O)R^9$ ,  $-C(=O)OR^9$  ó  $-S(=O)_qR^{10}$ , en el que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heterociclilo,
- 20 cicloalquilo  $C_{3-14}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;
- cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona, independientemente, entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halógeno, trihalometilo,  $-NR^7R^8$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(=O)R^9$ ,  $-C(=O)OR^9$ ,  $-C(=O)NR^7R^8$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$  en los que alquilo  $C_{1-6}$  ó alcoxi  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,
- 25  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;
- o  $R^4$  y  $R^5$  junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 5 a 7 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros o un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5  $R^{12}$ ;
- cada  $R^6$  es independientemente H, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ ,  $C(=O)OH$  ó  $C(=O)O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , en el que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  y arilo  $C_{6-10}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ ,
- 35 haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;
- cada uno de  $R^7$  y  $R^8$  se selecciona, independientemente, entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , ariloxi  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_mCH=CH(CH_2)_nR^{11}$  y  $-(CH_2)_mC\equiv C(CH_2)_nR^{11}$ , en los que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$  y ariloxi  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con hasta 10 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino,
- 40 guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;
- o  $R^7$  y  $R^8$  junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ ,
- 45 alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;
- cada  $R^9$  es independientemente H, arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,
- 50  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;
- cada  $R^9$  es independientemente H, arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,
- 55  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^d$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,





alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.

En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona, independientemente, entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>, en los que alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH y alcoxi C<sub>1-4</sub>.

En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH y alcoxi C<sub>1-4</sub>.

En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>.

En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona, independientemente, entre metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es n-propilo.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de N al que están unidos, forman heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, C(=S)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, OC(=O)R<sup>b</sup>, OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(=O)R<sup>b</sup>, S(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman azepanilo, piperazinilo, morfolino, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino o aziridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes que seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, C(=S)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, OC(=O)R<sup>b</sup>, OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(=O)R<sup>b</sup>, S(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, NO<sub>2</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, C(=S)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, OC(=O)R<sup>b</sup>, OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(=O)R<sup>b</sup>, S(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, NO<sub>2</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, C(=S)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, OC(=O)R<sup>b</sup>, OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(=O)R<sup>b</sup>, S(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH y alcoxi C<sub>1-4</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 ó 2 OH. En algunas realizaciones adicionales, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con OH. En aún otras realizaciones adicionales, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con OH. En aún otras realizaciones adicionales, R<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ó -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH). En aún otras realizaciones adicionales, R<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH).

En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>9</sup>, -C(=O)OR<sup>9</sup> y -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en los que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> y heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, C(=S)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, OC(=O)R<sup>b</sup>, OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(=O)R<sup>b</sup>, S(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

En algunas realizaciones:

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OR<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>9</sup>, -C(=O)OR<sup>9</sup> y -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en los que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> y heterociclilo esta opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>;

cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>,

alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, ariloxi C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>,  
 5      alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, ariloxi C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; y cada R<sup>9</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, ariloxi C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>.

10    En algunas realizaciones:

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo, -NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup> y -OR<sup>9</sup>, en los que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> y heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 15      haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, ariloxi C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>,  
 20      alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, ariloxi C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>,  
 25      alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, ariloxi C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; y R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, ariloxi C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones:

30      cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y -OR<sup>9</sup>, en los que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub> y arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, ariloxi C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 35      o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; y R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> ó ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones:

40      cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> ó -OR<sup>9</sup>, en los que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub> y arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, ariloxi C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 45      cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterociclilo, en el que el grupo heterociclilo se selecciona entre azepanilo, morfolino, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino y aziridinilo; y R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> ó ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

50      En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona, independientemente, entre H, arilo C<sub>6-10</sub>, azepanilo, morfolino, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, aziridinilo, -NHR<sup>8</sup> y -OR<sup>9</sup>; y cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se selecciona, independientemente, entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

55      En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona, independientemente, entre H, arilo C<sub>6-10</sub>, azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, aziridinilo, -NHR<sup>8</sup> y -OR<sup>9</sup>; y cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son, independientemente, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona, independientemente, entre H, arilo C<sub>6-10</sub>, azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, aziridinilo, -NHR<sup>8</sup> ó -OR<sup>9</sup>; y cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con metoxi.

En algunas realizaciones, uno de  $R^4$  y  $R^5$  es H y el otro es fenilo, piperidinilo,  $-NHCH_2CH_2-OCH_3$  ó  $-OCH_2CH_2-OCH_3$ .

En algunas realizaciones,  $R^4$  es H y  $R^5$  es fenilo, piperidinilo,  $-NHCH_2CH_2-OCH_3$  ó  $-OCH_2CH_2-OCH_3$ . En algunas realizaciones,  $R^4$  es fenilo, piperidinilo,  $-NHCH_2CH_2-OCH_3$  ó  $-OCH_2CH_2-OCH_3$ ; y  $R^5$  es H.

5 En algunas realizaciones, cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  se selecciona, independientemente, entre metilo, etilo, n-propilo y n-butilo;  $R^3$  es alquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido con OH; cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona, independientemente, entre H, arilo  $C_{6-10}$ , azepanilo, piperazinilo, morfolino, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, aziridinilo,  $-NHR^8$  y  $-OR^9$ ; y cada uno de  $R^8$  y  $R^9$  se selecciona, independientemente, entre alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$  y ariloxi  $C_{6-10}$ - $C_{1-6}$  alquilo.

10 En algunas realizaciones,  $R^1$  es metilo;  $R^2$  es n-propilo;  $R^3$  es alquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido con OH; cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona, independientemente, entre H, arilo  $C_{6-10}$ , azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, aziridinilo,  $-NHR^8$  y  $-OR^9$ ; y cada uno de  $R^8$  y  $R^9$  es, independientemente, alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ .

15 En algunas realizaciones,  $R^1$  es metilo;  $R^2$  es n-propilo;  $R^3$  es alquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido con OH; uno de  $R^4$  y  $R^5$  es H y el otro se selecciona entre arilo  $C_{6-10}$ , azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, aziridinilo,  $-NHR^8$  y  $-OR^9$ ; y cada uno de  $R^8$  y  $R^9$  es, independientemente, alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ .

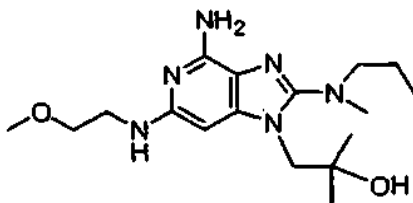
En algunas realizaciones,  $R^1$  es metilo;  $R^2$  es n-propilo;  $R^3$  es alquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido con OH;  $R^4$  es H;  $R^5$  se selecciona entre arilo  $C_{6-10}$ , azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, aziridinilo,  $-NHR^8$  y  $-OR^9$ ; y cada uno de  $R^8$  y  $R^9$  es, independientemente, alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ .

20 En algunas realizaciones,  $R^1$  es metilo;  $R^2$  es n-propilo;  $R^3$  es alquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido con OH;  $R^4$  se selecciona entre arilo  $C_{6-10}$ , azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, aziridinilo,  $-NHR^8$  y  $-OR^9$ ;

$R^5$  es H; y cada uno de  $R^8$  y  $R^9$  es, independientemente, alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ .

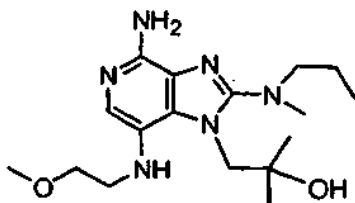
En algunas realizaciones,  $R^1$  es metilo;  $R^2$  es n-propilo;  $R^3$  es  $-CH_2CH(CH_3)_2$  ó  $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$ ; uno de  $R^4$  y  $R^5$  es H y el otro se selecciona entre fenilo, piperidinilo,  $-NHCH_2CH_2-OCH_3$  y  $-OCH_2CH_2-OCH_3$ .

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención tiene la estructura:



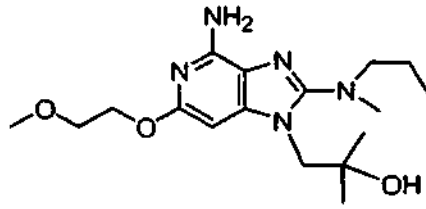
25 o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero.

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención tiene la estructura:



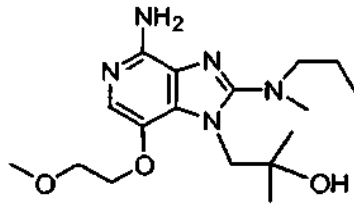
30 o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero.

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención tiene la estructura:



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

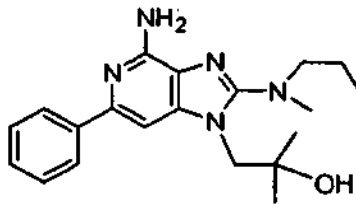
En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención tiene la estructura:



5

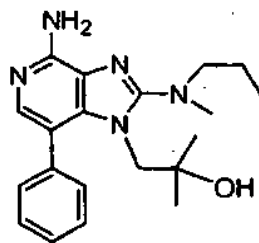
o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero.

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención tiene la estructura:



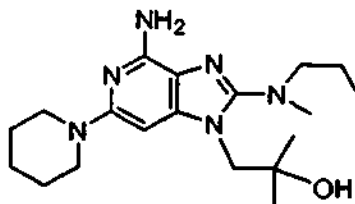
10 o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero.

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención tiene la estructura:



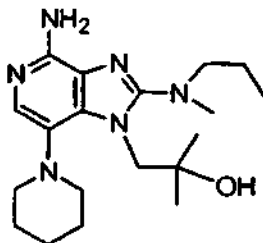
15 o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero.

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención tiene la estructura:



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

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención tiene la estructura:



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

- 5 En algunas realizaciones,  $R^4$  y  $R^5$  junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 5 a 7 miembros, un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros o un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5  $R^{12}$ .

En algunas realizaciones,  $R^4$  y  $R^5$  junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5  $R^{12}$ .

- 10 En algunas realizaciones,  $R^4$  y  $R^5$  junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5  $R^{12}$ .

En algunas realizaciones,  $R^4$  y  $R^5$  junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5  $R^{12}$ .

- 15 En algunas realizaciones,  $R^4$  y  $R^5$  junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3  $R^{12}$ .

En algunas realizaciones,  $R^4$  y  $R^5$  junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2  $R^{12}$ .

En algunas realizaciones,  $R^4$  y  $R^5$  junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros.

- 20 En algunas realizaciones:

cada  $R^{12}$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heterociclilo,  $-NR^7R^8$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(=O)R^9$ ,  $-C(=O)OR^9$  ó  $-C(=O)NR^7R^8$ , en el que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$  y heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo, ariloxi  $C_{6-10}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  y haloalcoxi  $C_{1-6}$ ;

- 25 cada uno de  $R^7$  y  $R^8$  se selecciona, independientemente, entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , ariloxi  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , en los que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$  y ariloxi  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo, ariloxi  $C_{6-10}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  y haloalcoxi  $C_{1-6}$ ;

- 30 o  $R^7$  y  $R^8$  junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo, ariloxi  $C_{6-10}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  y haloalcoxi  $C_{1-6}$ ; y

- 35 cada  $R^9$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo, ariloxi  $C_{6-10}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  y haloalcoxi  $C_{1-6}$ .

En algunas realizaciones:

- 40 cada  $R^{12}$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heterociclilo,  $-NR^7R^8$  ó  $-OR^9$ , en el que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$  y heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo, ariloxi  $C_{6-10}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  y haloalcoxi  $C_{1-6}$ ;

- 45 cada uno de  $R^7$  y  $R^8$  se selecciona, independientemente, entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , ariloxi  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , en los que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$  y ariloxi  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN,  $NO_2$ ,

alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, ariloxi C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>,  
 5 alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, ariloxi C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; y  
 R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, ariloxi C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>.

10 En algunas realizaciones:

cada R<sup>12</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> ó -OR<sup>9</sup>, en el que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub> y arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, ariloxi C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>;

15 cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; y

20 R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones:

cada R<sup>12</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> ó -OR<sup>9</sup>, en el que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub> y arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, ariloxi C<sub>6-10</sub>,  
 25 alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>;

30 cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; ó R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterociclilo, en el que el grupo heterociclilo se selecciona entre azepanilo, morfolino, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino y aziridinilo; y R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> ó ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones:

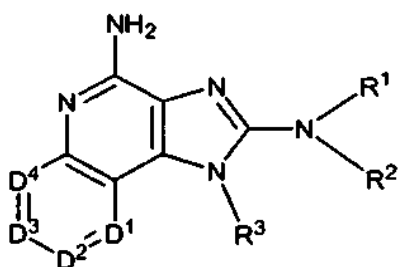
cada R<sup>12</sup> es independientemente arilo C<sub>6-10</sub>, azepanilo, morfolino, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, aziridinilo, -NHR<sup>8</sup> ó -OR<sup>9</sup>; y  
 35 cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se selecciona, independientemente, entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>

El compuesto de la reivindicación 1 en el que:

cada R<sup>12</sup> es independientemente arilo C<sub>6-10</sub>, azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, aziridinilo, -NHR<sup>8</sup> ó -OR<sup>9</sup>;  
 cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con metoxi.

40 En algunas realizaciones, cada R<sup>12</sup> es independientemente fenilo, piperidinilo, azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, aziridinilo, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub> ó -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>. En algunas realizaciones adicionales, cada R<sup>12</sup> es independientemente fenilo, piperidinilo, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub> ó -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención tiene la Fórmula (II):



(II)

o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, en la que uno de D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup>, D<sup>3</sup> y D<sup>4</sup> es N y los otros son cada uno independientemente CR<sup>13</sup>; y cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente entre H y R<sup>12</sup>.

En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (II), D<sup>1</sup> es N.

5 En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (II), D<sup>2</sup> es N.

En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (II), D<sup>3</sup> es N.

En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (II), D<sup>4</sup> es N.

En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (II), al menos un R<sup>13</sup> es H.

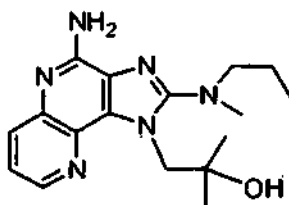
En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (II), al menos dos R<sup>13</sup> son H.

10 En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (II), los tres R<sup>13</sup> son H.

En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (II), cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona, independientemente, entre metilo, etilo, n-propilo y n-butilo; R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con un OH; cada R<sup>12</sup> es independientemente arilo C<sub>6-10</sub>, azepanilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, azetidino, aziridinilo, -NHR<sup>8</sup> ó -OR<sup>9</sup>; y cada R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es, independientemente, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

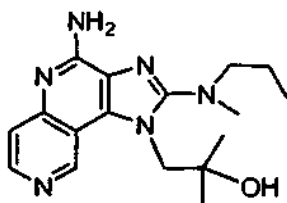
15 En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (II), R<sup>1</sup> es metilo; R<sup>2</sup> es n-propilo; R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con OH; cada R<sup>12</sup> es independientemente arilo C<sub>6-10</sub>, azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, aziridinilo, -NHR<sup>8</sup> ó -OR<sup>9</sup>; cada grupo R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es, independientemente, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención tiene la estructura:



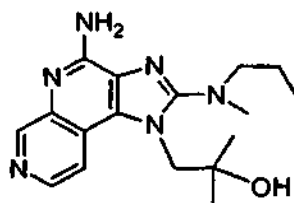
20 o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero.

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención tiene la estructura:



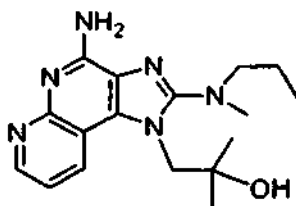
25 o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero.

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención tiene la estructura:



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

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención tiene la estructura:



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

- 5 Se proporcionan adicionalmente los compuestos de Fórmula (I) ó (II) y las mezclas de los mismos en los que cualquier carbono o carbonos asimétricos pueden tener la configuración R o la configuración S. Los sustituyentes en un doble enlace o en un anillo de los compuestos de Fórmula (I) ó (II) pueden estar presentes en las configuraciones cis (-Z-) o trans (-E-). Los compuestos pueden de esta manera estar presentes como mezclas de isómeros, diastereómeros y de enantiómeros pueden estar presentes como isómeros puros. En algunas realizaciones, los  
10 compuestos son enantioméricamente puros sólo cuando está presente un enantiómero. En otras realizaciones, el compuesto puede estar presente como una mezcla de enantiómeros que incluye más de un enantiómero que hace del otro.

- La resolución de las mezclas racémicas de los compuestos se puede llevar a cabo mediante cualquiera de los numerosos procedimientos conocidos en la técnica. Un procedimiento ejemplo incluye la recristalización fraccionada usando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico que forma sales, ópticamente activo. Los agentes de  
15 resolución adecuados para los procedimientos para la recristalización fraccionada son, por ejemplo, los ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónico ópticamente activos tales como el ácido  $\beta$ -canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los procedimientos para la cristalización fraccionada incluyen las formas estereoisoméricamente puras de la  $\alpha$ -metilbencilamina (por ejemplo, las formas S y R o las formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilfedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.  
20

- La resolución de las mezclas racémicas también se puede llevar a cabo mediante la elución en una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoílfenilglicina). La composición adecuada del disolvente de elución se puede determinar por alguien experto en la materia.  
25

Los compuestos de la presente invención tienen por objeto la inclusión de los compuestos con estructuras estables. Como se ha usado en el presente documento, "compuesto estable" y "estructura estable" sirven para indicar que un compuesto es lo suficientemente resistente para superar el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

- 30 Generalmente, un compuesto de la presente invención o una composición que comprende tal compuesto, se considera eficaz para inducir una respuesta inmune en una concentración 300  $\mu$ M o menor en algunas realizaciones, 200  $\mu$ M o menor en algunas realizaciones, menor o igual que 100  $\mu$ M en algunas realizaciones o 20  $\mu$ M o menor en algunas realizaciones si el compuesto de la presente invención consigue (a) la producción de TNF- $\alpha$  en un ensayo en base a la célula *in vitro* de las células mononucleares sanguíneas periféricas humanas y (b) una concentración de las células mononucleares sanguíneas periféricas humanas (PBMC) de aproximadamente 500000/ml, cuando las células se exponen al compuesto durante un periodo de aproximadamente 18 a 24 horas, preferentemente de aproximadamente 24 horas.  
35

- El procedimiento mencionado anteriormente para la estimulación de la respuesta inmune local, por ejemplo en células o en los tejidos seleccionados de un paciente, incluye la estimulación de una respuesta inmune local cuando las células o los tejidos seleccionados se infectan o son cancerosos. En algunas realizaciones, las células o los tejidos seleccionados se infectan con un hongo o con una bacteria. En algunas realizaciones, los tejidos seleccionados se inflaman con un alérgeno, por ejemplo en una afección asmática. En otras realizaciones, las células seleccionadas se infectan con un virus, una bacteria, un hongo o un parásito.  
40

- Otra realización proporciona un procedimiento para la inducción de la biosíntesis del interferón en un sujeto. Tales procedimientos incluyen la administración al sujeto de un compuesto de Fórmula (I) ó (II) en una cantidad suficiente para inducir la biosíntesis del interferón. En algunos de tales procedimientos, se administra al sujeto un adyuvante para vacuna de Fórmula (I) ó (II) en una cantidad suficiente para inducir la biosíntesis del interferón.  
45

Otras realizaciones proporcionan un compuesto de Fórmula (I) ó (II), en las que el compuesto se coadministra con otro agente a un paciente con la necesidad del mismo. En algunas de tales realizaciones, el agente es un antígeno o



- una vacuna. En las realizaciones, en las que el compuesto de Fórmula (I) se coadministra a un paciente o a un sujeto junto con otro agente, el compuesto de Fórmula (I) se puede administrar al sujeto antes, durante o después de que se administre al sujeto el otro agente. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) ó (II) se administra al sujeto al mismo tiempo que se administra al sujeto el otro agente. El emplazamiento o el lugar para la administración del compuesto de Fórmula (I) ó (II) puede ser el mismo o diferente según el emplazamiento de un antígeno cuando se usa el compuesto con un antígeno.
- Otra realización proporciona un procedimiento para la modulación de una respuesta inmune en un sujeto. Tales procedimientos incluyen la administración al sujeto de un compuesto de Fórmula (I) ó (II).
- Otra realización proporciona un procedimiento para la inducción de la producción en un sujeto de TNF- $\alpha$ . Tales procedimientos incluyen la administración a un sujeto de un compuesto de Fórmula (I) ó (II) en una cantidad suficiente para inducir la producción de TNF- $\alpha$ . En alguna de tal realización del mismo, el compuesto tiene un promedio de concentración del fármaco en estado estacionario en la sangre menor que 20  $\mu$ M.
- Otra realización proporciona un procedimiento para la inducción de una respuesta inmune en un sujeto. La realización incluye la administración al sujeto de un compuesto de Fórmula (I) ó (II) en una cantidad suficiente para inducir una respuesta inmune. En alguna de tales realizaciones, la respuesta inmune supone la producción de citoquinas o la producción aumentada de TNF- $\alpha$ . En algunas realizaciones, la inducción de una respuesta inmune incluye la producción de anticuerpos que pueden neutralizar los anticuerpos o los anticuerpos que median la Citotoxicidad Mediada por Células Dependiente de Anticuerpos (anticuerpos ADCC).
- Otra realización proporciona un procedimiento para la inducción de una respuesta inmune en un sujeto que padece una infección microbiana (vírica, bacteriana, fúngica o producida por parásitos). El procedimiento incluye la administración al sujeto de un compuesto de Fórmula (I) ó (II) en una cantidad suficiente para inducir una respuesta inmune.
- Otra realización proporciona un procedimiento para la inducción de una respuesta inmune en un sujeto que padece una infección vírica o la afección de una enfermedad causada por un virus. El procedimiento incluye la administración a un sujeto de un compuesto de Fórmula (I) ó (II) en una cantidad suficiente para inducir una respuesta inmune en el sujeto. El virus se puede seleccionar entre uno o más de los patógenos víricos que se han descrito a continuación en la sección de antígenos. En alguna de tales realizaciones, el sujeto padece una infección vírica con la afección de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (VHC). En otras realizaciones, el sujeto padece una infección vírica o una afección de una enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Otra realización proporciona un procedimiento para la inducción de una respuesta inmune en un sujeto para la prevención de una infección vírica o una afección de una enfermedad causada por un virus. El procedimiento incluye la administración al sujeto de un compuesto de Fórmula (I) ó (II) en una cantidad suficiente para inducir una respuesta inmune en el sujeto. En alguna de tales realizaciones, se protege al sujeto de una infección vírica o de una afección de una enfermedad. En otras realizaciones, se protege al sujeto de una infección microbiana u otra infección patogénica, tales como aquellas que se han descrito en el presente documento.
- Otra realización proporciona un procedimiento para la inducción de una respuesta inmune en un sujeto que padece una proliferación celular anormal o cáncer. El procedimiento incluye la administración al sujeto de un compuesto de Fórmula (I) ó (II) en una cantidad suficiente para inducir una respuesta inmune. En algunas realizaciones, se administra el compuesto a un sujeto que padece una enfermedad asociada con la proliferación celular anormal. En alguna de tales realizaciones, la enfermedad se selecciona entre neurofibromatosis, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, reestenosis, retinopatía diabética proliferativa (PDR), formación de cicatrices hipertróficas, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo al trasplante, angiogénesis o shock endotóxico.
- Otras realizaciones proporcionan los procedimientos para la inducción de una respuesta inmune en un sujeto que padece una enfermedad alérgica. Tales procedimientos incluyen la administración al sujeto de un compuesto de Fórmula (I) ó (II) en una cantidad suficiente para inducir una respuesta inmune.
- Otra realización proporciona un procedimiento para la inducción de una respuesta inmune en un sujeto que padece asma. El procedimiento incluye la administración al sujeto de un compuesto de Fórmula (I) ó (II) en una cantidad suficiente para inducir una respuesta inmune. En algunas realizaciones, se puede tratar el asma dirigiendo la respuesta inmune más allá de la secreción de la citoquina de Tipo 2 y mediante un mecanismo efector (por ejemplo, la producción de IgE y/o la activación de mastocitos/basófilos).
- Otra realización proporciona un procedimiento para la inducción de una respuesta inmune en un sujeto que padece lesiones precancerosas. El procedimiento incluye la administración al sujeto de un compuesto de Fórmula (I) ó (II) en una cantidad suficiente para inducir una respuesta inmune. En alguna de tales realizaciones, las lesiones precancerosas son la queratosis actínica. En otras realizaciones, las lesiones precancerosas se seleccionan entre queratosis actínica, lunares atípicos o displásicos o lentigos premalignos. En otra realización o procedimiento, se administra al sujeto el compuesto de Fórmula (I) ó (II) por vía tópica.

Otras realizaciones proporcionan un procedimiento para la inhibición de la quinasa en un sujeto. Tales procedimientos incluyen la administración al sujeto del compuesto de Fórmula (I) ó (II).

5 Otra realización proporciona un procedimiento para la modulación de una respuesta inmune en un sujeto. El procedimiento incluye la administración al sujeto de un compuesto de Fórmula (I) ó (II) en una cantidad suficiente para inhibir una quinasa en el sujeto. En alguna de tales realizaciones, la quinasa se selecciona entre EGFr, c-Kit, bFGF, Kdr, CHK1, CDK, cdc-2, Akt, PDGF, PI3K, VEGF, PKA, PKB, src, c-Met, Abl, Ras, RAF, MEK o las combinaciones de las mismas. En otra realización o procedimiento, se administra al sujeto el compuesto de Fórmula (I) por vía tópica.

10 Otra realización proporciona un procedimiento para la inducción de una respuesta inmune en un sujeto, que comprende: la administración al sujeto de un compuesto de Fórmula (I) ó (II) y un antígeno, en la que el compuesto induce o potencia una respuesta inmune al antígeno en el sujeto. Más particularmente, el antígeno puede ser uno o más antígenos víricos, bacterianos, fúngicos, producidos por parásitos o antígenos tumorales u otros antígenos como se ha descrito en el presente documento.

15 Otra realización proporciona una composición que comprende: el compuesto de Fórmula (I) ó (II) y otro agente. En algunas realizaciones, el otro agente es un antígeno. En otras realizaciones adicionales, la composición de la presente invención comprende el compuesto de Fórmula (I) ó (II) con un antígeno y un segundo adyuvante. En otra realización, la composición de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) ó (II) y un segundo adyuvante. En otra realización, la composición comprende adicionalmente poli(lactida-co-glicólido) (PLG). En otra realización, la composición comprende adicionalmente MF59 u otro adyuvante.

20 Las realizaciones adicionales, los procedimientos y las composiciones que se han contemplado para ser útiles en la presente invención se desvelan en los documentos PCT/US2005/032721, PCT/US2005/022769, PCT/US2005/022520 y U.S.S.N. 10/814.480, 10/762.873, 60/582.654, 10/405.495 y 10/748.071 cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad y a todos los efectos como se establece totalmente en el presente documento.

25 Otra realización proporciona una composición farmacéutica, que comprende: el compuesto de Fórmula (I) ó (II) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento para la estimulación de la producción de TLR-7 que comprende la administración de un compuesto de Fórmula (I) ó (II). Otra realización proporciona un procedimiento para la estimulación de la producción de TLR-8 que comprende la administración de un compuesto de Fórmula (I). Otra realización proporciona un procedimiento para la estimulación de la producción de TLR-7 y de TLR-8 que comprende la administración de un compuesto de Fórmula (I) ó (II).

35 Los compuestos de la presente invención pueden causar la potenciación del sistema inmune y la estimulación de la producción de TLR-7 y de TLR-8. Tales compuestos se pueden usar como activadores policlonales de la producción de antígenos. Más particularmente la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de anticuerpos monoclonales con una especificidad deseada hacia el antígeno que comprende el contacto de los compuestos de la presente invención (tal como aquellos de Fórmula (I) ó (II)) con los linfocitos B de memoria inmortalizada.

40 Los anticuerpos monoclonales producidos a partir de de los mismos o de los fragmentos de los mismos se pueden usar para el tratamiento de una enfermedad, para la prevención de una enfermedad o para el diagnóstico de una enfermedad. Los procedimientos para el diagnóstico pueden incluir el contacto de un anticuerpo o de un fragmento de un anticuerpo con una muestra. Los procedimientos para el diagnóstico también puede incluir la detección de un complejo de antígeno/anticuerpo.

45 Los linfocitos B de memoria a transformar pueden venir de diversas fuentes (por ejemplo, de sangre entera, de las células mononucleares sanguíneas periféricas (PBMC), del cultivo sanguíneo, de la médula ósea, de los órganos, etcétera) y en la técnica se conocen bien los procedimientos adecuados para la obtención de los linfocitos B humanos. Las muestras pueden incluir las células que no son linfocitos B con memoria u otras células sanguíneas. Se puede seleccionar una subpoblación de linfocitos B de memoria humana específica que presenta una especificidad hacia el antígeno deseado antes de la etapa de transformación usando los procedimientos conocidos en la técnica. En una realización, la subpoblación de linfocitos B de memoria humana tiene una especificidad para un virus, por ejemplo, los linfocitos B se toman de un paciente que padece o se ha recuperado del virus. En otra realización, los linfocitos B se toman de los sujetos con enfermedad de Alzheimer e incluyen los linfocitos B con especificidad para amiloide B (por ejemplo, Mattson & Chan (2003) Science 301:1 847-9; etcétera).

55 Otra realización proporciona un procedimiento para la producción de linfocitos de memoria B inmortalizada, que comprende la etapa de transformación de los linfocitos B de memoria que usan el virus Epstein Barr en presencia de un compuesto de la presente invención tal como un compuesto de Fórmula (I) ó (II). Véase el documento WO 04/76677.

La presente invención también proporciona las composiciones farmacéuticas que incluyen cualquiera de los

compuestos que se han mencionado anteriormente de Fórmula (I) ó (II). Tales composiciones pueden incluir otros ingredientes farmacéuticamente aceptables tales como uno o más excipientes, vehículos y similares bien conocidos por los expertos en la materia.

- 5 Se contempla que la presente invención incluye todas las combinaciones posibles de las realizaciones precedentes. En algunas realizaciones de cualquiera de los compuestos de Fórmula (I) ó (II) y de los procedimientos que se han descrito en el presente documento, R<sup>1</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es n-propilo.

10 Los compuestos de imidazopiridina o los derivados de los mismos se pueden usar con o sin un antígeno en las aplicaciones terapéuticas, por ejemplo para tratar el cáncer o las enfermedades infecciosas. Los compuestos de imidazopiridina o los derivados de los mismos junto con otros agentes terapéuticos, tales como agentes antiviricos y los anticuerpos monoclonales en diferentes aplicaciones terapéuticas.

15 Una realización del procedimiento de inducción de un efecto inmunoestimulante en un paciente se dirige a la administración de la composición inmunogénica que comprende un antígeno en una cantidad eficaz para estimular una respuesta inmune tal como una respuesta inmune mediada por células y, como un adyuvante para vacuna, un compuesto de Imidazopiridina, en una cantidad eficaz para potenciar la respuesta inmune tal como la respuesta inmune al antígeno mediada por células.

20 Los agentes combinados con los compuestos de Imidazopiridina o con los derivados de los mismos, que se han contemplado para ser útiles en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente incluyen aquéllos bien conocidos en la técnica, tales como, pero que no se limitan a, anestésicos, sedantes hipnóticos, antiansiolíticos, antiepilépticos, antiflogísticos antipiréticos, estimulantes, aminas débiles, fármacos contra el parkinson, agentes para la psiconeurosis, agentes para sistema nervioso central, relajantes musculares esqueléticos, agentes para sistema nervioso autónomo, agentes antiespásticos, agentes citotóxicos, anticuerpos monoclonales, fármacos para el ojo, fármacos para la nariz y oído, fármacos antivértigo, cardiotónicos, fármacos antiaritmicos, diuréticos, fármacos para la reducción de la presión, vasoconstrictores, vasodilatadores coronarios, fármacos vasodilatadores periféricos, fármacos para la hiperlipemia, estimulantes de la respiración, fármacos antitusivos y expectorantes, broncodilatadores, fármacos para la alergia, fármacos antidiarreicos, fármacos para los trastornos intestinales, fármacos para la úlcera péptica, digestivos estomacales, antiácidos, colagogos, fármacos para la hormona pituitaria, hormonas de la glándula salivar, fármacos para la hormona tiroides, fármacos antitiroideos, esteroides anabolizantes, corticosteroides, fármacos andrógenos, fármacos estrógenos, fármacos para la hormona del cuerpo lúteo, hormonas mixtas, fármacos para el órgano urinario/genital, fármacos anales, esterilizantes/antisépticos quirúrgicos, protectores de las heridas, apósitos externos para las enfermedades purulentas, analgésicos, antipruríticos, astringentes, antiflogísticos, apósitos externos para las enfermedades de la piel por parásitos, fármacos para suavizar la piel, cáusticos, fármacos dentales/orales, vitaminas, preparaciones inorgánicas, líquidos complementarios, hemostáticos, fármacos para la anticoagulación, fármacos para las enfermedades hepáticas, antídotos, fármacos para la intoxicación habitual, fármacos para tratamiento de la gota, preparaciones enzimáticas, fármacos para la diabetes, antioncóticos, antihistamínicos, antibióticos (tal como quetolidos, aminoglicósidos, sulfonamidas y/o beta lactamas), quimioterapéuticos, preparaciones biológicas, antihelmínticos, anti-Protozoos, fármacos para preparaciones, medios de contraste para rayos X y fármacos para el diagnóstico.

40 Se proporcionan los procedimientos adicionales de la presente invención en los que las composiciones que se han descrito en el presente documento se usan para el tratamiento de cáncer y para la reducción del crecimiento tumoral. En un aspecto, un compuesto de imidazopiridina de la presente invención se combina con un mAb conocido para el tratamiento del cáncer. En una realización tal, se administra un anticuerpo y un compuesto de imidazopiridina a un sujeto con la necesidad del mismo. En alguna de tales realizaciones, el anticuerpo, de manera individual, tiene un efecto inhibitor sobre el crecimiento celular tumoral y el compuesto de imidazopiridina induce la producción de citoquinas.

45 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona la composición terapéutica para la inhibición del crecimiento celular tumoral en un sujeto. Tales composiciones incluyen una cantidad eficaz de una combinación de al menos un compuesto de imidazopiridina de la presente invención, al menos un mAb y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En tales realizaciones, la combinación puede ser más eficaz en la inhibición del crecimiento de determinadas células tumorales mamíferas que cualquiera de los agentes cuando se administran de manera individual.

50 En otra realización, se proporcionan los procedimientos para el tratamiento del cáncer en los que los agentes anticáncer conocidos se combinan con los compuestos de imidazopiridina o con los derivados de los mismos de la presente invención para reducir el crecimiento tumoral en un sujeto. Se contempla un número de agentes anticáncer adecuados para su uso en tales procedimientos. De hecho, la presente invención contempla, pero no se limita a, la administración de numerosos agentes anticáncer que incluyen, pero que no se limitan a: fenretinide, vatalanib, SU-11248, SU 5416, SU 6668, oxaliplatino, bortezomib, R 115777, CEP-701, ZD-6474, MLN-518, lapatinib, gefitinib (iressa), erlotinib (tarceva), perifosina, CYC-202, LY-317615, escualamina, UCN-01, midostaurina, irofulveno, estaurosporina, alvocidib, genisteina, DA-9601, avicina, docetaxel, IM 862, SU 101 y tetratiomolibdato como otros agentes que inducen la apoptosis, tales como, pero que no se limitan a los polinucleótidos (por ejemplo, ribozimas); polipéptidos (por ejemplo, enzimas); fármacos; miméticos biológicos; 25 alcaloides; agentes de alquilación;

antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos anticáncer, toxinas y/o radionúclidos; modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones [por ejemplo, IFN- $\alpha$ , etcétera] interleuquinas [por ejemplo, IL-2, etcétera], etcétera); agentes de inmunoterapia adoptiva; factores de crecimiento hematopoyético; agentes que inducen la diferenciación celular tumoral (por ejemplo, todos los ácidos transretinoicos, etcétera); reactivos para la terapia del gen 30; reactivos para la terapia antisentido y nucleótidos; vacunas para tumor; e inhibidores de la angiogénesis y similares. Otros numerosos ejemplos de compuestos quimioterapéuticos y terapias anticáncer adecuados para la coadministración con los compuestos desvelados de la Imidazopiridina o con los derivados de los mismos se conocerán y serán obvios para los expertos en la materia.

10 En algunas realizaciones, los agentes anticáncer comprenden los agentes que inducen o estimulan la apoptosis. Los agentes que inducen la apoptosis incluyen, pero no se limitan a, radiación (por ejemplo, W); inhibidores de la quinasa (por ejemplo, la quinasa [EGFR] Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico; inhibidor, inhibidor de la quinasa [VGFR] Receptor del Factor de Crecimiento Vascular, inhibidor de la quinasa [FGFR] Receptor del Factor 5 de Crecimiento de los Fibroblastos, inhibidor de la quinasa I [PGFR] del Factor de Crecimiento derivado de las Plaquetas, inhibidores quinasa EGFr y Bcr-Abl tales como Gleevec, Iressa y Tarceva); moléculas antisentido; anticuerpos [por ejemplo, Herceptin y Rituxan]; antiestrógenos [por ejemplo, raloxifeno y tamoxifeno]; antiandrógenos [por ejemplo, flutamida, bicalutamida, finasteride, aminoglutetamida, ketoconazol y corticosteroides]; inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) [por ejemplo, Celecoxib, meloxicam, NS-398 y no esteroideos

20 Los fármacos antiinflamatorios I (NSAID); y los fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer [por ejemplo, CPT-11, fludarabina (Fludara), dacarbazina (DTIC), dexametasona, mitoxantrona, Mylotarg, cisplatino, 5-FU, Doxubicin, Taxotere o taxol]; moléculas de señalización celular; ceramidas y citoquinas; y similares se pueden administrar a los sujetos junto con las Imidazopiridinas de Fórmula (I) ó (II).

25 En otras realizaciones, se proporcionan los procedimientos para el tratamiento de las alergias. Tales procedimientos incluyen la administración de un compuesto de imidazopiridina de manera individual o junto con otro agente conocido por su eficacia contra las alergias. En tales realizaciones, la combinación es más eficaz en el tratamiento de la afección alérgica que la del agente o los agentes conocidos sin la adición del compuesto de imidazopiridina. En alguna de tales realizaciones, el agente conocido es una antihistamina y/o un inhibidor de leucotrienos. En otras realizaciones, la afección alérgica es el asma. En otras realizaciones, la afección alérgica se selecciona entre rinitis alérgica, dermatosis o urticaria. En alguna de tales realizaciones, la combinación se administra al sujeto por vía enteral, parenteral, intranasal, subcutánea o intraarterial.

30 Las composiciones que se han contemplado dentro del alcance de la presente invención pueden incluir un adyuvante o adyuvantes adicionales y otros compuestos estimulantes del sistema inmune.

#### Adyuvantes

35 Las vacunas o las composiciones inmunogénicas de la presente invención se pueden administrar junto con otros agentes inmunoreguladores. En particular, las composiciones pueden incluir un adyuvante. Los adyuvantes para su uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes que se han expuesto a continuación:

#### Composiciones que Contienen Minerales

40 Las composiciones que contienen minerales adecuados para su uso como adyuvantes en la presente invención incluyen sales minerales, tales como las sales de aluminio y las sales de calcio. La presente invención incluye sales minerales tales como hidróxidos (por ejemplo, los oxihidróxidos), fosfatos (por ejemplo, hidroxifosfatos, ortofosfatos), sulfatos, etcétera (por ejemplo, véanse los capítulos 8 & 9 de Vaccine Design... (1995) eds. Powell & Newman. ISBN: 030644867X. Plenum.) o las mezclas de diferentes compuestos minerales (por ejemplo, una mezcla de un fosfato y un adyuvante hidróxido, opcionalmente con un exceso del fosfato), con los compuestos que adoptan cualquier forma adecuada (por ejemplo, gel, cristalina, amorfa, etcétera) y siendo preferente con la adsorción de la sal o las sales. Las composiciones que contienen minerales también se pueden formular como una partícula de la sal metálica (Documento WO00/23105).

45 Las sales de aluminio se pueden incluir en las vacunas de la presente invención de tal manera que la dosis de  $Al^{3+}$  está entre 0,2 y 1,0 mg por cada dosis.

50 En una realización, el adyuvante basado en aluminio para su uso en la presente invención es el alumbre (sulfato de potasio y aluminio ( $AlK(SO_4)_2$ )) o un derivado del alumbre, tal como aquel formado in situ mezclando un antígeno en un tampón fosfato con alumbre, seguido de valoración y precipitación con una base tal como el hidróxido de amonio o el hidróxido sódico.

55 Otro adyuvante basado en aluminio para su uso en las formulaciones para las vacunas de la presente invención es el adyuvante hidróxido de aluminio ( $Al(OH)_3$ ) o oxihidróxido de aluminio cristalino ( $AlOOH$ ), que es un adsorbente excelente, que tiene un área de superficie de aproximadamente 500  $m^2/g$ . Como alternativa, se proporciona el adyuvante fosfato de aluminio ( $AlPO_4$ ) o hidroxifosfato de aluminio, que contiene grupos fosfato en lugar de alguno o

todos los grupos hidroxilo del adyuvante hidróxido de aluminio. Los adyuvantes de fosfato de aluminio preferidos que se han proporcionado en el presente documento son amorfos y solubles en medios ácidos, básicos y neutros.

En otra realización, el adyuvante de la presente invención comprende tanto fosfato de aluminio como hidróxido de aluminio. En una realización más particular de la misma, el adyuvante tiene una cantidad de fosfato de aluminio mayor que la de hidróxido de aluminio, tal como en una relación de 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 ó mayor que 9:1, en peso de fosfato de aluminio a hidróxido de aluminio. Todavía de manera más particular, las sales de aluminio están presentes en la vacuna de 0,4 a 1,0 mg por cada dosis para vacuna ó de 0,4 a 0,8 mg por cada dosis para vacuna ó de 0,5 a 0,7 mg por cada dosis para vacuna o aproximadamente 0,6 mg por cada dosis para vacuna.

Generalmente, el adyuvante o adyuvantes en base al aluminio preferidos o la relación de los adyuvantes múltiples en base al aluminio, tales como de fosfato de aluminio a hidróxido de aluminio se selecciona mediante la optimización de la atracción electrostática entre las moléculas de tal manera que el antígeno lleva una carga opuesta como adyuvante en el pH deseado. Por ejemplo, el adyuvante fosfato de aluminio (iep = 4) adsorbe la lisozima, pero no la albúmina a pH 7,4. Si la albúmina fuera la diana, el adyuvante hidróxido de aluminio se seleccionaría (iep 11,4). Como alternativa, el pretratamiento del hidróxido de aluminio con fosfato disminuye su punto isoelectrico convirtiéndolo en un adyuvante preferido para más antígenos básicos.

#### Emulsiones en Aceite

Las composiciones de las emulsiones en aceite adecuadas para su uso como adyuvantes en la presente invención incluyen las emulsiones de escualeno-agua, tales como MF59 (Escualeno al 5%, Tween 80 al 0,5% y Span 85 al 0,5%, formuladas en partículas submicrométricas usando un microfluidificador). Véase el documento WO90/14837. Véase también, Podda, "The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine", *Vaccine* (2001) 19: 2673-2680; Frey y col., "Comparison of the safety, tolerability, and immunogenicity of a MF59-adjuvanted influenza vaccine and a non-adjuvanted influenza vaccine in non-elderly adults", *Vaccine* (2003) 21:4234-4237. El MF59 se usa como adyuvante para la vacuna subunidad trivalente contra el virus de la gripe FLUAD™.

Los adyuvantes particularmente preferidos para su uso en las composiciones son las emulsiones submicrométricas de aceite en agua. Las emulsiones submicrométricas preferidas de aceite en agua para su uso en el presente documento son las emulsiones de escualeno/agua que contienen opcionalmente cantidades variables de MTP-PE, tales como una emulsión submicrométrica de aceite en agua que contiene escualeno del 4 al 5% p/v, Tween 80™ del 0,25 al 1,0% p/v (monooleato de polioxietilensorbitán) y/o Span 85™ del 0,25 al 1,0% (trioleato de sorbitán) y, opcionalmente, N-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutaminil-L-alanin-2-(1'-2'-dipalmitoil-sn-glicero-3-hidroxisforiloxi)-etilamina (MTP-PE), por ejemplo, la emulsión submicrométrica de aceite en agua conocida como "MF59" (Publicación Internacional N° WO90/14837; Patente de los Estados Unidos de América N° 6.299.884 y N° 6.451.325 y Ott y col., "MF59 -- Design and Evaluation of a Safe and Potent Adjuvant for Human Vaccines" en *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach* (Powell, M.F. y Newman, M.J. eds.) Plenum Press, New York, 1995, páginas 277-296). MF59 contiene Escualeno del 4 al 5% p/v (por ejemplo, 4,3%), Tween 80™ del 0,25 al 0,5% p/v y Span 85™ al 0,5% p/v y contiene opcionalmente diversas cantidades de MTP-PE, formulado en partículas submicrométricas usando un microfluidificador tal como el Modelo 110Y de microfluidificador (Microfluidics, Newton, MA). Por ejemplo, MTP-PE puede estar presente en una cantidad de aproximadamente de 0 a 500 µg/dosis, más preferentemente de 0 a 250 µg/dosis y más preferentemente, de 0 a 100 µg/dosis. Como se ha usado en el presente documento, el término "MF59-0" se refiere a la emulsión submicrométrica de aceite en agua mencionada anteriormente que carece de MTP-PE, mientras que el término MF59-MTP representa una formulación que contiene MTP-PE. Por ejemplo, "MF59-100" contiene 100 µg de MTP-PE por cada dosis, etcétera. MF69, otra emulsión submicrométrica de aceite en agua para su uso en el presente documento, contiene escualeno al 4,3% p/v, Tween 80™ al 0,25% p/v y Span 85™ al 0,75% p/v y opcionalmente MTP-PE. Aún otra emulsión submicrométrica de aceite en agua es MF75, también conocida como SAF, que contiene escualeno al 10%, Tween 80™ al 0,4%, el polímero plurónico bloqueado L121 al 5% y thr-MDP, también microfluidificado en una emulsión submicrométrica. MF75-MTP representa una formulación de MF75 que incluye MTP, tal como de 100 a 400 µg MTP-PE por cada dosis.

Las emulsiones submicrométricas de aceite en agua, los procedimientos para preparar las mismas y los agentes inmunoestimulantes, tales como los péptidos de muramilo, para su uso en las composiciones, se describen al detalle en la Publicación Internacional N° WO90/14837 y en la patente de los Estados Unidos de América N° 6.299.884 y N° 6.451.325.

El adyuvante de Freund (CFA) completo y el adyuvante de Freund (IFA) incompleto también se pueden usar como adyuvantes en la presente invención.

Los adyuvantes específicos de la emulsión de aceite en agua útiles con la presente invención incluyen, pero no se limitan a:

- (1) una emulsión submicrométrica de escualeno, Tween 80 y Span 85. La composición de la emulsión por volumen puede ser aproximadamente del 5% de escualeno, aproximadamente del 0,5% de polisorbato 80 y aproximadamente del 0,5% de Span 85. En términos de peso, estas relaciones se convierten en escualeno

al 4,3%, polisorbato 80 al 0,5% y Span 85 al 0,48%. Este adyuvante se conoce como 'MF59' [documento WO90/14837. -Podda & Del Giudice (2003) *Expert Rev Vaccines* 2: 197-203, Podda (2001) *Vaccine* 19: 2673-2680], como se ha descrito con más detalle en el Capítulo 10 de la referencia *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach* (eds. Powell & Newman) Plenum Press 1995 (ISBN 0-306-44867-X) y en el capítulo 12 de la referencia *Vaccine Adjuvants: Preparation Methods and Research Protocols* (Volumen 42 de la serie *Methods in Molecular Medicine*). ISBN: 1-59259-083-7, Ed. O'Hagan. La emulsión MF59 incluye de manera ventajosa iones citrato *por ejemplo* tampón citrato sódico 10mM.

(2) una emulsión de escualeno, un tocoferol y Tween 80. La emulsión puede incluir fosfato tamponado salino. También puede incluir Span 85 (*por ejemplo*, al 1%) y/o lecitina. Éstas emulsiones pueden tener del 2 al 10% de escualeno, del 2 al 10% de tocoferol y del 0,3 al 3% de Tween 80 y la relación en peso de escualeno:tocoferol es preferentemente  $\leq 1$  ya que ésto proporciona una emulsión más estable. Se puede preparar una emulsión tal mediante la disolución de Tween 80 en PBS para dar una disolución al 2%, mezclando después 90 ml de esta disolución con una mezcla de (5 g de DL- $\alpha$ -tocoferol y 5 ml de escualeno), y después microfluidificando la mezcla. La emulsión resultante puede tener pequeñas gotas de aceite submicrométricas por ejemplo con un diámetro promedio de entre 100 y 250 nm, preferentemente aproximadamente de 180 nm.

(3) una emulsión de escualeno, un tocoferol y un detergente Triton (*por ejemplo*, Triton X-100).

(4) una emulsión de escualeno, polisorbato 80 y poloámero 401 ("Pluronic™ L121"). Se puede formular la emulsión en fosfato tamponado salino, pH 7,4. Esta emulsión es un vehículo útil de liberación para los dipéptidos de muramilo y se ha usado con treonil-MDP en el adyuvante "SAF-1" [Allison & Byars (1992) *Res Immunol* 143: 519-25] (Thr-MDP del 0,05 al 1%, escualeno al 5%, Pluronic L121 al 2,5% y polisorbato 80 al 0,2%). También se puede usar sin Thr-MDP, como en el adyuvante "AF" [Hariharan y col. (1995) *Cancer Res* 55:3486-9] (escualeno al 5%, Pluronic L121 al 1,25% y polisorbato 80 al 0,2%). Se prefiere la microfluidización.

Las emulsiones se mezclan preferentemente con los agentes adicionales (tal como un antígeno) de manera extemporánea, en el momento de la liberación. De esta manera el adyuvante y el antígeno típicamente se mantienen de manera separada en una vacuna envasada o distribuida, lista para la formulación final el momento de su uso. El antígeno generalmente estará en una forma acuosa, de tal manera que la vacuna se prepara finalmente mediante la mezcla de dos líquidos. La relación del volumen de los dos líquidos para la mezcla puede variar (*por ejemplo*, entre 5:1 y 1:5) el generalmente es aproximadamente 1:1.

Cuando una composición incluye un tocoferol, se puede usar cualquiera de los tocoferoles  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  ó  $\xi$ , pero se prefieren los  $\alpha$ -tocoferoles. El tocoferol puede adoptar varias formas, *por ejemplo*, diferentes sales y/o isómeros. Las sales incluyen las sales orgánicas, tales como succinato, acetato, nicotinato, *etcétera*. Se pueden usar tanto el D- $\alpha$ -tocoferol como el DL- $\alpha$ -tocoferol. Los tocoferoles incluyen de manera ventajosa las vacunas para su uso en los de mayor edad (*por ejemplo*, de 60 o más años de edad) porque se ha informado que la vitamina E tiene un efecto positivo en la respuesta inmune en este grupo de pacientes [Han y col. (2005) *Impact of Vitamin E on Immune Function and Infectious Diseases in the Aged at Nutrition, Immune functions and Health EuroConference*, Paris, del 9 al 10 Junio de 2005]. También tienen las propiedades antioxidantes que pueden ayudar a estabilizar las emulsiones [documento US- 6630161]. Un  $\alpha$ -tocoferol preferido es el DL- $\alpha$ -tocoferol y la sal preferida de este tocoferol es el succinato. Se ha descubierto que la sal del succinato coopera con los ligandos relacionados con el TNF *in vivo*. Además, se conoce que el succinato de  $\alpha$ -tocoferol es compatible con las vacunas contra la gripe y es útil como conservante como una alternativa para los compuestos de mercurio.

#### Formulaciones de Saponina

Las formulaciones de saponina también se pueden usar como adyuvantes en la presente invención. Las saponinas son un grupo heterólogo de los glicósidos de esterol y de los glicósidos triterpenoides que se encuentran en la corteza, las hojas, los brotes, las raíces e incluso en las flores de un amplio intervalo de especies de plantas. Las saponinas aisladas en la corteza del árbol *Quilliaia saponaria* Molina se han estudiado ampliamente como adyuvantes. Las saponinas también se pueden obtener de manera comercial a partir de las especies *Smilax ornata* (zarzaparrilla), *Gypsophilla paniculata* (velo de novia) y *Saponaria officianalis* (jabonera). Las formulaciones para los adyuvantes de saponinas incluyen las formulaciones purificadas, tales como QS21, así como las formulaciones de lípidos, tales como las ISCOM.

Las composiciones de saponinas se han purificado usando Cromatografía en Capa Fina de Alta Resolución (HP-TLC) y Cromatografía Líquida de Alta Resolución en Fase Inversa (RP-HPLC). Se han identificado las fracciones purificadas específicas usando estas técnicas, que incluyen QS7, QS17, QS18, QS21, QH-A, QH-B y QH-C. Preferentemente, la saponina es QS21. Un procedimiento para la producción de QS21 se desvela en la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.057.540. Las formulaciones de las saponinas también pueden comprender un esterol, tal como el colesterol (véase el documento WO96/33739).

Las combinaciones de las saponinas y de los colesteroles se pueden usar para formar partículas únicas llamadas Complejos de Inmunoestimulación (ISCOM). Los ISCOM también incluyen típicamente un fosfolípido tal como la fosfatidiletanolamina o la fosfatidilcolina. Se puede usar cualquier saponina conocida en los ISCOM. Preferentemente, los ISCOM incluyen uno o más de Quil A, QHA y QHC. Los ISCOM se describen adicionalmente

en el documento EP0109942, el documento WO96/11711 y el documento WO96/33739. Opcionalmente, los ISCOM pueden carecer de un detergente o detergentes adicionales. Véase el documento WO00/07621.

- 5 Se puede encontrar una reseña del desarrollo de los adyuvantes en base a las saponinas en Barr, y col., "ISCOMs and other saponin based adjuvants", *Advanced Drug Delivery Reviews* (1998) 32: 247-271. Véase también Sjolander, y col., "Uptake and adjuvant activity of orally delivered saponin and ISCOM vaccines", *Advanced Drug Delivery Reviews* (1998) 32: 321-338.

#### Partículas de Tipo Virosomas y Virus (VLP)

- 10 Las Partículas de Tipo Virosomas y Virus (VLP) también se pueden usar como adyuvantes en la presente invención. Estas estructuras contienen generalmente una o más proteínas a partir de un virus que se combina opcionalmente o se formula con un fosfolípido. Son generalmente no patogénicas, no replicantes y generalmente no contienen ninguno de los genomas víricos nativos. Las proteínas víricas se pueden producir de manera recombinante o se pueden aislar a partir de los virus completos. Estas proteínas víricas adecuadas para su uso en los virosomas o en los VLP incluyen las proteínas derivadas del virus de la gripe (tal como HA o NA), del virus de la Hepatitis B (tal como las proteínas del núcleo o de la cápside), del virus de la Hepatitis E, del virus de las paperas, del virus Sindbis, del Rotavirus, del virus de la Enfermedad de la fiebre aftosa, Retrovirus, del virus de Norwalk, del virus del papiloma humano, VIH, fagos del ARN, fagos de Q $\beta$  (tal como proteínas de cubierta), fagos GA, fagos fr, fagos AP205 y Ty (tal como retrotransposón Ty proteína p1). Se habla de los VLP adicionalmente en el documento WO03/024480, el documento WO03/024481 y en Niiikura y col., "Chimeric Recombinant Hepatitis E Virus-Like Particles as an Oral Vaccine Vehicle Presenting Foreign Epitopes", *Virology* (2002) 293: 273-280; Lenz y col., "Papillomavirus-Like Particles Induce Acute Activation of Dendritic Cells", *Journal of Immunology* (2001) 5246-5355; Pinto, y col., "Cellular Immune Responses to Human Papillomavirus (HPV)-16 L1 Healthy Volunteers Immunized with Recombinant HPV-16 L1 Virus-Like Particles", *Journal of Infectious Diseases* (2003) 188: 327-338; y Gerber y col., "Human Papillomavirus Virus-Like Particles Are Efficient Oral Immunogens when Coadministered with Escherichia coli Heat-Labile Enterotoxin Mutant R192G or CpG", *Journal of Virology* (2001) 75(10): 4752-4760. Se habla de los Virosomas adicionalmente en, por ejemplo, Gluck y col., "New Technology Platforms in the Development of Vaccines for the Future", *Vaccine* (2002) 20: B10 -B16. Los virosomas inmunopotenciadores de la gripe reconstituida (IRIV) se usan como una subunidad de antígeno en el sistema de liberación en el producto trivalente intranasal INFLEXAL™ {Mischler & Metcalfe (2002) *Vaccine* 20 Suppl 5:B17-23} y en el producto INFLUVAC PLUS™.

#### Derivados Bacterianos o Microbianos

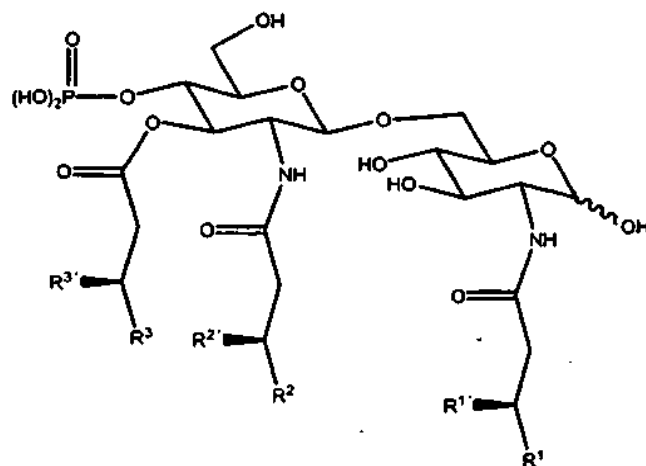
- 30 Los adyuvantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen los derivados bacterianos o microbianos tales como:

##### (1) *Derivados no tóxicos de los lipopolisacáridos enterobacterianos (LPS)*

- 35 Tales derivados incluyen el Monofosforil lípido A (MPL) y MPL 3-O-desacilado (3dMPL). 3dMPL es una mezcla del monofosforil lípido A 3 De-O-acilado con 4, 5 ó 6 cadenas aciladas. Una forma de "partícula pequeña" preferida del monofosforil lípido A 3 De-O-acilado se desvela en el documento EP 0 689 454. Tales "partículas pequeñas" del 3dMPL son lo suficientemente pequeñas para ser filtradas de manera estéril a través de una membrana de 0,22 micrómetros (véase el documento EP 0 689 454). Otros derivados de LPS no tóxicos incluyen los mímicos del monofosforil lípido A, tales como los derivados de fosfato de glucosaminida de aminoalquilo, *por ejemplo*, RC-529. Véase Johnson y col. (1999) *Bioorg Med Chem Lett* 9: 2273-2278.

- 40 Se ha preparado el 3dMPL a partir de un mutante sin heptosa de la *Salmonella minnesota*. Éste activa las células del linaje monocito/macrófago y estimula la liberación de varias citoquinas, que incluyen IL-1, IL-12, TNF- $\alpha$  y GM-CSF (véase también la referencia Thompson y col. (2005) *J Leukoc Biol* 78: 'The low-toxicity versions of LPS, MPL@ adjuvant y RC529, are efficient adjuvants for CD4+ T cells'). La preparación de 3dMPL se describió originalmente en la solicitud de patente del Reino Unido con referencia GB-A-2220211.

- 45 3dMPL puede adquirir la forma de una mezcla de moléculas relacionadas, que varían por su acilación (por ejemplo, que tienen 3, 4, 5 ó 6 cadenas de acilo, que pueden ser de diferentes longitudes). Los dos monosacáridos glucosamina (también conocidos como 2-desoxi-2-amino-glucosa) están N-acilados en sus carbonos en la posición 2 (es decir en las posiciones 2 y 2') y también hay una O-acilación en la posición 3'. El grupo unido al carbono 2 tiene la Fórmula -NH-CO-CH<sub>2</sub>-CR<sup>1</sup>R<sup>1</sup>. El grupo unido al carbono 2' tiene la Fórmula -NH-CO-CH<sub>2</sub>-CR<sup>2</sup>R<sup>2</sup>. El grupo unido al carbono 3' tiene la Fórmula -O-CO-CH<sub>2</sub>-CR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>. Una estructura representativa es:

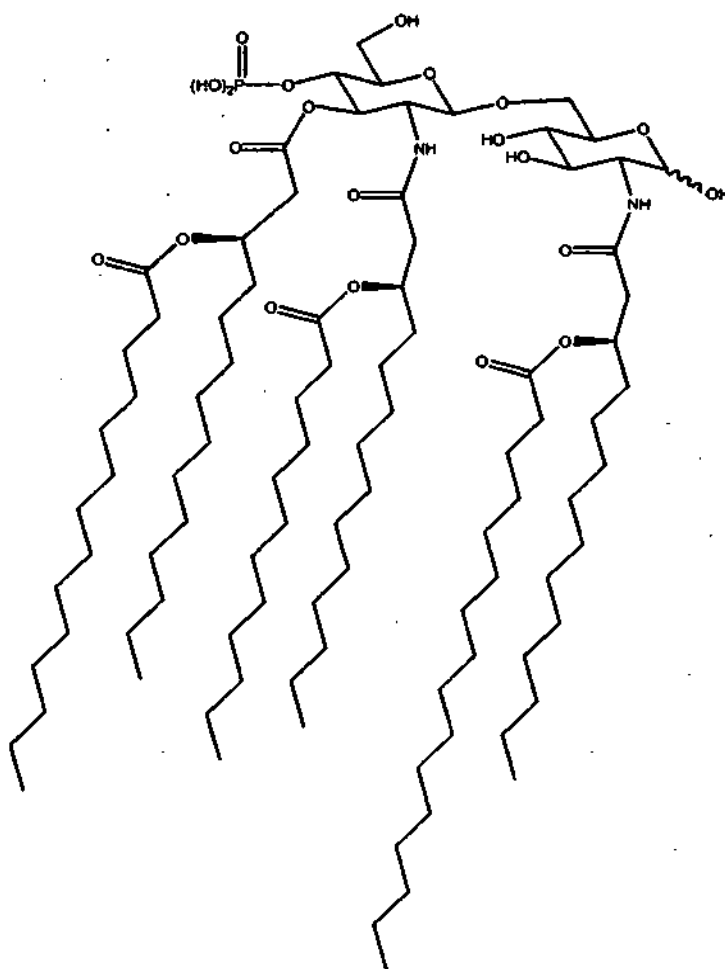


5 Cada uno de los grupos  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  es independientemente  $-(CH_2)_n-CH_3$ . El valor de  $n$  es preferentemente entre 8 y 16, más preferentemente entre 9 y 12 y más preferentemente es 10. Cada uno de los grupos  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  puede ser independientemente: (a) -H; (b) hidroxilo; ó (c) -O-CO- $R^4$ , en el que el grupo  $R^4$  es -H ó  $-(CH_2)_m-CH_3$ , en el que el valor de  $m$  es preferentemente entre 8 y 16 y más preferentemente es 10, 12 ó 14. En la posición 2, el valor de  $m$  es preferentemente 14. En la 2' posición, el valor de  $m$  es preferentemente 10. En la posición 3', el valor de  $m$  es preferentemente 12. Los grupos  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son de esta manera preferentemente los grupos -O-acilo del ácido dodecanoico, del ácido tetradecanoico o del ácido hexadecanoico.

10 Cuando todos  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son -H entonces el 3dMPL tiene solamente 3 cadenas de acilo (una en cada una de las posiciones 2, 2' y que 3'). Cuando solamente dos de  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son -H entonces el 3dMPL puede tener 4 cadenas de acilo. Cuando solamente uno de los grupos  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  es -H entonces 3dMPL puede tener 5 cadenas de acilo. Cuando ninguno de  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  es -H entonces el 3dMPL puede tener 6 cadenas de acilo. El adyuvante 3dMPL usado de acuerdo con la presente invención puede ser una mezcla de estas formas, con 3 a 6 cadenas de acilo, pero se prefiere que incluyan al 3dMPL con 6 cadenas de acilo en la mezcla y en particular para asegurar que la forma de la cadena de hexaacilo compone al menos el 10% en peso del 3dMPL total, *por ejemplo*,  $\geq 20\%$ ,  $\geq 30\%$ ,  $\geq 40\%$ ,  $\geq 50\%$  o superior. Se ha descubierto que el 3dMPL con 6 cadenas de acilo es la forma de adyuvante más activa.

De esta manera la forma más preferida del 3dMPL para su inclusión en las composiciones de la presente invención es:





Cuando se usa 3dMPL en forma de una mezcla entonces las referencias a las cantidades o a las concentraciones de 3dMPL en las composiciones de la presente invención se refieren a las especies combinadas 3dMPL en la mezcla.

- 5 En condiciones acuosas, el 3dMPL puede formar agregados micelares o partículas con diferentes tamaños, por ejemplo, con un diámetro  $< 150$  nm ó  $> 500$  nm. El uno o el otro o ambos de estos agregados se pueden usar con la presente invención y se pueden seleccionar las mejores partículas para el ensayo de rutina. Las partículas más pequeñas (por ejemplo, lo suficientemente pequeñas para dar una suspensión acuosa transparente de 3dMPL) se prefieren para su uso de acuerdo con la presente invención debido a su mayor actividad [documento WO 94/21292].
- 10 Las partículas preferidas tienen un diámetro medio inferior a 220 nm, más preferentemente inferior a 200 nm o inferior a 150 nm o inferior a 120 nm y pueden tener incluso un diámetro medio inferior a 100 nm. En la mayoría de los casos, sin embargo, el diámetro medio no será inferior a 50 nm. Estas partículas son lo suficientemente pequeñas para ser adecuadas para la esterilización por filtrado. Se puede evaluar el diámetro de la partícula mediante una técnica rutinaria de dispersión de la luz dinámica, que pone de manifiesto un diámetro de partícula medio. Cuando se dice que una partícula tiene un diámetro de  $x$  nm, generalmente será una distribución de las partículas de aproximadamente esta media, pero al menos el 50% en número (por ejemplo,  $\geq 60\%$ ,  $\geq 70\%$ ,  $\geq 80\%$ ,  $\geq 90\%$  o superior) de las partículas tendrá un diámetro dentro del intervalo del  $x\% \pm 25\%$ .

- Se puede usar el 3dMPL de manera ventajosa junto con una emulsión de aceite en agua. Básicamente, todos los 3dMPL se pueden localizar en la fase acuosa de la emulsión. Se puede usar el 3dMPL por sí mismo o junto con uno o más componentes adicionales. Por ejemplo, se conoce el uso del 3dMPL junto con la saponina QS21 [documento
- 20 WO94/00153], (que incluye una emulsión de aceite en agua [documento WO95/17210]), con un oligonucleótido inmunoestimulante, tanto con QS21 como con un oligonucleótido inmunoestimulante, con fosfato de aluminio [documento WO96/26741], con hidróxido de aluminio [documento WO93/19780] ó tanto con fosfato de aluminio como con hidróxido de aluminio.

#### Derivados de Lípidos A

- 25 Los derivados de los lípidos A incluyen los derivados de los lípidos A de la *Escherichia coli* tales como OM-174. OM-174 se describe por ejemplo en Meraldi y col., "OM-174, a New Adjuvant with a Potential for Human Use, Induces a Protective Response with Administered with the Synthetic C-Terminal Fragment 242-310 from the circumsporozoite

protein of *Plasmodium berghei*", *Vaccine* (2003) 21: 2485-2491; y Pajak, y col., "The Adjuvant OM-174 induces both the migration and maturation of murine dendritic cells in vivo", *Vaccine* (2003) 21: 836-842.

#### *Oligonucleótidos Inmunoestimulantes*

5 Los oligonucleótidos inmunoestimulantes adecuados para su uso como adyuvantes en la presente invención incluyen las secuencias de nucleótidos que contienen un motivo CpG (una secuencia que contiene una citosina sin metilar seguido de guanósina unida mediante un enlace fosfato). También se ha demostrado que el ARN bacteriano bicatenario o los oligonucleótidos que contienen secuencias palindrómicas o poli(dG) es inmunoestimulante.

10 Los CpG pueden incluir las modificaciones/análogos de nucleótidos tales como las modificaciones fosforotioato y pueden ser bicatenarios o monocatenarios. De manera opcional, la guanósina se puede sustituir con un análogo tal como la 2'-desoxi-7-desazaguanósina. Véase Kandimalla, y col., "Divergent synthetic nucleotide motif recognition pattern: design and development of potent immunomodulatory oligodeoxiribonucleotide agents with distinct cytokine induction profiles", *Nucleic Acids Research* (2003) 31(9): 2393-2400; documento WO02/26757 y documento WO99/62923 como ejemplos de las posibles sustituciones de los análogos. El efecto adyuvante de los Oligonucleótidos CpG se analiza adicionalmente en Krieg, "CpG motifs: the active ingredient in bacterial extracts?", *Nature Medicine* (2003) 9(7): 831-835; McCluskie, y col., "Parenteral and mucosal prime-boost immunization strategies in mice with hepatitis B surface antigen and CpG DNA", *FEMS Immunology and Medical Microbiology* (2002) 32: 179-185; documento WO98/40100; Patente de los Estados Unidos de América N° 6.207.646; Patente de los Estados Unidos de América N° 6.239.116 y Patente de los Estados Unidos de América N° 6.429.199.

20 La secuencia de CpG se puede dirigir al TLR9, tal como el motivo GTCGTT o TTCGTT. Véase Kandimalla, y col., "Toll-like receptor 9: modulation of recognition and cytokine induction by novel synthetic CpG DNAs", *Biochemical Society Transactions* (2003) 31 (parte 3): 654-658. La secuencia CpG debe ser específica para inducir una respuesta inmune Th1, tal como un CpG-A ODN o puede ser más específica para la inducción de la respuesta en el linfocito B, tal como CpG-B ODN. Se analizan CpG-A ODN y CpG-B ODN en Blackwell, y col., "CpG-A-Induced Monocyte IFN-gamma-Inducible Protein-10 Production is Regulated by Plasmacytoid Dendritic Cell Derived IFN-alfa", *J. Immunol.* (2003) 170(8): 4061-4068; Krieg, "From A to Z on CpG", *TRENDS in Immunology* (2002) 23(2): 64-65 y en el documento WO01/95935. Preferentemente, el CpG es un CpG-A ODN.

Los ejemplos de los nucleótidos CpG incluyen las secuencias siguientes, que pueden contener enlaces internucleótido modificados por fosforotioato:

30 TCC ATG ACG TTC CTG ACG TT (CpG 1826); TCT CCC AGC GTG CGC CAT (CpG 1758); ACC GAT GAC GTC GCC GGT GAC GGC ACC ACG; TCG TCG TTT TGT CGT TTT GTC GTT (CpG 2006); y TCC ATG ACG TTC CTG ATG CT (CpG 1668). Véase el documento WO 05/25614.

35 Preferentemente, el oligonucleótido CpG se construye de manera que la parte terminal 5' es accesible para el reconocimiento del receptor. De manera opcional, dos secuencias de oligonucleótidos CpG se pueden unir por sus partes terminales 3' para formar los "inmunómeros". Véase, por ejemplo, Kandimalla, y col., "Secondary structures in CpG oligonucleotides affect immunostimulatory activity", *BBRC* (2003) 306: 948-953; Kandimalla, y col., "Toll-like receptor 9: modulation of recognition and cytokine induction by novel synthetic CpG DNAs", *Biochemical Society Transactions* (2003) 31 (parte 3): 664-658; Bhagat y col., "CpG penta- and hexadeoxiribonucleotides as potent immunomodulatory agents" *BBRC* (2003) 300: 853-861 y el documento WO03/035836.

#### *Toxinas para la ribosilación del ADP y derivados detoxificados de los mismos.*

40 Las toxinas bacterianas para la ribosilación del ADP y los derivados detoxificados de las mismas se pueden usar como adyuvantes en la presente invención. Preferentemente, la proteína se deriva de la *E. coli* (es decir, enterotoxina lábil al calor de *E. coli* "LT), cólera ("CT") o pertussis ("PT"). El uso de las toxinas detoxificados para la ribosilación del ADP como adyuvantes para la mucosa se describen en el documento WO95/17211 y como adyuvantes parenterales en el documento WO98/42375. Preferentemente, el adyuvante es un mutante LT detoxificado tal como LT-K63, LT-R72, y LTR192G. El uso como adyuvantes de las toxinas para la ribosilación de ADP y los derivados detoxificados de las mismas, particularmente LT-K63 y LT-R72, se puede encontrar en las siguientes referencias: Beignon, y col., "The LTR72 Mutant of Heat-Labile Enterotoxin of *Escherichia coli* Enhances the Ability of Peptide Antigens to Elicit CD4+ T Cells and Secrete Gamma Interferon after Coapplication onto Bare Skin", *Infection and Immunity* (2002) 70(6): 3012-3019; Pizza, y col., "Mucosal vaccines: non toxic derivatives of LT y CT as mucosal adjuvants", *Vaccine* (2001) 19: 2534-2541; Pizza, y col., "LTK63 y LTR72, two mucosal adjuvants ready for clinical trials" *Int. J. Med. Microbiol* (2000) 290(4-5): 455-461; Scharton-Kersten y col., "Transcutaneous Immunization with Bacterial ADP-Ribosylating Exotoxins, Subunits and Unrelated Adjuvants", *Infection and Immunity* (2000) 68(9): 5306-5313; Ryan y col., "Mutants of *Escherichia coli* Heat-Labile Toxin Act as Effective Mucosal Adjuvants for Nasal Delivery of an Acellular Pertussis Vaccine: Differential Effects of the Nontoxic AB Complex and Enzyme Activity on Th1 y Th2 Cells" *Infection and Immunity* (1999) 67(12): 6270-6280; Partidos y col., "Heat-labile enterotoxin of *Escherichia coli* and its site-directed mutant LTK63 enhance the proliferative and cytotoxic T-cell responses to intranasally co-immunized synthetic peptides", *Immunol. Lett.* (1999) 67(3): 209-216; Peppoloni y col., "Mutants of the *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin as safe and strong adjuvants for intranasal delivery of

vaccines", *Vaccines* (2003) 2(2): 285-293; y Pine y col., (2002) "Intranasal immunization con influenza vaccine and a detoxified mutant of heat labile enterotoxin from *Escherichia coli* (LTK63)" *J. Control Release* (2002) 85(1-3): 263-270. La referencia numérica para las sustituciones de aminoácidos se basa preferentemente en las alineaciones de las subunidades A y B de las toxinas para la ribosilación de ADP expuesta en Domenighini y col., *Mol. Microbiol* (1995) 15(6): 1165-1167.

#### Bioadhesivos y Mucoadhesivos

Los bioadhesivos y los mucoadhesivos se pueden usar también como adyuvantes en la presente invención. Los bioadhesivos adecuados incluyen las microesferas de ácido hialurónico esterificadas (Singh y col. (2001) *J. Cont. Rele.* 70: 267-276) ó los mucoadhesivos tales como los derivados entrecruzados del ácido poliacrílico, alcohol polivinílico, pirrolidona polivinílica, polisacáridos y carboximetilcelulosa. También se pueden usar el chitosan y los derivados del mismo como adyuvantes en la presente invención. Por ejemplo, el documento WO99/27960.

#### Micropartículas

Las micropartículas también se pueden usar como adyuvantes en la presente invención. Se prefieren las micropartículas (*es decir*, una partícula de ~100 nm a ~150 µm de diámetro, más preferentemente de ~200 nm a ~30 µm de diámetro y más preferentemente de ~500 nm a ~10 µm de diámetro) formadas a partir de materiales que son biodegradables y no tóxicos (*por ejemplo*, un poli(α-hidroxiácido), un ácido polihidroxibutírico, un poliortoéster, un polianhídrido, una policaprolactona, *etcétera*), con poli(lactida-co-glicólido), tratadas opcionalmente para tener una superficie cargada negativamente (*por ejemplo*, con SDS) o una superficie cargada positivamente (*por ejemplo*, con un detergente catiónico, tal como CTAB).

#### Liposomas

Los ejemplos de las formulaciones de liposomas adecuadas para su uso como adyuvantes se describen en la Patente de los Estados Unidos de América N° 6.090.406, Patente de los Estados Unidos de América N° 5.916.588 y en el documento EP 0 626 169.

#### Formulaciones de Éter de Polioxietileno y de Éster de Polioxietileno

Los adyuvantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen los éteres de polioxietileno y los ésteres de polioxietileno. Documento WO99/52549. Tales formulaciones incluyen adicionalmente los tensioactivos del éster del polioxietileno sorbitán junto con un octoxinol (documento WO01/21207) así como los alquil éteres de polioxietileno o los ésteres tensioactivos junto con al menos un tensioactivo no iónico adicional tal como un octoxinol (documento WO01/21152).

Los éteres de polioxietileno preferidos se seleccionan entre el grupo siguiente: polioxietileno-9-lauril éter (laureth 9), polioxietileno-9-estearil éter, polioxietileno-8-estearil éter, polioxietileno-4-lauril éter, polioxietileno-35-lauril éter y polioxietileno-23-lauril éter.

#### Polifosfazeno (PCPP)

Las formulaciones PCPP se describen, *por ejemplo*, en Andrianov y col., "Preparation of hidrogel microspheres by coacervation of aqueous poliphosphazene solutions", *Biomaterials* (1998) 19(1-3): 109-115 y en Payne y col., "Protein Release from Polyfosfazene Matrices", *Adv. Drug. Delivery Review* (1998) 31 (3): 185-196.

#### Péptidos de muramilo

Los ejemplos de péptidos de muramilo adecuados para su uso como adyuvantes en la presente invención incluyen N-acetil-muramilo-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-normuramilo-1-alanil-d-isoglutamina (nor-MDP) y N-acetilmuramilo-1-alanil-d-isoglutaminil-1-alanil-2-(1'-2'-dipalmitoil-sn-glicero-3-hidroxifosforiloxi)-etilamina MTP-PE).

#### Inmunopotenciadores de Molécula Pequeña (SMIP)

##### Compuestos de Imidazoquinolina.

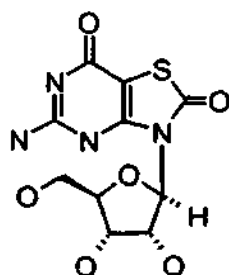
Los ejemplos de los compuestos de imidazoquinolina adecuados para su uso como adyuvantes en la presente invención incluyen Imiquimod y sus análogos, que se han descrito adicionalmente en Stanley, "Imiquimod and the imidazoquinolines: mechanism of action and therapeutic potential" *Clin Exp Dermatol* (2002) 27(7): 571-577; Jones, "Resiquimod 3M", *Curr Opin Investig Drugs* (2003) 4(2): 214-218; Wu y col. (2004) *Antiviral Res.* 64(2):79-83 Vasilakos y col. (2000) *Cell Immunol.* 204(1):64-74 US patents 4689338, 4929624, 5238944, 5266575, 5268376, 5346905, 5352784, 5389640, 5395937, 5482936, 5494916, 5525612, 6083505, 6440992, 6627640, 6656938, 6660735, 6660747, 6664260, 6664264, 6664265, 6667312, 6670372, 6677347, 6677348, 6677349, 6683088, 6703402, 6743920, 6800624, 6809203, 6888000 y 6924293.

Los SMIP preferidos incluyen:

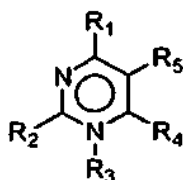
- 5 N2-metil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2,4-diamina;  
 N2,N2-dimetil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2,4-diamina;  
 N2-etil-N2-metil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2,4-diamina;  
 N2-metil-1-(2-metilpropil)-N2-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2,4-diamina;  
 1-(2-metilpropil)-N2-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2,4-diamina;  
 N2-butil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2,4-diamina;  
 N2-butil-N2-metil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2,4-diamina;  
 N2-metil-1-(2-metilpropil)-N2-pentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2,4-diamina;  
 N2-metil-1-(2-metilpropil)-N2-prop-2-enil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2,4-diamina;  
 10 1-(2-metilpropil)-2-[(fenilmetil)tio]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina;  
 1-(2-metilpropil)-2-(propiltio)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina;  
 2-[[4-amino-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il](metil)amino]etanol;  
 acetato de 2-[[4-amino-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il](metil)amino]etilo;  
 15 4-amino-1-(2-metilpropil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;  
 N2-butil-1-(2-metilpropil)-N4,N4-bis(fenilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2,4-diamina;  
 N2-butil-N2-metil-1-(2-metilpropil)-N4,N4-bis(fenilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2,4-diamina;  
 N2-metil-1-(2-metilpropil)-N4,N4-bis(fenilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2,4-diamina;  
 N2,N2-dimetil-1-(2-metilpropil)-N4,N4-bis(fenilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2,4-diamina;  
 20 1-{4-amino-2-[metil(propil)amino]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il}-2-metilpropan-2-ol;  
 1-[4-amino-2-(propilamino)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol;  
 N4,N4-dibencil-1-(2-metoxi-2-metilpropil)-N2-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2,4-diamina.

*Análogos Nucleósidos.*

Un análogo de nucleósido, tal como: (a) Isatorabina (ANA-245; 7-tia-8-oxoguanosina):

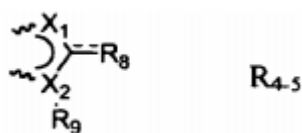


- 25 y los profármacos del mismo; (b) ANA975; (c) ANA-025-1; (d) ANA380; (e) los compuestos que se han desvelado en las referencias del documento US 6.924.271 al documento US2005/0070556, documento US 5.658.731; (f) un compuesto que tiene la Fórmula:



en la que:

- 30 cada uno de los grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es independientemente H, halo, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, hidroxil, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> sustituido, alquilo C<sub>1-6</sub> ó alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido;  
 el grupo R<sub>3</sub> está ausente, H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido;  
 35 cada uno de los grupos R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente H, halo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, -C(O)-R<sub>d</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o se unen entre sí para formar un anillo de 5 miembros como en el grupo R<sub>4-5</sub>:



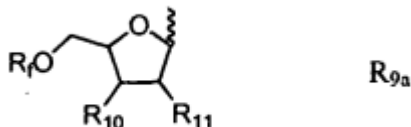
logrando el anclaje en los enlaces indicados con un ~~~~~

cada uno de los grupos X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> es independientemente N, C, O, o S;

el grupo R<sub>8</sub> es H, halo, hidroxi, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, hidroxi, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-R<sub>c</sub>, -O-

(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(O)<sub>p</sub>R<sub>e</sub>, o -C(O)-R<sub>d</sub>;

el grupo R<sub>9</sub> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido ó R<sub>9a</sub>, en el que el grupo R<sub>9a</sub> es:



logrando el anclaje en el enlace indicado con un ~~~~~

cada uno de los grupos R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> es independientemente H, halo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, o hidroxi;

cada grupo R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, -C(O)R<sub>d</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>;

cada grupo R<sub>c</sub> es independientemente H, fosfato, difosfato, trifosfato, alquilo C<sub>1-6</sub> ó alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido;

cada grupo R<sub>d</sub> es independientemente H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH(alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido)<sub>2</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> ó heterociclilo;

cada grupo R<sub>e</sub> es independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> sustituido, heterociclilo ó heterociclilo sustituido;

cada grupo R<sub>f</sub> es independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, -C(O)R<sub>d</sub>, fosfato, difosfato o trifosfato;

cada número n es independientemente 0, 1, 2 ó 3;

cada número p es independientemente 0, 1 ó 2; ó

o (g) una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los apartados (a) a (f), un tautómero de cualquiera de los apartados (a) a (f) o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero;

25 Loxoribina (7-alil-8-oxoguanosina) [Patente de los Estados Unidos de América N° 5.011.828].

#### Compuestos de Tiosemicarbazona.

Los ejemplos de los compuestos de tiosemicarbazona, así como los procedimientos para su formulación, para la preparación y detección sistemática para los compuestos todos ellos adecuados para su uso como adyuvantes en la presente invención incluyen aquéllos que se han descrito en el documento WO4/60308. Las tiosemicarbazonas son particularmente eficaces en la estimulación de las células mononucleares sanguíneas periféricas humanas para la producción de citoquinas, tales como TNF- $\alpha$ .

#### Compuestos de Triptantrina.

Los ejemplos de los compuestos de triptantrina, así como los procedimientos para su formulación, para la preparación y detección sistemática para los compuestos todos ellos adecuados para su uso como adyuvantes en la presente invención incluyen aquéllos que se han descrito en el documento WO04/64759. Los compuestos de triptantrina son particularmente eficaces en la estimulación de las células mononucleares sanguíneas periféricas humanas para la producción de citoquinas, tales como TNF- $\alpha$ .

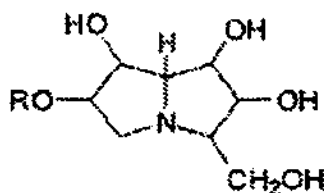
#### SMIP Adicionales

i) Los compuestos que se han desvelado en la referencia W02004/87153, que incluyen: compuestos de Acilpiperazina, compuestos de Indoldiona, compuestos de Tetrahidraisoquinolina (THIQ), compuestos de Benzociclodiona, compuestos de Aminoazavinilo, compuestos de Aminobenzimidazol quinolinona (ABIQ) [documento US 6.605.617, documento WO02/18383], compuestos de Hidraftalamida, compuestos de Benzofenona, compuestos de Isoxazol, compuestos de Esterol, compuestos de Quinazilina, compuestos de Pirrol [documento W02004/018455], compuestos de Antraquinona, compuestos de Quinoxalina, compuestos de Triazina, compuestos de Pirazalopirimidina y compuestos de Benzazol [documento WO03/082272].

(ii) 5'-Monofosfato de metilinosina ("MIMP") [Signorelli & Hadden (2003) Int Immunopharmacol 3(8): 1177-86].

(iii) un compuesto de pirrolizidina polihidroxilada [documento W02004/064715], tal como uno que tiene la

Fórmula:



5 en la que el grupo R se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, acilo de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido, saturado o insaturado, alquilo (por ejemplo, cicloalquilo), alqueno, alquino y los grupos arilo o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de los mismos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: casuarina, casuarina-6- $\alpha$ -D-glucopiranosina, 3-*epi*-casuarina, 7-*epi*-casuarina, 3,7-*diepi*-casuarina, *etcétera*.

(iv) una gammainulina [Cooper (1995) Pharm Biotechnol 6: 559-80] ó un derivado de la misma, tal como la algammulina.

#### 10 Inmunomoduladores Humanos

Los inmunomoduladores humanos adecuados para su uso como adyuvantes en la presente invención incluyen las citoquinas tales como las interleuquinas (por ejemplo, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12, *etcétera*.), los interferones (por ejemplo,  $\gamma$ -interferón), el factor para la estimulación de la colonia de macrófagos y el factor de necrosis del tumor.

15 Las sales de aluminio y el MF59 son los adyuvantes preferidos para su uso en vacunas i inyectables. Las toxinas bacterianas y los bioadhesivos son los adyuvantes preferidos para su uso en las vacunas administradas por vía mucosal, tales como las vacunas nasales.

#### Moduladores/Agonistas de TLR

20 Por "agonista de TLR" se refiere a un componente que es capaz de causar una respuesta de señalización a través de una ruta de señalización de TLR, como un ligando directo o de manera indirecta a través de la generación de un ligando endógeno o exógeno (Sabroe y col, J1 2003 p 1630-5). Los agonistas de TLR de la presente invención, incluyen los agonistas de los apartados siguientes:

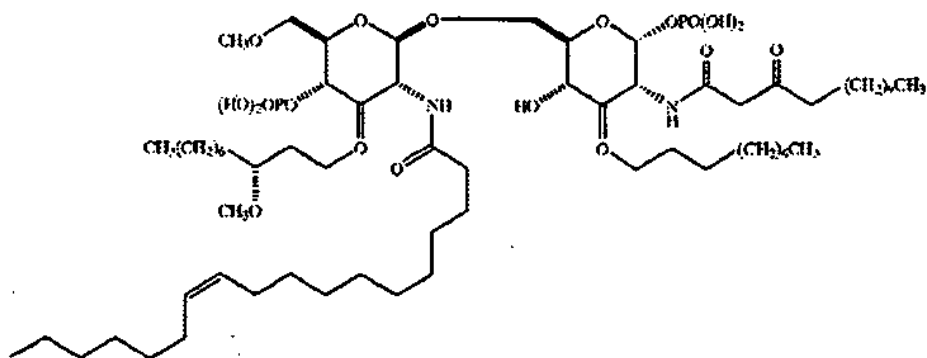
25 (1) TLR1: Lipopéptidos triacilados (LP); modulina soluble en fenol; tuberculosis por Mycobacterium LP; S-(2,3-bis(palmitoiloxi)-(2-RS)-propil)-N-palmitoil-(R)-Cys-(S)-Ser-(S) Lys(4)-OH, trihidrocloruro de (Pam3Cys) LP que imita el extremo amino acetilado de una lipoproteína bacteriana y del OspA LP de la Borrelia burgdorferi);

30 (2) TLR2: uno o más de un lipopéptido bacteriano de M tuberculosis, B burgdorferi. T pallidum; péptidoglicanos de las especies que incluyen Staphylococcus aureus; ácidos lipoteicoicos, ácidos manurónicos, Neisseria porins, fimbrias de las bacterias, factores de virulencia de la Yersina, viriones CMV, hemaglutinina del sarampión y zimosano de la levadura;

(3) TLR3: ARN bicatenario o ácido poliinosínico-policitidílico (Poli IC), un patrón de ácido nucleico molecular asociado con la infección vírica;

35 (4) TLR4: uno o más de un lipopolisacárido (LPS) de una bacteria gram-negativa o de fragmentos de la misma; proteínas de choque térmico (HSP) 10, 60, 65, 70, 75 ó 90; tensioactivo Proteína A, oligosacáridos de hialuronano, fragmentos de sulfato de heparano, fragmentos de fibronectina, péptidos de fibrinógeno y b-defensín-2. En una realización el agonista de TLR es HSP 60, 70 ó 90. En una realización alternativa, el agonista TLR capaz de producir una respuesta de señalización a través de TLR-4 es un derivado no tóxico del LPS. El monofosforil lípido A (MPL) y el 3D-MPL como se ha descrito anteriormente, es un derivado no tóxico. Los adyuvantes y los moduladores de TLR4 adicionales incluyen los lípidos unidos a una cadena principal no cíclica que contiene fosfato, tales como el antagonista TLR4 E5564 [Wong y col. (2003) J Clin Pharmacol 43(7): 735-42, documento US2005/0215517]:

40



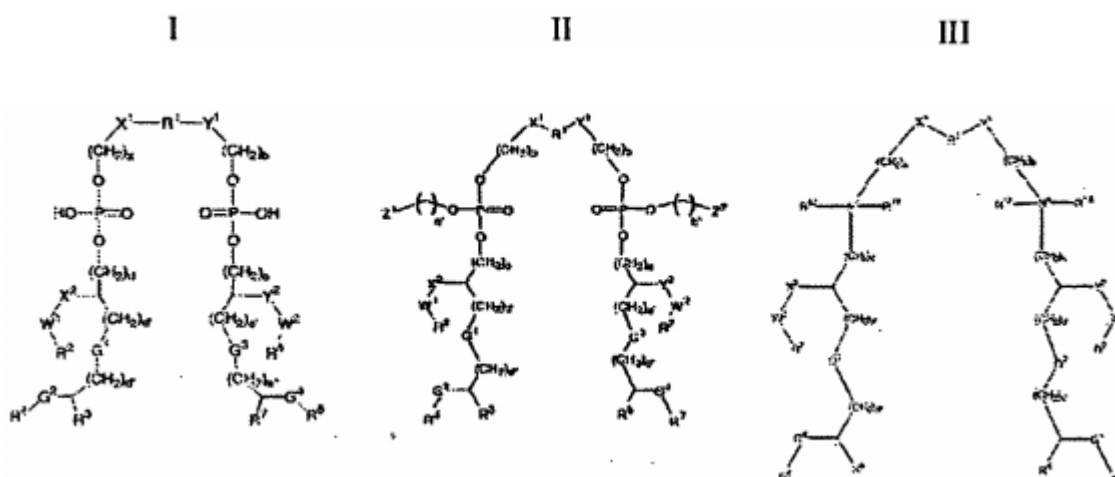
- (5) TLR5: que incluye flagelina bacteriana;
- (6) TLR6: incluye lipoproteína micobacteriana, LP diacilado y modulina soluble en fenol. Los agonistas de TLR6 adicionales I se describen en el documento W02003043572;
- 5 (7) TLR7: incluye loxoribina, un análogo de la guanosina en las posiciones N7 y C8, isatoribina, ANA-971, ANA-975 ó un compuesto de imidazoquinolina o un derivado del mismo. En una realización, el agonista de TLR es imiquimod o resiquimod. Los agonistas TLR7 adicionales se describen en el documento W002085905;
- 10 (8) TLR8: una molécula de imidazoquinolina, por ejemplo resiquimod (R848); resiquimod también es capaz del reconocimiento mediante el TLR-7. Otros agonistas TLR-8 que se pueden usar incluyen aquellos que se han descrito en el documento W02004071459; y/o
- (9) TLR9: en una realización I, el agonista TLR capaz de producir una respuesta de señalización a través de TLR-9 es HSP90 ó un ADN que contiene un nucleótido CpG sin metilar, en los contextos de la secuencia en particular que se han descrito anteriormente con los motivos CpG.
- 15 Los moduladores de TLR preferidos son agonistas de TLR7 (por ejemplo, imidazoquinolinas) y/o TLR9 (por ejemplo, CpG oligonucleótidos).

Lípidos que contienen fósforo

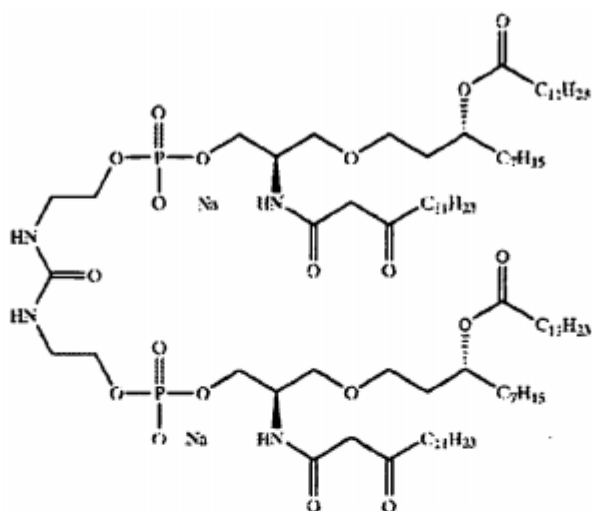
Los compuestos que se han desvelado en la referencia PCT/US2005/022769.

Las moléculas que contienen los derivados de fosfatidilcolina y de fosforilcolina.

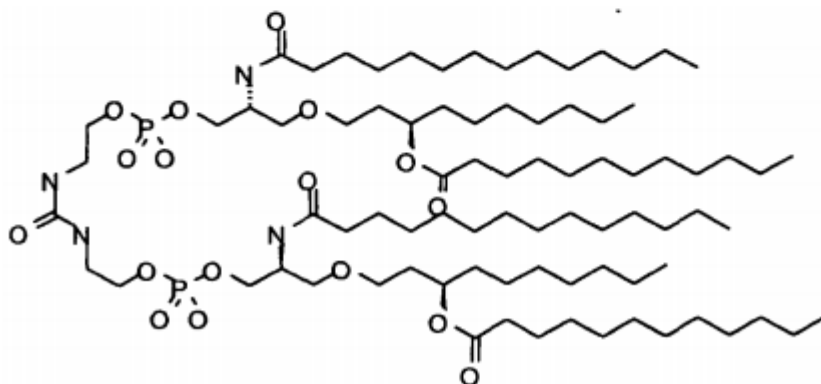
- 20 Un compuesto de Fórmula (I), (II) ó (III) ó una sal del mismo:



como se ha definido en la referencia del documento WO03/011223, tal como 'ER 803058', 'ER 803732', 'ER 804053', 'ER 804058', 'ER 804059', 'ER 804442', 'ER 804680', 'ER 804764', 'ER 803022 ó 'ER 804057' por ejemplo:



ER804057



ER-803022:

Un derivado de fosfato de aminoalquilo glucosaminida, tal como RC-529 [Johnson y col. (1999) Bioorg Med Chem Lett 9: 2273-2278, Evans y col. (2003) Expert Rev Vaccines 2: 219-229].

5 La presente invención también puede comprender las combinaciones de los aspectos de uno más de los adyuvantes que se han identificado anteriormente. Por ejemplo, las siguientes composiciones de adyuvante se pueden usar en la presente invención:

- (1) una saponina y una emulsión de aceite en agua (documento WO99/11241);
- (2) una saponina (por ejemplo, QS21) + un derivado de LPS no tóxico (por ejemplo, 3dMPL) (véase el documento WO94/00153);
- 10 (3) una saponina (por ejemplo., QS21) + un derivado de LPS no tóxico (por ejemplo, 3dMPL) + un colesterol;
- (4) una saponina (por ejemplo, QS21) + 3dMPL + IL-12 (opcionalmente + un estero) (documento WO98/57659);
- 15 (5) las combinaciones de 3dMPL con, por ejemplo, QS21 y/o las emulsiones de aceite en agua (Véanse las solicitudes de patente Europea N° 0835318, N° 0735898 y N° 0761231);
- (6) SAF, que contiene un 10% de Escualeno, un 0,4% de Tween 80, un 5% de polímero L121 de bloque plurónico y thr-MDP, microfluidificado en una emulsión submicrométrica o agitado de manera vorticial para generar una emulsión de mayor tamaño de partícula.
- 20 (7) el sistema de adyuvante Ribit<sup>™</sup> (RAS), (Ribi Immunochem) que contiene un 2% de Escualeno, un 0,2% de Tween 80 y uno o más componentes de la pared celular bacteriana del grupo que consiste en monofosforilípido A (MPL), dimicolato de trehalosa (TDM) y esqueleto de la pared celular (CWS), preferentemente MPL + CWS (Detox<sup>™</sup>); y
- (8) una o más sales minerales (tal como una sal de aluminio) + un derivado de LPS no tóxico (tal como 3dPML).
- 25 (9) una o más sales minerales (tal como una sal de aluminio) + un oligonucleótido inmunoestimulante (tal como una secuencia de nucleótidos que incluye un motivo CpG).



Los adyuvantes que se han descrito en el presente documento se pueden añadir a la composición en diversas etapas durante su producción. Por ejemplo, el adyuvante puede estar en o alrededor de una composición de antígeno y después se puede añadir esta mezcla a una emulsión de aceite en agua. Como una alternativa, el antígeno y el adyuvante pueden estar en la emulsión de aceite en agua, en cuyo caso el agente se puede añadir a los componentes de la emulsión antes de la emulsificación o se puede añadir a la emulsión después de la emulsificación. De forma análoga, el agente se puede coacervar dentro de las gotitas de la emulsión. La situación de la distribución del adyuvante dentro de la composición final dependerá de sus propiedades y hidrofílicas/lipofílicas, *por ejemplo*, el agente se puede situar en la fase acuosa, en la fase oleosa y/o en la superficie de contacto aceite-agua.

Adicionalmente, el adyuvante que se ha descrito en el presente documento se puede conjugar con un agente separado, tal como un antígeno (por ejemplo, CRM 197) o directamente a cualquier composición apta para la presente invención. Se proporciona una reseña general de las técnicas de conjugación para las moléculas pequeñas en Thompson y col. (2003) *Methods in Molecular Medicine* 94:255-266. Los procedimientos de conjugación preferidos involucran directamente el acoplamiento a través de la aminación reductora o por *vía* como un enlazador, tal como el ácido adípico o el escuarato. Como una alternativa, los adyuvantes pueden estar asociados de manera no covalente con los agentes adicionales, tal como mediante interacciones hidrofóbicas o iónicas.

La presente invención también se refiere a los procedimientos para la administración de las composiciones inmunogénicas de la presente invención, en los que la composición inmunogénica puede incluir uno o más adyuvantes y antígenos en una realización como se ha descrito en el presente documento junto con un compuesto de Fórmula (I) ó (II). En algunas realizaciones, la composición inmunogénica se administra al sujeto en una cantidad eficaz para estimular una respuesta inmune. La cantidad que constituye una cantidad eficaz depende, *entre otros*, de la composición inmunogénica usada en particular, del compuesto adyuvante en particular que se está administrando y la cantidad del mismo, de la respuesta inmune que hay que aumentar (mediada por los humores o por las células), del estado del sistema inmune (por ejemplo, suprimido, comprometido, estimulado) y del resultado terapéutico deseado. Por consiguiente no es práctico exponer de manera general la cantidad que constituye una cantidad eficaz de la composición inmunogénica. Las personas con una experiencia habitual en la materia, sin embargo, pueden determinar rápidamente la cantidad apropiada con la debida consideración de tales factores.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar a diversos sujetos animales que incluye a los mamíferos tales como los humanos y a los sujetos no humanos, que incluye, por ejemplo, mascotas de bolsillo, aves y similares de acuerdo con los procedimientos convencionales bien conocidos para las personas expertas en la materia.

Las composiciones inmunogénicas de la presente invención se pueden usar para la preparación de una vacuna. Las vacunas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, cualquier material que genera una respuesta inmune humoral o mediada por las células o ambas. Las vacunas adecuadas pueden incluir antígenos víricos y bacterianos vivos y virus inactivados, derivados del tumor, protozoarios, derivados de organismos, fúngicos y antígenos bacterianos, toxoides, toxinas, polisacáridos, proteínas, glicoproteínas, péptidos y similares, numerosos ejemplos de los cuales se describen a continuación.

#### **Antígenos:**

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar junto con uno o más antígenos para su uso los procedimientos terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico de la presente invención. Los antígenos preferidos incluyen aquéllos que se han enumerado a continuación. Además, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir las infecciones causadas por cualquiera de los patógenos que se han enumerado a continuación. Además de la combinación con los antígenos que se ha descrito a continuación, las composiciones de la presente invención también se pueden combinar con un adyuvante como se ha descrito en el presente documento.

Los antígenos para su uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, uno más de los siguientes antígenos que se han expuesto a continuación o a los derivados de los antígenos de uno o más de los patógenos que se han expuesto a continuación:

##### **A. Antígenos Bacterianos**

Los antígenos bacterianos adecuados para su uso en la presente invención incluyen las proteínas, polisacáridos, lipopolisacáridos y las vesículas de membrana externa que se pueden aislar, purificar o derivar de una bacteria. Además, los antígenos bacterianos pueden incluir las formulaciones de los lisatos bacterianos y de las bacterias inactivadas. Los antígenos bacterianos se pueden producir mediante la expresión recombinante. Los antígenos bacterianos preferentemente incluyen los epítomos que se exponen en la superficie de la bacteria durante al menos una etapa de su ciclo vital. Los antígenos bacterianos preferentemente se conservan a través de serotipos múltiples. Los antígenos bacterianos incluyen los antígenos que se derivan de una o más de las bacterias que se han expuesto a continuación así como de los ejemplos de los antígenos específicos que se han identificado a continuación.

*Neisseria meningitides*: Los antígenos de *Meningitides* pueden incluir proteínas (tal como aquéllos identificados en

- las Referencias 1-7), sacáridos (que incluyen un polisacárido, oligosacárido o lipopolisacárido) o vesículas de membrana externa (Referencias 8, 9, 10, 11) purificadas o derivadas del serogrupo *N. meningitidis* tal como A, C, W 135, Y y/o los antígenos de la proteína Meningitides B. se pueden seleccionar de las adhesiones, autotransportadores, toxinas, proteínas de adquisición de Fe y proteínas asociadas a la membrana (preferentemente la proteína de membrana externa integral).
- 5 *Streptococcus pneumoniae*: Los antígenos de *Streptococcus pneumoniae* pueden incluir un sacárido (que incluye un polisacárido o un oligosacárido) y/o una proteína de *Streptococcus pneumoniae*. Los antígenos sacáridos se pueden seleccionar entre los estereotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F. Los antígenos de proteína se puede seleccionar entre una proteína identificada en el documento WO 98/18931, en el documento WO 98/18930, en la Patente de los Estados Unidos de América N° 6.699.703, en la Patente de los Estados Unidos de América N° 6.800.744, en el documento WO 97/43303 y en el documento WO 97/37026. Las proteínas *Streptococcus pneumoniae* se pueden seleccionar entre la familia de la Tríada de la PoliHistidina (PhtX), la familia de la Proteína de Enlace Colina (CbpX), truncados de CbpX, familia LytX, truncados de LytX, truncado de CbpX-proteínas quiméricas truncadas de LytX, pneumolisina (Ply), PspA, PsaA, Sp128, Sp101, Sp130, Sp125 ó Sp133.
- 10 *Streptococcus pyogenes* (*Estreptococos del Grupo A*): El Grupo A de los antígenos de *Streptococcus* pueden incluir una proteína identificada en el documento WO 02/34771 ó en el documento WO 2005/032582 (que incluye GAS 40), fusiones de fragmentos de las proteínas GAS M (que incluyen aquéllas que se han descrito en el documento WO 02/094851 y Dale, Vaccine (1999) 17: 193-200, y Dale, Vaccine 14(10): 944-948), proteína para la unión de la fibronectina (Sfb1), proteína asociada a heme estreptococos (Shp) y Estreptolisina S (SagA).
- 20 *Moraxella catarrhalis*: los antígenos de *Moraxella* incluyen los antígenos que se han identificado en el documento WO 02/18595 y en el documento WO 99/58562, los antígenos de la proteínas de la membrana externa (HMW-OMP), el antígeno C y/o LPS.
- Bordetella pertussis*: Los antígenos de *Pertussis* incluyen la holotoxina petussis (PT) y la hemaglutinina filamentosa (FHA) de *B. pertussis*, también en combinación opcionalmente con pertactina y/o los antígenos aglutinógenos 2 y 3.
- 25 *Staphylococcus aureus*: Los antígenos de *Staph aureus* incluyen los polisacáridos capsulares de *S. aureus* de tipo 5 y 8 capsular conjugados opcionalmente con la exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa* recombinante no tóxica, tal como StaphVAX™ o los antígenos derivados de las proteínas de superficie, invasinas (leucocidina, quinasas, hialuronidasa), factores de superficie que inhiben la envoltura total fagocítica (cápsula, Proteína A), carotenoides, producción de catalasa, Proteína A, coagulasa, factor de coagulación y/o toxinas que dañan la membrana (detoxificadas opcionalmente) que lisan las membranas celulares eucarióticas (hemolisinas, leucotoxina, leucocidina).
- 30 *Staphylococcus epidermis*: Los antígenos de *S. epidermidis* incluyen el antígeno asociado al limo (SAA).
- Clostridium tetani* (Tétano): los antígenos del Tétano incluyen el toxoide del tétano (TT), usado preferentemente como una proteína vehículo junto con/conjugada con las composiciones de la presente invención.
- 35 *Cornynebacterium diphtheriae* (Difteria): los antígenos de la difteria incluyen la toxina de la difteria, preferentemente detoxificada, tal como CRM<sub>197</sub>. Además, los antígenos capaces de modular, inhibir o asociar la ribosilación del ADP se contemplan para la combinación/coadministración/conjugación con las composiciones de la presente invención. Los toxoides de la difteria se pueden usar como proteínas vehículo.
- 40 *Haemophilus influenzae B* (*Hib*): Los antígenos Hib incluyen un antígeno sacárido Hib.
- Pseudomonas aeruginosa*: los antígenos de *pseudomonas* incluyen la endotoxina A, la proteína Wzz, LPS *P. aeruginosa*, más particularmente LPS aislada de PAO1 (serotipo O5) y/o las Proteínas de la Membrana Externa, que incluyen las Proteínas F de la Membrana Externa (OprF) (Infect Immun. 2001 May; 69(5): 3510-3515).
- Legionella pneumophila*. Los antígenos bacterianos se pueden obtener a partir de la *Legionella pneumophila*.
- 45 *Streptococcus agalactiae* (*Estreptococos del Grupo B*): Los antígenos de los *estreptococos* del Grupo B incluyen una proteína o un antígeno sacárido que se ha identificado en el documento WO 02/34771, en el documento WO 03/093306, en el documento WO 04/041157 ó en el documento WO 2005/002619 (que incluye las proteínas GBS 80, GBS 104, GBS 276 y GBS 322 y que incluye los antígenos sacáridos derivados de los serotipos Ia, Ib, Ia/c, II, III, IV, V, VI, VII y VIII).
- 50 *Neisseria gonorrhoeae*: los antígenos de la gonorrea incluyen la proteína Por (o porina), tal como PorB (véase Zhu y col., Vaccine (2004) 22: 660-669), una proteína de unión de transferencia, tal como TbpA y TbpB (véase Price y col., Infection and Immunity (2004) 71(1): 277-283), una proteína de opacidad (tal como Opa), una proteína de reducción modificable (Rmp) y las preparaciones para las vesículas de membrana externa (OMV) (véase Plante y col., J Infectious Disease (2000) 182: 848-855), véase también por ejemplo el documento WO99/24578, el documento WO99/36544, el documento WO99/57280, el documento WO02/079243).
- 55

- Chlamydia trachomatis*: Los antígenos de la clamidia trachomatis incluyen los antígenos obtenidos a partir de los serotipos A, B, Ba y C (agentes del tracoma, una causa de ceguera), los serotipos L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> & L<sub>3</sub> (asociados con el Linfogranuloma venéreo) y los serotipos D-K. Los antígenos de la clamidia trachomas también pueden incluir un antígeno identificado en el documento WO 00/37494, en el documento WO 03/049762, en el documento WO 03/068811 ó en el documento WO 05/002619, que incluyen PepA (CT045), LcrE (CT089), ArtJ (CT381), DnaK (CT396), CT398, OmpH-like (CT242), L7/L12 (CT316), OmcA (CT444), AtosS (CT467), CT547, Eno (CT587), HrtA (CT823) y MurG (CT761).
- 5 *Treponema pallidum* (Sífilis): Los antígenos de la sífilis incluyen el antígeno TmpA.
- 10 *Haemophilus ducreyi* (que causan chancro): los antígenos de Ducreyi incluyen la proteína de membrana externa (DsrA).
- Enterococcus faecalis* o *Enterococcus faecium*: Los antígenos incluyen una repetición de trisacáridos o de otros antígenos derivados de *Enterococcus* que se han proporcionado en la Patente de los Estados Unidos de América N° 6.756.361.
- Helicobacter pylori*: Los antígenos de H pylori incluyen Cag, Vac, Nap, HopX, HopY y/o el antígeno de la ureasa.
- 15 *Staphylococcus saprophyticus*: los antígenos incluyen la hemaglutinina 160 kDa del antígeno *S. saprophyticus*.
- Los antígenos de *Yersinia enterocolitica* incluyen el LPS (Infect Immun. 2002 August; 70(8): 4414).
- E. coli*: Los antígenos de *E. coli* se pueden obtener a partir de *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. coli* enteroagregante (EAggEC), *E. coli* de adhesión de manera difusa (DAEC), *E. coli* enteropatogénica (EPEC) y/o *E. coli* enterohemorágica (EHEC).
- 20 *Bacillus anthracis* (antrax): Los antígenos de *B. anthracis* se detoxifican opcionalmente y se pueden seleccionar entre los componentes A (factor letal (LF) y factor del edema (EF)) y ambos pueden compartir un componente B común conocido como antígeno protector (PA).
- Yersinia pestis* (peste): los antígenos de la peste incluyen el antígeno capsular F1 (Infect Immun. 2003 Jan; 71(1): 374-383, LPS (Infect Immun. 1999 Oct; 67(10): 5395), el antígeno V de *Yersinia pestis* (Infect Immun. 1997 Nov; 65(11): 4476-4482).
- 25 *Mycobacterium tuberculosis*: Los antígenos de la tuberculosis incluyen lipoproteínas, LPS, antígenos de BCG, una proteína de fusión del antígeno 85B (Ag85B) y/o ESAT-6 opcionalmente formulada en las vesículas de los lípidos catiónicos (Infect Immun. 2004 October; 72 (10): 6148), antígenos asociados al isocitrato deshidrogenasa de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) (Proc Natl Acad Sci U SA. 2004 Aug 24; 101(34): 12652) y/o los antígenos MPT51 (Infect Immun. 2004 July; 72(7): 3829).
- 30 *Rickettsia*: Los antígenos incluyen las proteínas de membrana externa, que incluyen la proteína A y/o B de membrana externa (OmpB) (Biochim Biophys Acta. 2004 Nov 1; 1702(2): 145), LPS y el antígeno de la proteína de superficie (SPA) (J Autoimmun. 1989 Jun; 2 Suppl: 81).
- Listeria monocytogenes*. Los antígenos bacterianos se pueden obtener a partir de la *Listeria monocytogenes*.
- 35 *Chlamydia pneumoniae*: Los antígenos incluyen aquéllos que se han identificado en el documento WO 02/02606.
- Vibrio cholerae*: Los antígenos incluyen los antígenos de la proteinasa, LPS, particularmente los liposacáridos de *Vibrio cholerae* II, O1 Inaba O-polisacáridos específicos, *V. cholera* O139, los antígenos de la vacuna IEM108 (Infect Immun. 2003 Oct; 71(10): 5498-504), y/o la toxina Zonula occludens (Zot).
- 40 *Salmonella typhi* (fiebre tifoidea): Los antígenos incluyen los polisacáridos capsulares preferentemente conjugados (Vi, es decir vax-TyVi).
- 45 *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme): Los antígenos incluyen las lipoproteínas (tal como OspA, OspB, Osp C y Osp D), otras proteínas de superficie tales como las proteínas relacionadas con OspE (Erps), proteínas de enlace de la decorina (tal como DbpA) y las proteínas VI antigénicamente variables tales como los antígenos asociados con P39 y con P13 (una proteína de membrana integral, Infect Immun. 2001 May; 69(5): 3323-3334), Proteína de Variación Antigénica VlsE (J Clin Microbiol. 1999 Dec; 37(12): 3997).
- Porphyromonas gingivalis*: Los antígenos incluyen la proteína de membrana externa de *P. gingivalis* (OMP).
- Klebsiella*: Los antígenos incluyen un OMP, que incluye OMP A ó un polisacáridos conjugado opcionalmente con el toxoide del tétano.
- 50 Los antígenos bacterianos adicionales de la presente invención pueden ser antígenos capsulares, antígenos polisacáridos o antígenos de proteína de cualquiera de los que se han mencionado anteriormente. Los antígenos

bacterianos adicionales también pueden incluir una preparación de vesícula de membrana externa (OMV). Además, los antígenos incluyen las versiones viva, atenuada y/o purificada de cualquiera de las bacterias que se han mencionado anteriormente. Los antígenos de la presente invención se pueden obtener a partir de bacterias gram-negativas o gram-positivas. Los antígenos de la presente invención se pueden obtener a partir de bacterias  
5 aeróbicas o anaeróbicas.

Además, cualquiera de los sacáridos derivados de bacterias que se han mencionado anteriormente (polisacáridos, LPS, LOS u oligosacáridos) se pueden conjugar con otro agente o antígeno, tal como una proteína vehículo (por ejemplo CRM<sub>197</sub>). Tal conjugación puede ser una conjugación directa efectuada por la aminación reductora de los restos carbonilo en el sacárido a los grupos amino en la proteína, como se ha proporcionado en la Patente de los  
10 Estados Unidos de América Nº 5.360.897 y Can J Biochem Cell Biol. 1984 May; 62(5): 270-5. Como alternativa, los sacáridos se pueden conjugar a través de un conector, tal como, con succinamida u otras uniones proporcionadas en las Técnicas de Bioconjugación, 1996 y CRC, Química de la Conjugación de la Proteína y Entrecruzamiento, 1993.

#### B. Antígenos Víricos

15 Los antígenos víricos adecuados para su uso la presente invención incluyen los virus inactivados (o sin vida), los virus atenuados, las formulaciones de virus fraccionados, la formulación de subunidades purificadas, las proteínas víricas que se pueden aislar, purificar u obtener a partir de un virus y las Partículas de Tipo Virus (VLP). Los agentes víricos se pueden obtener a partir de los virus propagados en el cultivo celular o en otro sustrato. Como alternativa, los antígenos víricos se pueden expresar de manera recombinante. Los antígenos víricos incluyen preferentemente  
20 los epítomos que se exponen en la superficie del virus durante al menos una etapa de su ciclo vital. Los agentes víricos se conservan preferentemente a través de los serotipos múltiples o aislados. Los agentes víricos incluyen los antígenos que se obtienen a partir de uno o más de los virus que se han expuesto a continuación así como los ejemplos de los antígenos específicos que se han identificado a continuación.

25 *Orthomyxovirus*: Los antígenos víricos se pueden obtener a partir de un Ortomixovirus, tal como Gripe A, B y C. Los antígenos de los ortomixovirus se pueden seleccionar entre una o más de las proteínas víricas, que incluyen hemaglutinina (HA), neuraminidasa (NA), nucleoproteína (NP), proteína matriz (M1), proteína de membrana (M2), uno o más de los componentes de la transcriptasa (PB1, PB2 y PA). Los antígenos preferidos incluyen HA y NA.

30 Los antígenos de la gripe se pueden obtener a partir de las cepas de gripe interpandémica (anual). Como alternativa, los antígenos de la gripe se pueden obtener a partir de las cepas con el potencial de producir una epidemia pandémica (es decir, las cepas de gripe con la nueva hemaglutinina en comparación con la hemaglutinina en las cepas que hay en circulación actualmente o por las cepas de gripe que son patogénicas en las aves y que tienen el potencial de transmitirse de manera horizontal en la población humana o las cepas de gripe que son patogénicas para los humanos).

35 *Virus Paramyxoviridae*: Los antígenos víricos se pueden obtener a partir de los virus Paramyxoviridae, tales como los Pneumovirus (RSV), los Paramixovirus (PIV) y los Morbillivirus (Sarampión).

40 *Pneumovirus*: Los antígenos víricos se pueden obtener a partir de un Pneumovirus, tal como el virus sincitial Respiratorio (RSV), el virus sincitial respiratorio Bovino, el virus de la Pneumonia de los ratones y el virus de la rinotraqueitis del Pavo. De manera preferente, el Pneumovirus es RSV. Los antígenos del Pneumovirus se pueden seleccionar entre una o más de los siguientes proteínas, que incluyen las proteínas de superficie de Fusión (F), Glicoproteína (G) y proteína Hidrofóbica Pequeña (SH), las proteínas de matriz M y M2, las proteínas de nucleocápside N, P y L proteínas no estructurales NS1 y NS2. Los antígenos de los Pneumovirus preferidos incluyen F, G y M. véase por ejemplo, J Gen Virol. 2004 Nov; 85 (Pt 11): 3229). Los antígenos de los Pneumovirus también se pueden formular en u obtener a partir de los virus quiméricos. Por ejemplo, los virus quiméricos RSV/PIV pueden comprender los componentes tanto de RSV como de PIV.

45 *Paramyxovirus*: Los agentes víricos se pueden obtener a partir de un Paramixovirus, tal como los virus de la Parainfluenza de tipos 1 - 4 (PIV), Paperas, virus Sendai, virus 5 de los Simios, virus de la parainfluenza Bovina y el virus de la enfermedad de Newcastle. Preferentemente, el Paramixovirus es PIV o Paperas. Los antígenos de Paramixovirus se pueden seleccionar entre una o más de las siguientes proteínas: Hemaglutinina-Neuraminidasa (HN), proteínas de Fusión F1 y F2, Nucleoproteínas (NP), Fosfoproteínas (P), Proteína grande (L) y proteína de Matriz (M). Las proteínas de Paramixovirus preferidas incluyen HN, F1 y F2. Los antígenos del Paramixovirus también se pueden formular en o se pueden obtener a partir de los virus quiméricos. Por ejemplo, los virus quiméricos RSV/PIV pueden comprender tanto los componentes de RSV como los de PIV. Las vacunas para las paperas disponibles en el mercado incluyen el virus de las paperas vivo atenuado en una forma monovalente o junto con las vacunas para el sarampión y la rubéola (MMR).

55 *Morbillivirus*: Los antígenos víricos se pueden obtener a partir de los Morbillivirus, tales como el Sarampión. Los antígenos del Morbillivirus se pueden seleccionar entre una o más de las siguientes proteínas: hemaglutinina (H), Glicoproteína (G), factor de Fusión (F), proteína Grande (L), Nucleoproteína (NP), Fosfoproteína polimerasa (P) y Matriz (M). Las vacunas para el sarampión disponibles en el mercado incluyen el virus del sarampión en vivo

atenuado, típicamente junto con paperas y rubéola (MMR).

*Picornavirus:* Los antígenos víricos se pueden obtener a partir de los Picornavirus, tales como los Enterovirus, Rinovirus, Heparnavirus, Cardiovirus y los Aftovirus. Se prefieren los antígenos obtenidos a partir de los Enterovirus, tales como el Poliovirus.

- 5 *Enterovirus:* Los antígenos víricos se pueden obtener a partir de un Enterovirus, tal como el Poliovirus de los tipos 1, 2 ó 3, virus Coxsackie A de los tipos 1 a 22 y 24, virus Coxsackie B de los tipos 1 a 6, virus Ecovirus (ECHO) de los tipos 1 a 9, 11 a 27 y 29 a 34 y los Enterovirus 68 a 71. De manera preferente, el Enterovirus es un poliovirus. Los antígenos del enterovirus se seleccionan preferentemente entre una o más de las proteínas de Cápside siguientes VP1, VP2, VP3 y VP4. Las vacunas para la polio disponibles en el mercado incluyen la Vacuna de la Polio Inactivada
- 10 (VPI) y la vacuna del poliovirus Oral (OPV).

*Heparnavirus:* Los antígenos víricos se pueden obtener a partir de un Heparnavirus, tal como el virus de la Hepatitis A (VHA). Las vacunas para el VHA disponibles en el mercado incluyen la vacuna del VHA inactivado.

- 15 *Togavirus:* Los antígenos víricos se pueden obtener a partir de un Togavirus, tal como un Rubivirus, un Alfavirus o un Arterivirus. Los antígenos víricos obtenidos a partir de un Rubivirus, tal como el virus de la Rubéola, son preferidos. Los antígenos del togavirus se pueden seleccionar entre E1, E2, E3, C, NSP-1, NSPO-2, NSP-3 ó NSP-4. Los antígenos del togavirus se seleccionan preferentemente entre E1, E2 ó E3. Las vacunas para la Rubeola disponibles en el mercado incluyen un virus vivo adaptado al frío, típicamente junto con las vacunas para las paperas y el sarampión (MMR).

- 20 *Flavivirus:* Los antígenos víricos se pueden obtener a partir de un Flavivirus, tal como el de la encefalitis de Tick-borne (TBE), Dengue (tipos 1, 2, 3 ó 4), Fiebre Amarilla, encefalitis Japonesa, encefalitis de West Nile, encefalitis de St. Louis, encefalitis de primavera-verano Rusa, encefalitis de Powassan. Los antígenos del flavivirus se pueden seleccionar entre PrM, M, C, E, NS-1, NS-2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, y NS5. Los antígenos del flavivirus se seleccionan preferentemente entre PrM, M y E. La vacuna para el TBE disponible en el mercado incluye las vacunas del virus inactivado.

- 25 *Pestivirus:* Los antígenos víricos se pueden obtener a partir de un Pestivirus, tal como el de la diarrea vírica Bovina (BVDV), Peste porcina clásica (CSFV) o la Enfermedad de la frontera (BDV).

- 30 *Hepadnavirus:* Los antígenos víricos se pueden obtener a partir de un Hepadnavirus, tal como el virus de la Hepatitis B. Los antígenos del Hepadnavirus se pueden seleccionar entre los antígenos de superficie (L, M y S), antígenos de núcleo (HBc, HBe). Las vacunas para el VHB incluyen las vacunas subunidad que comprenden la proteína del antígeno S de superficie.

- 35 *Virus de la Hepatitis C:* Los antígenos víricos se pueden obtener a partir de un virus de la Hepatitis C (VHC). (Véase, por ejemplo Hsu y col. (1999) Clin Liver Dis 3: 901-915). Los antígenos del VHC se pueden seleccionar entre una o más de las poliproteínas E1, E2, E1/E2, NS345, poliproteína de núcleo NS 345, núcleo y/o péptidos de las regiones no estructurales (Houghton y col., Hepatology (1991) 14: 381). Por ejemplo, los antígenos del virus de la Hepatitis C que se pueden usar pueden incluir uno o más de los siguientes: VHC E1 y/o proteínas E2, complejos de heterodímero E1/E2, proteínas de núcleo y proteínas no estructurales o fragmentos de estos antígenos, en los que las proteínas no estructurales se pueden modificar opcionalmente para retirar la actividad enzimática pero para retener la inmunogenicidad (véase, por ejemplo el documento WO03/002065; el documento WO01/37869 y el documento WO04/005473).

- 40 *Rhabdovirus:* Los antígenos víricos se pueden obtener a partir de un Rhabdovirus, tal como un Lyssavirus (virus de la Rabia) y un Vesiculovirus (VSV). Los antígenos del Rhabdovirus se pueden seleccionar entre la glicoproteína (G), nucleoproteína (N), proteína grande (L), proteínas no estructurales (NS). La vacuna para el virus de la Rabia disponible en el mercado comprende el virus sin vida cultivado en las células diploides humanas o en las células de pulmón de rhesus fetal.

- 45 *Caliciviridae:* Los antígenos víricos se pueden obtener a partir de Caliciviridae, tal como el virus de Norwalk y los Virus de tipo Norwalk, tal como el Virus Hawái y Virus de la Montaña Blanca.

- 50 *Coronavirus:* Los antígenos víricos se pueden obtener a partir de un Coronavirus, SARS, coronavirus respiratorio Humano, bronquitis infecciosa Aviar (IBV), virus de la hepatitis del Ratón (MHV) y virus de la gastroenteritis transmisible Porcina (TGEV). Los antígenos del Coronavirus se puede seleccionar entre espiga (S), sobre (E), matriz (M), nucleocápside (N) y glicoproteína Hemaglutinina-esterasa (HE). Preferentemente, el antígeno del Coronavirus se obtiene a partir de un virus SARS. Los antígenos víricos del SARS se describen en el documento WO 04/92360;

- 55 *Retrovirus:* Los antígenos víricos se pueden obtener a partir de un Retrovirus, tal como un Oncovirus, un Lentivirus o un Espumavirus. Los antígenos del Oncovirus se pueden obtener a partir de HTLV-1, HTLV-2 ó HTLV-5. Los antígenos del Lentivirus se pueden obtener a partir de VIH-1 ó VIH-2. Los antígenos del Retrovirus se pueden seleccionar entre gag, pol, env, tax, tat, rex, rev, nef, vif, vpu y vpr. Los antígenos del VIH se pueden seleccionar entre gag (p24 gag y p55 gag), env (gp160 y gp41), pol, tat, nef, rev vpu, miniproteínas, (preferentemente p55 gag y

gp140v supresor). Los antígenos del VIH se pueden obtener a partir de una o más de las siguientes cepas: VIH<sub>IIIb</sub>, VIH<sub>SF2</sub>, VIH<sub>LAV</sub>, VIH<sub>LAI</sub>, VIH<sub>MN</sub>, VIH-1<sub>CM235</sub>, VIH-1<sub>US4</sub>.

5 *Reovirus*: Los antígenos víricos se pueden obtener a partir de un Reovirus, tal como un Orthoreovirus, un Rotavirus, un Orbivirus o un Coltivirus. Los antígenos del Reovirus se pueden seleccionar entre las proteínas estructurales  $\lambda 1$ ,  $\lambda 2$ ,  $\lambda 3$ ,  $\mu 1$ ,  $\mu 2$ ,  $\sigma 1$ ,  $\sigma 2$  ó  $\sigma 3$  ó las proteínas no estructurales  $\sigma NS$ ,  $\mu NS$  ó  $\sigma 1s$ . Los antígenos del Reovirus preferidos se pueden obtener a partir de un Rotavirus. Los antígenos del Rotavirus se pueden seleccionar entre VP1, VP2, VP3, VP4 (o el producto partido VP5 y VP8), NSP 1, VP6, NSP3, NSP2, VP7, NSP4 ó NSP5. Los antígenos del Rotavirus preferidos incluyen VP4 (o el producto partido VP5 y VP8) y VP7.

10 *Parvovirus*: Los antígenos víricos se pueden obtener a partir de un Parvovirus, tal como el Parvovirus B19. Los antígenos del Parvovirus se pueden seleccionar entre VP-1, VP-2, VP-3, NS-1 y NS-2. Preferentemente, el antígeno del Parvovirus es una proteína de cápside VP-2.

*Virus de la hepatitis Delta (VHD)*: Los antígenos víricos se pueden obtener a partir del VHD, particularmente el antígeno  $\delta$  del VHD (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.378.814).

*Virus de la Hepatitis E (VHE)*: Los antígenos víricos se pueden obtener a partir del VHE.

15 *Virus de la Hepatitis G (VHG)*: Los antígenos víricos se pueden obtener a partir del VHG.

20 *Virus del Herpes Humano*: Los antígenos víricos se pueden obtener a partir de un virus del Herpes Humano, tal como los Virus del Herpes Simplex (VHS), virus de la Varicella-zóster (VZV), virus Epstein-Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV), virus 6 del Herpes Humano (HHV6), virus 7 del Herpes Humano (HHV7) y virus 8 del Herpes Humano (HHV8). Los antígenos del virus del Herpes Humano se pueden seleccionar entre las proteínas tempranas inmediatas ( $\alpha$ ), proteínas tempranas ( $\beta$ ) y proteínas tardías ( $\gamma$ ). Los antígenos del VHS se pueden obtener a partir de las cepas del VHS-1 ó de VHS-2. Los antígenos del VHS se pueden seleccionar entre las glicoproteínas gB, gC, gD y gH, la proteína de fusión (gB) o las proteínas de escape del sistema inmune (gC, gE ó gI). Los antígenos del VZV se pueden seleccionar entre las proteínas de núcleo, nucleocápside, tegumento o sobre. Una vacuna del VZV atenuado vivo está disponible en el mercado. Los antígenos del VEB se pueden seleccionar entre las proteínas del antígeno temprano (EA), antígeno de cápside vírica (VCA) y las glicoproteínas del antígeno de membrana (MA). Los antígenos del VCM se pueden seleccionar entre las proteínas de cápside, las glicoproteínas de sobre (tales como gB y gH) y las proteínas de tegumento.

30 *Papovavirus*: Los antígenos víricos se pueden obtener a partir de los Papovavirus, tales como los virus Papiloma y los virus Polioma. Los virus del Papiloma incluyen los serotipos del VHP 1, 2, 4, 5, 6, 8, 11, 13, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 41, 42, 47, 51, 57, 58, 63 y 65. Preferentemente, los antígenos del HPV se obtienen a partir de los serotipos 6, 11, 16 ó 18. Los antígenos del HPV se pueden seleccionar entre las proteínas de cápside (L1) y (L2) ó E1 a E7 ó las fusiones de las mismas. Los antígenos del HPV se formulan preferentemente en partículas de tipo virus (VLP). Los virus Polioma incluyen el virus BK y el virus JK. Los antígenos del virus Polioma se pueden seleccionar entre VP1, VP2 ó VP3.

35 Se proporcionan adicionalmente los antígenos, las composiciones, los procedimientos, y los microbios que se han incluido en Vaccines, 4ª Edición (Plotkin y Orenstein ed. 2004); Medical Microbiology 4ª Edición (Murray y col. ed. 2002); Virology, 3ª Edición (W.K. Joklik ed. 1988); Fundamental Virology, 2ª Edición (B.N. Fields y D.M. Knipe, eds. 1991), que se contemplan junto con las composiciones de la presente invención.

#### C. Antígenos Fúngicos

40 Los antígenos fúngicos para su uso en la presente invención se pueden obtener a partir de uno o más de los hongos que se han expuesto a continuación.

45 Los antígenos fúngicos se pueden obtener a partir de Dermatophytes, que incluyen: *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum audouini*, *Microsporum canis*, *Microsporum distortum*, *Microsporum equinum*, *Microsporum gypsum*, *Microsporum nanum*, *Trichophyton concentricum*, *Trichophyton equinum*, *Trichophyton gallinae*, *Trichophyton gypseum*, *Trichophyton megnini*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton quinckeanum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton schoenleini*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum*, *T. verrucosum* var. album, var. discoides, var. ochraceum, *Trichophyton violaceum* y/o *Trichophyton faviforme*.

50 Los patógenos fúngicos se pueden obtener a partir de *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus sydowi*, *Aspergillus flavatus*, *Aspergillus glaucus*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Candida albicans*, *Candida enolase*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida stellatoidea*, *Candida kusei*, *Candida parakwsei*, *Candida hisitaniae*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida guilliermondi*, *Cladosporium carrionii*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum clavatum*, *Histoplasma capsulatum*, *Klebsiella pneumoniae*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Pneumocystis carinii*, *Pythium insidiosum*, *Pityrosporum ovale*, *Sacharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces pombe*, *Scedosporium apiosperum*, *Sporothrix schenckii*, *Trichosporon beigeli*, *Toxoplasma gondii*, *Penicillium marneffe*, *Malassezia* spp., *Fonsecaea* spp., *Wangiella* spp., *Sporothrix* spp.,

Basidiobolus spp., Conidiobolus spp., Rhizopus spp, Mucor spp, Absidia spp, Mortierella spp, Cunninghamella spp, Saksenaia spp., Alternaria spp, Curvularia spp, Helminthosporium spp, Fusarium spp, Aspergillus spp, Penicillium spp, Monolinia spp, Rhizoctonia spp, Paecilomyces spp, Pithomyces spp y Cladosporium spp.

5 Los procedimientos para la producción de los antígenos fúngicos son bien conocidos en la técnica (véase la Patente de los Estados Unidos de América N° 6.333.164). En un procedimiento preferido, una fracción solubilizada extraída y separada de una fracción insoluble que se puede obtener a partir de células fúngicas en las que básicamente se ha eliminado la pared celular o al menos se ha eliminado parcialmente, se caracteriza porque el procedimiento comprende las etapas de: obtención de las células fúngicas vivas; obtención de las células fúngicas en las que básicamente se ha eliminado la pared celular o al menos se ha eliminado parcialmente; explosión de las células  
10 fúngicas en las que básicamente se ha eliminado la pared celular o al menos se ha eliminado parcialmente; obtención de una fracción insoluble; y extracción y separación de una fracción solubilizada de la fracción insoluble.

#### D. Antígenos ETS

Las composiciones de la presente invención pueden incluir uno o más antígenos obtenidos a partir de una enfermedad de transmisión sexual (ETS). Tales antígenos pueden proporcionar profilácticos o terapia para las ETS  
15 tales como clamidia, herpes genital, hepatitis (tal como VHC), verrugas genitales, gonorrea, sífilis y/o chancro (Véase el documento WO00/15255). Los antígenos se pueden obtener a partir de una o más ETS víricas o bacterianas. Los antígenos ETS víricos para su uso en la presente invención se pueden obtener a partir de, por ejemplo, VIH, virus del herpes simplex (VHS-1 y VHS-2), virus del papiloma humano (VPH) y hepatitis (VHC). Los antígenos ETS bacterianos para su uso la presente invención se pueden obtener a partir de, por ejemplo, *Neisseria gonorrhoeae*,  
20 *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, *E. coli*, y *Streptococcus agalactiae*. Los ejemplos de los antígenos específicos que se obtienen a partir de estos patógenos se describen a continuación.

#### E. Antígenos Respiratorios

Las composiciones de la presente invención pueden incluir uno o más antígenos que se obtienen a partir de un patógeno que produce una enfermedad respiratoria. Por ejemplo, los antígenos respiratorios se pueden obtener a  
25 partir de un virus respiratorio, tal como los Ortomixovirus (gripe), Pneumovirus (RSV), Paramixovirus (PIV), Morbillivirus (sarampión), Togavirus (Rubeóla), VZV, y Coronavirus (SARS los antígenos respiratorios se pueden obtener a partir de una bacteria que produce una enfermedad respiratoria, tal como *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bordetella pertussis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bacillus anthracis* y *Moraxella catarrhalis*. Los ejemplos de los antígenos específicos que se obtienen a  
30 partir de estos patógenos se han descrito anteriormente.

#### F. Antígenos para Vacuna Pediátrica

Las composiciones de la presente invención pueden incluir uno o más antígenos adecuados para su uso en los sujetos pediátricos. Los sujetos pediátricos son típicamente menores de aproximadamente 3 años de edad o  
35 menores de aproximadamente 2 años de edad o menores de aproximadamente 1 año de edad. Los antígenos pediátricos se pueden administrar varias veces durante el curso de 6 meses, 1, 2 ó 3 años. Los antígenos pediátricos se pueden obtener a partir de un virus que puede tener como objetivo las poblaciones pediátricas y/o un virus al que son susceptibles de infección las poblaciones pediátricas. Los antígenos víricos pediátricos incluyen los antígenos que se obtienen a partir de uno o más de Ortomixovirus (gripe), Pneumovirus (RSV), Paramixovirus (PIV y Paperas), Morbillivirus (sarampión), Togavirus (rubéola), Enterovirus (polio), VHB, Coronavirus (SARS) y el virus Varicella-zóster (VZV), virus Epstein Barr (VEB). Los antígenos bacterianos pediátricos incluyen los antígenos que  
40 se obtienen a partir de uno o más de *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitides*, *Streptococcus pyogenes* (del Grupo A Estreptococos), *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium tetani* (tétano), *Corynebacterium diphtheriae* (difteria), *Haemophilus influenzae B* (Hib), *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus agalactiae* (Estreptococos del Grupo B) y *E. coli*. Los ejemplos de los antígenos específicos que se  
45 obtienen a partir de estos patógenos se han descrito anteriormente.

#### G. Antígenos adecuados para su uso en los Individuos Ancianos o Inmunocomprometidos

Las composiciones de la presente invención pueden incluir uno o más antígenos adecuados para su uso en los individuos ancianos o inmunocomprometidos. Tales individuos pueden necesitar una vacunación de manera más  
50 frecuente, con mayores dosis o con formulaciones con adyuvantes para mejorar su respuesta inmune a los antígenos identificados. Los antígenos que pueden ser objeto de uso en los individuos Ancianos o Inmunocomprometidos incluyen los antígenos que se obtienen a partir de uno más de los siguientes agentes patógenos: *Neisseria meningitides*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus del Grupo A*), *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Clostridium tetani* (*Tétano*), *Corynebacterium diphtheriae* (*Difteria*), *Haemophilus influenzae B* (*Hib*), *Pseudomonas aeruginosa*,  
55 *Legionella pneumophila*, *Streptococcus agalactiae* (*Estreptococos del Grupo B*), *Enterococcus faecalis*, *Helicobacter pylori*, *Clamidia pneumoniae*, Ortomixovirus (gripe), Pneumovirus (RSV), Paramixovirus (PIV y Paperas), Morbillivirus (sarampión), Togavirus (Rubéola), Enterovirus (polio), VHB, Coronavirus (SARS), virus Varicella-zóster (VZV), virus Epstein Barr (EBV), Citomegalovirus (CMV). Los ejemplos de los antígenos específicos que se derivan

de estos patógenos se han descrito anteriormente.

#### H. Antígenos adecuados para su uso en las Vacunas para los Adolescentes

Las composiciones de la presente invención pueden incluir uno o más antígenos adecuados para su uso en los sujetos adolescentes. Los adolescentes pueden tener la necesidad de un aumento de un antígeno pediátrico que se ha administrado anteriormente. Los antígenos pediátricos que pueden ser adecuados para su uso en los adolescentes se han descrito anteriormente. Además, los adolescentes pueden ser considerados como un objetivo para recibir los antígenos que se obtienen a partir de un agente patógeno ETS con el fin de garantizar una inmunidad protectora o terapéutica antes del comienzo de la actividad sexual. Los antígenos ETS que pueden ser adecuados para su uso en los adolescentes se han descrito anteriormente.

#### 10 I. Antígenos Tumorales

Una realización de la presente invención supone un antígeno tumoral o un antígeno cancerígeno junto con las composiciones de la presente invención. Los antígenos tumorales pueden ser, por ejemplo, los antígenos tumorales que contienen péptidos, tales como un antígeno tumoral polipéptido o un antígeno tumoral de glicoproteína. Un antígeno tumoral también puede ser, por ejemplo, un antígeno tumoral que contiene un sacárido, tal como un antígeno tumoral glicolipídico o un antígeno tumoral de gangliosida. El antígeno tumoral puede ser adicionalmente, por ejemplo, un antígeno tumoral que contiene polinucleótidos que expresa un antígeno tumoral que contiene polipéptidos, por ejemplo, un constructor del vector de ARN o un constructor del vector de ADN, tal como un ADN plásmido.

Los antígenos tumorales apropiados para la práctica de la presente invención incluyen una gran diversidad de moléculas, tales como (a) los antígenos tumorales que contienen polipéptidos, incluyendo los polipéptidos (cuya longitud puede oscilar, por ejemplo, de 8-20 aminoácidos, aunque también son comunes las longitudes fuera de este intervalo), lipopolipéptidos y glicoproteínas, (b) antígenos tumorales que contienen sacáridos, incluyendo los polisacáridos, mucinas, gangliosidas, glicolípidos y glicoproteínas y (c) polinucleótidos que expresan los polipéptidos antigénicos.

Los antígenos tumorales pueden ser, por ejemplo, (a) moléculas de longitud completa asociadas con las células cancerígenas, (b) homólogos y formas modificadas de los mismos, que incluyen las moléculas con porciones eliminadas, añadidas y/o sustituidas y (c) los fragmentos de las mismas. Los antígenos tumorales se pueden proporcionar en una forma recombinante. Los antígenos tumorales incluyen, por ejemplo, los antígenos restringidos de clase I reconocidos por los linfocitos CD8+ o los antígenos restringidos de clase II reconocidos por los linfocitos CD4+.

Se conocen numerosos antígenos tumorales en la técnica, que incluyen: (a) los antígenos del cáncer de testículos NY-ESO-1, SSSX2, SCP1 así como los polipéptidos de la familia RAGE, BAGE, GAGE y MAGE, por ejemplo, GAGE-1, GAGE-2, MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6 y MAGE-12 (que se pueden usar, por ejemplo, para dirigirse a los tumores melanoma, pulmón, cabeza y cuello, NSCLC, pecho, gastrointestinal y vejiga), (b) antígenos mutados, por ejemplo, p53 (asociado con diversos tumores sólidos, por ejemplo, cáncer colorrectal, pulmón, cabeza y cuello), p21/Ras (asociado, por ejemplo, con el melanoma, el cáncer pancreático y el cáncer colorrectal), CDK4 (asociado, por ejemplo, con el melanoma), MUM1 (asociado, por ejemplo, con el melanoma), caspasa-8 (asociado, por ejemplo, con el cáncer de cabeza y de cuello), CIA 0205 (asociado, por ejemplo, con el cáncer de vejiga), HLA-A2-R1701, beta catenina (asociada, por ejemplo, con el melanoma), TCR (asociado, por ejemplo, con el linfoma no Hodgkins de linfocitos T), BCR-abl (asociado, por ejemplo, con la leucemia mielogénica crónica), triosefosfato isomerasa, KIA 0205, CDC-27 y LDLR-FUT, (c) antígenos sobre expresados, por ejemplo, Galectina 4 (asociada, por ejemplo, con el cáncer colorrectal), Galectina 9 (asociada, por ejemplo, con la enfermedad de Hodgkin), proteinasa 3 (asociada, por ejemplo, con la leucemia mielogénica crónica), WT 1 (asociado, por ejemplo, con diversas leucemias), anhidrasa carbónica (asociada, por ejemplo, con el cáncer renal), aldolasa A (asociada, por ejemplo, con el cáncer de pulmón), PRAME ((asociado, por ejemplo, con el melanoma), HER-2/neu ((asociado, por ejemplo, con el cáncer de pecho, colon, pulmón y ovárico), alfa-fetoproteína ((asociada, por ejemplo, con el hepatoma), KSA ((asociado, por ejemplo, con el cáncer colorrectal), gastrina ((asociada, por ejemplo, con el cáncer pancreático y gástrico), proteína catalítica telomerasa, MUC-1 ((asociada, por ejemplo, con el cáncer de pecho y ovárico), G-250 ((asociado, por ejemplo, con el carcinoma de células renales), p53 ((asociado, por ejemplo, con el cáncer de pecho y de colon) y antígeno carcinoembrionario ((asociado, por ejemplo, con el cáncer de pecho, cáncer de pulmón y los cánceres del tracto gastrointestinal tales como el cáncer colorrectal), (d) antígenos compartidos, por ejemplo, los antígenos de diferenciación del melanoma-melanocito tales como MART-1/Melan A, gp100, MC1R, receptor de la hormona de la estimulación de los melanocitos tirosinasa, proteína 1/TRP1 relacionada con la tirosinasa y proteína 2/TRP2 relacionada con la tirosinasa (asociada, por ejemplo, con el melanoma), (e) antígenos asociados con la próstata tales como PAP, PSA, PSMA, PSH-P1, PSM-P1, PSM-P2, asociados por ejemplo, con el cáncer de próstata, (f) idiotipos de la inmunoglobulina (asociados con el mieloma y con los linfomas de los linfocitos B, por ejemplo) y (g) otros antígenos tumorales, tales como los antígenos que contienen polipéptidos y sacáridos que incluyen (i) las glicoproteínas tales como sialil Tn y sialil Le<sup>x</sup> (asociadas, por ejemplo, con el cáncer de pecho y colorrectal) así como diversas mucinas; las glipoproteínas se pueden acoplar a una proteína vehículo (por ejemplo, MUC-1 se puede acoplar a KLH); (ii) lipopolipéptidos (por ejemplo, MUC-1 unido



a un resto lipídico); (iii) polisacáridos (por ejemplo, el hexasacárido sintético Globo H) que se puede acoplar a las proteínas vehículo (por ejemplo, a KLH), (iv) gangliósidos tales como GM2, GM12, GD2, GD3 (asociados, por ejemplo, con el cáncer de pecho, cáncer de pulmón, melanoma), que también se pueden acoplar a las proteínas vehículo (por ejemplo, KLH). Los antígenos tumorales adicionales que se conocen en la técnica incluyen p15, Hom/Mel-40, H-Ras, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, antígenos del virus Epstein Barr, EBNA, antígenos del virus del papiloma humano (VPH), que incluyen E6 y E7, antígenos del virus de la hepatitis B y C, antígenos del virus limfotrópico de linfocitos T humanos, TSP-180, p 185erbB2, p 180erbB-3, c-met, mn-23H1, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17,1, NuMa, K-ras, p16, TAGE, PSCA, CT7, 43-9F, 5T4, 791 Tgp72, beta-HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3 (CA 27,29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68\KP1, CO-029, FGF-5, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90 (proteína de enlace Mac-2/proteína asociada a la ciclofilina C), TAAL6, TAG72, TLP, TPS y similares. Éstos así como otros componentes celulares se han descrito por ejemplo en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América N° 20020007173 y las referencias que se han citado en ese documento.

Los antígenos que contienen los polinucleótidos de acuerdo con la presente invención típicamente comprenden los polinucleótidos que codifican los antígenos de los polipéptidos del cáncer tales como los que se han enumerado anteriormente. Los antígenos que contienen los polinucleótidos incluyen los constructores del vector de ADN o ARN, tales como los vectores plásmidos (por ejemplo; pCMV), que son capaces de expresar los antígenos de los polipéptidos del cáncer *in vivo*.

Los antígenos tumorales se pueden obtener, por ejemplo, a partir de los componentes celulares mutados o alterados. Después de la alteración, los componentes celulares ya no realizan sus funciones reguladoras y por lo tanto la célula puede experimentar un crecimiento descontrolado. Los ejemplos representativos de los componentes celulares alterados incluyen ras, p53, Rb, proteína alterada codificada por el gen del tumor de Wilms, ubiquitina, mucina, proteínas codificadas por los genes DCC, APC y MCC, así como los receptores o las estructuras de tipo receptor tales como neu, receptor de la hormona tiroidea, receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), receptor de la insulina, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el receptor del factor de estimulación de la colonia (CSF). Éstos así como otros componentes celulares se han descrito por ejemplo en la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.693.522 y en las referencias que se han citado en ese documento.

Además, los antígenos bacterianos y víricos, se pueden usar junto con las composiciones de la presente invención para el tratamiento del cáncer. En particular, las proteínas vehículo, tales como CRM<sub>197</sub>, el toxoide del tétano o el antígeno *Salmonella typhimurium* se pueden usar junto con/conjugados con los compuestos de la presente invención para el tratamiento del cáncer. Las terapias de combinación de los antígenos del cáncer mostrarán una eficacia aumentada y una biodisponibilidad en comparación con las terapias existentes.

La información adicional sobre el cáncer o sobre los antígenos tumorales se puede encontrar, por ejemplo, en Moingeon P, "Cancer vaccines," Vaccine, 2001, 19: 1305-1326; Rosenberg SA, "Progress in human tumor immunology and immunotherapy," Nature, 2001, 411: 380-384; Dermine, S. y col., "Cancer Vaccines and Immunotherapy," British Medical Bulletin, 2002, 62, 149-162; Espinoza-Delgado I., "Cancer Vaccines," The Oncologist, 2002, 7 (suppl 3): 20-33; Davis, I.D. y col., "Rational approaches to human cancer immunotherapy," Journal of Leukocyte Biology, 2003, 23: 3-29; Van den Eynde B, y col., "New tumor antigens recognized by T cells," Curr. Opin. Immunol., 1995, 7: 674-81; Rosenberg SA, "Cancer vaccines based on the identification of genes encoding cancer regression antigens, Immunol. Today, 1997, 18: 175-82; Offringa R y col., "Design and evaluation of antigen-specific vaccination strategies against cancer," Current Opin. Immunol., 2000, 2: 576-582; Rosenberg SA, "A new era for cancer immunotherapy based on the genes that encode cancer antigens," Immunity, 1999, 10: 281-7; Sahin U y col., "Serological identification of human tumor antigens," Curr. Opin. Immunol., 1997, 9: 709-16; Old LJ y col., "New paths in human cancer serology," J. Exp. Med., 1998, 187: 1163-7; Chaux P, y col., "Identification of MAGE-3 epitopes presented by HLA-DR molecules to CD4(+) T lymphocytes," J. Exp. Med., 1999, 189: 767-78; Gold P, y col., "Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system," J. Exp. Med., 1965, 122: 467-8; Livingston PO, y col., Carbohidrato vaccines that induce antibodies against cancer: Rationale," Cancer Immunol. Immunother., 1997, 45:1-6; Livingston PO, y col., Carbohydrate vaccines that induce antibodies against cancer: Previous experience and future plans," Cancer Immunol. Immunother., 1997, 45: 10-9; Taylor-Papadimitriou J, "Biology, biochemistry and immunology of carcinoma-associated mucins," Immunol. Today, 1997, 18: 105-7; Zhao X-J y col., "GD2 oligosaccharide: target for cytotoxic T lymphocytes," J. Exp. Med., 1995, 182: 67-74; Theobald M, y col., "Targeting p53 as a general tumor antigen," Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92: 11993-7; Gaudemack G, "T cell responses against mutant ras: a basis for novel cancer vaccines," Immunotechnology, 1996, 2: 3-9; documento WO 91/02062; Patente de los Estados Unidos de América N° 6.015.567; documento WO 01/08636; documento WO 96/30514; Patente de los Estados Unidos de América N° 5.846.538; y Patente de los Estados Unidos de América N° 5.869.445.

### Formulaciones de Antígenos

En otros aspectos de la presente invención, se proporcionan los procedimientos para la producción de las micropartículas que tienen antígenos adsorbidos. Los procedimientos comprenden: (a) proporcionar una emulsión mediante la dispersión de una mezcla que comprende (i) agua, (ii) un detergente, (iii) un disolvente orgánico y (iv) un

polímero biodegradable que se selecciona del grupo que consiste en un poli( $\alpha$ -hidroxiácido), un ácido polihidroxibutírico, una policaprolactona, un poliortoéster, un polianhídrido y un policianoacrilato. El primero típicamente está presente en la mezcla en una concentración de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 30% en relación con el disolvente orgánico, mientras que el detergente típicamente está presente en la mezcla en una relación peso a peso de detergente a polímero de aproximadamente 0,00001:1 a aproximadamente 0,1:1 (más típicamente de aproximadamente 0,0001:1 a aproximadamente 0,1:1, de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 0,1:1 ó de aproximadamente 0,005:1 a aproximadamente 0,1:1); (b) eliminación del disolvente orgánico de la emulsión; y (c) adsorción de un antígeno en la superficie de las micropartículas. En determinadas realizaciones, el polímero biodegradable está presente en una concentración de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 10% en relación con el disolvente orgánico.

Las micropartículas para su uso en el presente documento se formarán a partir de los materiales que se pueden esterilizar, no tóxicos y biodegradables. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, poli( $\alpha$ -hidroxiácido), ácido polihidroxibutírico, policaprolactona, poliortoéster, polianhídrido, PACA y policianoacrilato. Preferentemente, las micropartículas para su uso con la presente invención se obtienen a partir de un poli( $\alpha$ -hidroxiácido), en particular, de una poli(lactida) ("PLA") o de un copolímero de la D,L-lactida y un glicólido o ácido glicólico, tal como un poli(D,L-lactida-co-glicólido) ("PLG" o "PLGA") o un copolímero de D,L-lactida y caprolactona. Las micropartículas se pueden obtener a partir de cualquiera de los diversos materiales de partida poliméricos que tienen una variedad de pesos moleculares y, en el caso de los copolímeros tales como PLG, una variedad de relaciones lactidas:glicólidos, cuya selección será en gran medida una cuestión de elección, dependiendo en parte de la macromolécula coadministrada. Estos parámetros se analizan con más profundidad a continuación.

Los antígenos adicionales también pueden incluir una preparación de vesícula de membrana externa (OMV).

Los procedimientos de formulación adicionales y los antígenos (especialmente los antígenos tumorales) se proporcionan en la Patente de los Estados Unidos de América con Número de Serie 09/581.772.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos que se han descrito en el presente documento pueden incluir aditivos tales como excipientes. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los agentes de procesamiento y los modificadores de la liberación del fármaco y los potenciadores, tales como, por ejemplo, fosfato cálcico, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, trisacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras con bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico y similares, así como las combinaciones de cualesquiera dos o más de éstos. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., New Jersey (1991), que por la presente se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad y para todos los propósitos como se ha establecido completamente en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos de la presente invención pueden estar en cualquier forma adecuada para el procedimiento de administración intencionado que incluye, por ejemplo, como una disolución, una suspensión o una emulsión. Se usan típicamente, en la preparación de las disoluciones, suspensiones y emulsiones, los vehículos líquidos. Los vehículos líquidos que se han contemplado para su uso en la práctica de la presente invención incluyen, por ejemplo, agua, suero salino, disolvente o disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, aceites o grasas farmacéuticamente aceptables y similares, así como las mezclas de dos o más de éstos. El vehículo líquido pueden incluir otros aditivos adecuados farmacéuticamente aceptables tales como solubilizantes, emulgentes, nutrientes, tampones, conservantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, reguladores de la viscosidad, estabilizantes y similares. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes monohídricos, tales como etanol y alcoholes polihídricos, tales como los glicoles. Los aceites adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite de semilla de soja, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón y similares. Para la administración por vía parenteral, el vehículo puede ser un éster oleoso tal como oleato de etilo, miristato de isopropilo y similares. Las composiciones de la presente invención también pueden estar en forma de micropartículas, microcápsulas y similares así como las combinaciones de cualesquiera dos o más de éstas.

Los compuestos y las combinaciones de la presente invención también se pueden administrar en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas generalmente se obtienen a partir de los fosfolípidos o de otras sustancias lípidas. Los lípidos están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido fisiológicamente aceptable no tóxico y que se pueda metabolizar capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden incluir, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos incluyen los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticas. Los procedimientos para la formación de los liposomas se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, New York, N.W., p. 33 y siguientes (1976).

Los sistemas de reparto de liberación controlada se pueden usar, tal como un sistema de matriz de difusión controlada o un sistema que se pueda erosionar, como se ha descrito por ejemplo en: Lee, "Diffusion-Controlled Matrix Systems", págs. 155-198 y en Ron y Langer, "Erodible Systems", págs. 199-224, en "Treatise on Controlled

Drug Delivery", A. Kydonieus Ed., Marcel Dekker, Inc., New York 1992. La matriz puede ser, por ejemplo, un material biodegradable que se pueda degradar de manera espontánea *in situ e in vivo*, por ejemplo, por hidrólisis o por escisión enzimática, por ejemplo, mediante las proteasas. El sistema de reparto puede ser, por ejemplo, un polímero o un copolímero de origen natural o sintético, por ejemplo en forma de un hidrogel. Los polímeros ejemplares con

5 enlaces que se pueden escindir incluyen poliésteres, poliortoésteres, polianhídridos, polisacáridos, poli(fosfoésteres), poliamidas, poliuretanos, poli(imidocarbonatos) y poli(fosfazenos).

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía enteral, oral, parenteral, sublingual, intradérmica, por inhalación mediante nebulización iónica, rectal o tópica en formulaciones con unidades de dosificación que incluyen los vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables no tóxicos, adyuvantes y los

10 vehículos como se desee. Por ejemplo, los modos adecuados de administración incluyen oral, subcutánea, transdérmica, transmucosal, iontoforética, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, subdérmica, rectal y similares. La administración por vía tópica también puede incluir el uso de la administración transdérmica tal como los parches transdérmicos o los dispositivos para la ionoforesis. El término parenteral como se ha usado en el presente documento incluye las inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intrasternales o las

15 técnicas de infusión.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones inyectables acuosas u oleaginosas estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes adecuados y los agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o una suspensión inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una disolución en

20 1,3-propanodiol. Entre los vehículos y los disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la disolución de Ringer y la disolución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites estériles, fijos se emplean de manera convencional en un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite blando fijo que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido úrico encuentran uso en la preparación de sustancias inyectables.

Los supositorios para la administración por vía rectal del fármaco se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado como la manteca de cacao y los polietilenglicoles que son sólidos a las

25 temperaturas ordinarias pero líquidos a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

Las formas sólidas de dosificación para su administración por vía oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas sólidas de dosificación, el principio activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden

30 incluir, como sucede en la práctica habitual, sustancias adicionales distintas a los diluyentes inertes, por ejemplo, los agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación también pueden incluir agentes de tamponamiento. Los comprimidos y las píldoras se pueden preparar adicionalmente con agentes de recubrimiento entéricos.

Las formas de dosificación líquida para su administración por vía oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen los diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como el agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes tales

40 como los agentes humectantes, emulgentes y agentes de suspensión, ciclodextrinas y agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Las cantidades eficaces de los compuestos de la presente invención incluyen generalmente cualquier cantidad suficiente para tratar de manera detectable los trastornos que se han descrito en el presente documento.

El tratamiento de éxito de un sujeto de acuerdo con la presente invención puede dar como resultado una reducción o un alivio de los síntomas en un sujeto afectado con un trastorno médico o biológico. Por ejemplo, el tratamiento

45 puede detener la progresión adicional del trastorno o puede prevenir o retrasar el desarrollo del trastorno.

La cantidad del principio activo que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación única variarán dependiendo del huésped tratado y del modo de administración en particular. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de la dosis específica para cualquier paciente en particular dependerá de una

50 variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud en general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de eliminación, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad en particular que se somete a la terapia. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada se puede determinar rápidamente mediante la experimentación de rutina y está dentro de la habilidad y del juicio del médico habitual.

### **Referencias de los Antígenos**

55 Las siguientes referencias incluyen los antígenos útiles junto con las composiciones de la presente invención:

Las referencias de los antígenos se enumeran a continuación:

1. Solicitud de patente Internacional WO 99/24578
2. Solicitud de patente Internacional WO 99/36544.
3. Solicitud de patente Internacional WO 99/57280.
- 5 4. Solicitud de patente Internacional WO 00/22430.
5. Tettelin y col. (2000) *Science* 287: 1809-1815.
6. Solicitud de patente Internacional WO 96/29412.
7. Pizza y col. (2000) *Science* 287: 1816-1820.
8. Documento PCT WO 01/52885.
9. Bjune y col. (1991) *Lancet* 338(8775).
- 10 10. Fuskasawa y col. (1999) *Vaccine* 17: 2951-2958.
11. Rosenqist y col. (1998) *Dev. Biol. Strand* 92: 323-333.
12. Constantino y col. (1992) *Vaccine* 10: 691-698.
13. Constantino y col. (1999) *Vaccine* 17: 1251-1263.
- 15 14. Watson (2000) *Pediatr Infect Dis J* 19: 331-332.
15. Rubin (2000) *Pediatr Clin North Am* 47: 269-285, v.
16. Jedrzejewski (2001) *Microbiol Mol Biol Rev* 65: 187-207.
17. Solicitud de patente Internacional presentada el 3 de Julio de 2001 reivindicando la prioridad del documento GB-0016363,4; del documento WO 02/02606; del documento PCT IB/01/00166.
18. Kalman y col. (1999) *Nature Genetics* 21: 385-389.
- 20 19. Read y col. (2000) *Nucleic Acids Res* 28: 1397-406.
20. Shirai y col. (2000) *J. Infect. Dis* 181(Suppl 3): S524-S527.
21. Solicitud de patente Internacional WO 99/27105.
22. Solicitud de patente Internacional WO 00/27994.
- 23 Solicitud de patente Internacional WO 00/37494.
- 25 24. Solicitud de patente Internacional WO 99/28475.
25. Bell (2000) *Pediatr Infect Dis J* 19:1187-1188.
26. Iwarson (1995) *APMIS* 103:321-326.
27. Gerlich y col. (1990) *Vaccine* 8 Suppl: S63-68 & 79-80.
- 30 28. Hsu y col. (1999) *Clin Liver Dis* 3:901-915.
29. Gastofsson y col. (1996) *N. Engl. J. Med.* 334-: 349-355.
30. Rappuoli y col. (1991) *TIBTECH* 9: 232-238.
31. Vaccines (1988) eds. Plotkin & Mortimer. ISBN 0-7216-1946-0.
32. Del Giudice y col. (1998) *Molecular Aspects of Medicine* 19: 1-70.
- 35 33. Solicitud de patente Internacional WO 93/018150.
34. Solicitud de patente Internacional WO 99/53310.
35. Solicitud de patente Internacional WO 98/04702.
36. Ross y col. (2001) *Vaccine* 19: 135-142.
37. Sutter y col. (2000) *Pediatr Clin North Am* 47: 287-308.
38. Zimmerman & Spann (1999) *Am Fan Physician* 59: 113-118, 125-126.
- 40 39. Dreensen (1997) *Vaccine* 15 Suppl S2-6.
40. *MMWR Morb Mortal Wkly rep* 1998 Jan 16: 47(1): 12, 9.
41. McMichael (2000) *Vaccine* 19 Suppl 1: S101-107.
42. Schuchat (1999) *Lancet* 353(9146): 51-6.
43. Solicitudes de patente del Reino Unido N° 0026333,5, N° 0028727,6 & N° 0105640,7.
- 45 44. Dale (1999) *Infect Disclin North Am* 13: 227-43, viii.
45. Ferretti y col. (2001) *PNAS USA* 98: 4658-4663.
46. Kuroda y col. (2001) *Lancet* 357(9264): 1225-1240; véanse también las páginas de 1218-1219.
47. Ramsay y col. (2001) *Lancet* 357(9251): 195-196.
48. Lindberg (1999) *Vacuna* 17 Suppl 2: S28-36.
- 50 49. BATTERY & MOXON (2000) *J R Coil Physicians Long* 34: 163-168.
50. AHMAD & CHAPNICK (1999) *Infect Dis Clin North Am* 13: 113-133, vii.
51. Goldblatt (1998) *J. Med. Microbiol.* 47: 663-667.
52. Patente Europea N° 0477508.
53. Patente de los Estados Unidos de América N° 5.306.492.
- 55 54. Solicitud de patente Internacional WO 98/42721.
55. Vacunas Conjugadas (eds. Cruse y col.) ISBN 3805549326, particularmente el volumen 10: 48-114.
56. Hermanson (1996) *Bioconjugate Techniques* ISBN: 012323368 & 012342335X.
57. Solicitud de patente Europea N° 0372501.
58. Solicitud de patente Europea N° 0378881.
- 60 59. Solicitud de patente Europea N° 0427347.
60. Solicitud de patente Internacional WO 93/17712.
61. Solicitud de patente Internacional WO 98/58668.
62. Solicitud de patente Europea N° 0471177.
63. Solicitud de patente Internacional WO 00/56360.
- 65 64. Solicitud de patente Internacional WO 00/67161.

**Definiciones**

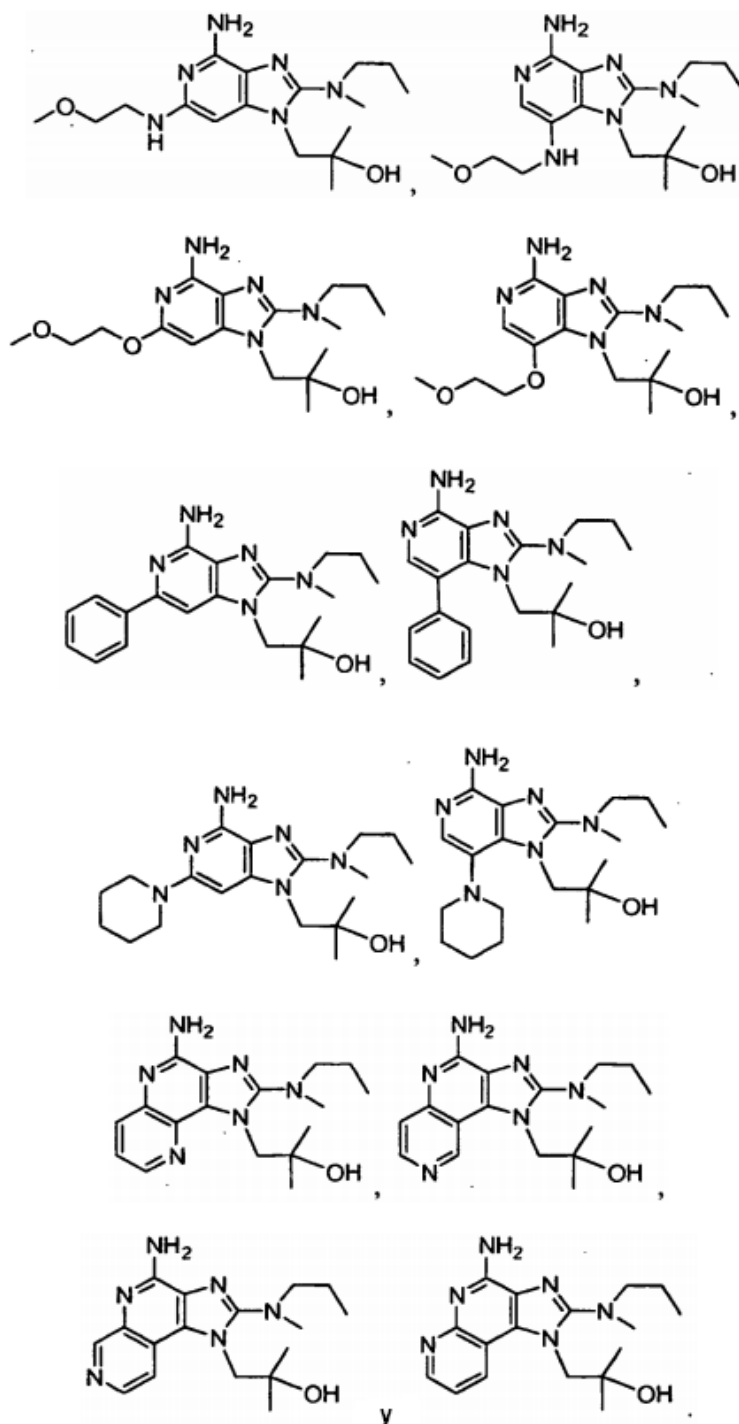
Como se ha usado anteriormente y en otros lugares en el presente documento, los siguientes términos y las abreviaturas tienen los significados que se han definido a continuación:

5	AcH	Ácido Acético
	ATP	Adenosín trifosfato
	BCG	Micobacteria bovis bacilo de Calmette-Guerin
	Bn	Bencilo
	BSA	Albúmina de Suero de Bovino
	DCM	Diclorometano
10	DIEA	N,N-diisopropil-etilamina
	EDC	Hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)3-etilcarbodiimida
	FHA	Hemaglutinina filamentosa
	GCMS	Cromatografía de gases/Espectroscopía de Masas
	H. Pylori	Helicobacter Pylori
15	VHA	Virus de la Hepatitis A
	VHB	Virus de la Hepatitis B
	HBr	Bromuro de Hidrógeno
	VHC	Virus de la Hepatitis C
	VHI	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
20	HPLC	Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento
	VHS	Virus del Herpes Simplex
	Valor $CI_{50}$	Concentración de un inhibidor que produce una reducción del 50% en a medido activity.
	IFN	Interferón
	IL	Interleuquina
25	IMS	Separación Inmunomagnética
	VPI	Virus de la polio inactivado
	LCMS	Cromatografía Líquida/Espectroscopia de Masa
	LPS	Polisacáridos lípido
	MAB o mAb	Anticuerpo Monoclonal
30	Men A	Neisseria Meningitidis Tipo A
	Men C	Neisseria Meningitidis Tipo C
	Men B	Neisseria Meningitidis Tipo B
	Men W	Neisseria Meningitidis Tipo W
	Men Y	Neisseria Meningitidis Tipo Y
35	MeOH	Metanol
	PM	Peso Molecular
	NANB	Hepatitis no-A, no-B
	RMN	Resonancia magnética nuclear
	OMV	Vesícula de membrana externa
40	PBMC	Células mononucleares sanguíneas periféricas
	PT	Holotoxina Pertussis
	$T_a$	Temperatura ambiente (25 °C)
	SMIP	Potenciador Inmune de Molécula Pequeña
	tBOK	Terc-Butóxido Potásico
45	TEA	Trietilamina
	OTf	Triflato
	THF	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía en Capa Fina y/o Atención Cuidadosa y Meticulosa
	TMS	Trimetilsililo
50	TNF- $\alpha$	Factor alfa de necrosis tumoral

El término "SMIP" se refiere a un compuesto inmunopotenciador de molécula pequeña, que incluye los compuestos de molécula pequeña, generalmente con un PM inferior a aproximadamente 800 g/mol, capaces de la estimulación o de la modulación de una respuesta proinflamatoria en un paciente. En algunas realizaciones, los compuestos SMIP son capaces de estimular las células mononucleares sanguíneas periféricas humanas para producir citoquinas. Más particularmente, los compuestos SMIP incluyen las Imidazopiridinas y aquellos compuestos que se incluyen en la Fórmula (I) ó (II) que se han descrito en el presente documento o que se han incluido dentro de cualquier referencia que se ha citado en el presente documento.

El término "SMIS" se refiere a un compuesto inmunosupresor de molécula pequeña, que incluye los compuestos de molécula pequeña, generalmente con un PM inferior a aproximadamente 800 g/mol, capaces de la supresión o de la modulación de una respuesta inmune en un paciente. En algunas realizaciones, los compuestos SMIS son capaces de inhibir la capacidad de las células mononucleares sanguíneas periféricas humanas para producir citoquinas, quimioquinas y/o los factores de crecimiento. En otras realizaciones, los compuestos SMIS son capaces de inducir la producción de TGF-beta, suprimiendo de ese modo una respuesta inmune.

Con referencia a la "imidazopiridina" (como perteneciente a los compuestos de imidazopiridina y a las imidazopiridinas de la presente invención), indica los compuestos que tienen la estructura general de Fórmula (I) como se ha descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, los grupos  $R^4$  y  $R^5$  de la estructura general de Fórmula (I) se seleccionan independientemente entre H, arilo, heteroarilo,  $-NHR^8$  y  $-OR^9$ . En algunas realizaciones, los grupos  $R^4$  y  $R^5$  de la estructura general de Fórmula (I) junto con los dos átomos de carbono a los que se unen forman un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido [es decir, el anillo imidazopiridina de la Fórmula (I) se puede condensar adicionalmente con un anillo heteroarilo adicional, tal como en el compuesto de Fórmula (II) que se ha descrito en el presente documento]. Algunas imidazopiridinas preferidas y los derivados de las mismas incluyen los compuestos de Fórmulas:



10

El término "células cancerígenas refractarias" se refiere a las líneas celulares del cáncer que son resistentes a las terapias preexistentes o a los regímenes de tratamiento, que incluyen los programas de dosificación prescritos.

Los procedimientos de la presente invención son útiles en el tratamiento de las "enfermedades alérgicas", que se pueden lograr de la misma manera que los otros procedimientos inmunoterapéuticos que se han descrito en el presente documento.

- 5 Un "alérgeno" se refiere a una sustancia (antígeno) que puede inducir una respuesta alérgica o asmática en un sujeto susceptible. La lista de alérgenos es enorme y se pueden incluir los pólenes, los venenos de insectos, caspa animal, polvo, esporas fúngicas y fármacos (por ejemplo, la penicilina).

"Asma" se refiere a un trastorno del sistema respiratorio que se caracteriza por la inflamación, estrechamiento de las vías aéreas y reactividad aumentada de las vías aéreas a los agentes de inhalación. El asma se asocia frecuentemente, aunque no de manera exclusiva, con los síntomas atópicos o alérgicos.

- 10 El término "inhibidor de los leucotrienos" incluye cualquier agente o compuesto que inhibe, restringe, retrasa o de otra manera interactúa con la acción o con la actividad de los leucotrienos, tales como, pero no se limita a, los inhibidores de la 5-lipoxigenasa ("5-LO"), los antagonistas de la activación de la proteína 5-lipoxigenasa ("FLAP") y los antagonistas del leucotrieno D4 ("LTD4").

"Modulación" se refiere a la inducción o a la supresión.

- 15 "Estimulación inmune" o "potenciación inmune" de la "respuesta inmune" se refiere a la activación del sistema inmune, que incluye la activación humoral o celular, por ejemplo, la activación de la célula, tal como un linfocito citolítico (T ó NK) o una célula dendrítica del sistema inmune, por ejemplo, causando el aumento de la producción de citoquinas a partir de una célula dendrítica que conduce a una mejora general de las defensas del huésped.

- 20 "Modulación de una respuesta inmune" se refiere a la potenciación inmune o a la supresión inmune como se ha definido en el presente documento.

Una "composición inmunogénica" se refiere a una composición capaz de estimular una respuesta inmune. En algunas realizaciones, las "composiciones inmunogénicas" son composiciones capaces de estimular una respuesta inmune en un sujeto. En algunas realizaciones, la composición inmunogénica es capaz de modular la producción de citoquinas en un sujeto, efectuando de ese modo la potenciación inmune en aquel sujeto.

- 25 "Supresión inmune" o "inmunosupresión" se refiere a la desactivación del sistema inmune, por ejemplo, mediante la prevención o la disminución de la producción de citoquinas a partir de una célula dendrítica que conduce a una atenuación general de las defensas del huésped (respuesta inmune).

- 30 Una "cantidad eficaz inmunoestimulante" es una cantidad eficaz para la activación del sistema inmune, por ejemplo, causando un aumento de la producción de citoquinas a partir de una célula dendrítica que conduce a una potenciación general de las defensas del huésped (respuesta inmune).

- 35 "Potenciación de la respuesta inmune a un antígeno" mediante un compuesto se refiere a una potenciación de la respuesta inmune en comparación con la que se produce en ausencia del compuesto. Una composición que induce una respuesta inmune potenciada es una composición que generalmente comprende un antígeno y un compuesto potenciador del sistema inmune de molécula pequeña que induce una respuesta inmune mayor que la que produce una composición que comprende un antígeno y que no contiene uno o más compuestos potenciadores inmunes de molécula pequeña. En tales realizaciones, el compuesto actúa como un adyuvante, por ejemplo, para su uso en las composiciones para las vacunas y en los procedimientos.

- 40 Una "enfermedad asociada con la proliferación celular" incluye, pero no se limita a, neurofibromatosis, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, reestenosis, retinopatía diabética proliferativa (PDR), formación de cicatrices hipertróficas, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo al trasplante, angiogénesis y shock endotóxico.

- 45 El término "cantidad eficaz" es una cantidad necesaria o suficiente para producir un efecto biológico deseado. Por ejemplo, una cantidad eficaz de un compuesto para tratar un trastorno infeccioso puede ser una cantidad necesaria para causar una respuesta inmune específica a un antígeno tras la exposición a un agente infeccioso. La cantidad eficaz puede variar, dependiendo, por ejemplo, de la afección tratada, el peso del sujeto y la gravedad de la enfermedad. Alguien experto en la materia puede determinar rápidamente de manera empírica la cantidad eficaz sin una experimentación excesiva.

Como se ha usado en el presente documento "una cantidad eficaz para el tratamiento" se refiere a una cantidad suficiente para paliar, aminorar, estabilizar, revertir, ralentizar o retrasar la progresión de un estado de enfermedad.

- 50 Con referencia a la "administración metronómica" o a la "administración de manera metronómica" se refiere a unos regímenes de dosificación cada vez más frecuentes, en concentraciones inferiores de fármacos, en comparación con los regímenes de dosificación conocidos para una terapia existente. La administración metronómica varía de la dosificación típica de los fármacos citotóxicos, que involucra la administración episódica (menos frecuente) a las dosis máximas toleradas (MTD).

Un "sujeto" o un "paciente" significa la descripción de un animal humano o vertebrado que incluye un perro, gato, mascota de bolsillo, tití, caballo, vaca, cerdo, oveja, cara, elefante, jirafa, pollo, león, mono, búho, rata, ardilla, loris esbelto y ratón.

5 Una "mascota de bolsillo" se refiere a un grupo de animales vertebrados capaces de adaptarse en un bolsillo espacioso de un abrigo tales como, por ejemplo, hamsters, chinchillas, hurones, ratas, cobayas, jerbos, conejos y planeadores del azúcar (petaurus). Se proporciona una descripción adicional en Mackay, B., Pocket Pets, Animal Issues, 32 (1) 2001.

10 Como se ha usado en el presente documento, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a los ésteres que hidrolizan *in vivo* e incluyen a aquéllos que se descomponen rápidamente en el cuerpo humano para dejar al compuesto precursor o a una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los obtenidos a partir de los ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente los ácidos alcanóico, alquenoico, cicloalcanóico y alcanodioico, en los que cada resto alquilo o alquenoilo ventajosamente no tiene más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los ésteres particulares incluyen, pero no se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en forma de sales como en las "sales farmacéuticamente aceptables" obtenidas a partir de los ácidos inorgánicos u orgánicos. Estas sales incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreuro, hidrobromuros, yodhidrato, 2-hidroxiitanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, sulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato y undecanoato. También, los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden quaternizar con tales agentes como los haluros de alquilo inferior, tales como metilo, etilo, propilo y butilo, cloruro, bromuros e yoduros; sulfatos de dialquilo como los sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como los cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como los bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De ese modo se obtienen los productos solubles en agua o en aceite o dispersables.

30 El término "profármacos farmacéuticamente aceptables", como se ha usado en el presente documento, se refiere a aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que están dentro del alcance del juicio médico bien fundado, adecuados para su uso en el contacto con los tejidos de los humanos y de los animales inferiores sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, proporcional a una relación razonable beneficio/riesgo y eficaz para su uso intencionado, así como las formas zwitteriónicas, cuando es posible, de los compuestos de la presente invención. El término "profármaco" se refiere a los compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto precursor de la Fórmula mencionada anteriormente, por ejemplo por la hidrólisis en la sangre. Se proporciona una discusión detallada en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987. Se pueden usar, por ejemplo, los profármacos como se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos de América N° 6.284.772.

El símbolo  significa la indicación del punto de unión de un extremo.

40 En diversos lugares en la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos de la presente investigación se desvelan en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la presente invención incluya todas y cada una de las combinaciones individuales de los miembros de tales grupos o intervalos. Por ejemplo, el término "alquilo C<sub>1-6</sub>" está específicamente destinado a desvelar de manera individual metilo, etilo, alquilo C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>5</sub>, y alquilo C<sub>6</sub>.

45 Como se ha usado en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que es de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4 ó de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono. El término "alquilenilo" se refiere a un grupo de enlace alquilo divalente. La expresión "alquilo C<sub>1-6</sub>" tiene el mismo significado que alquilo, excepto en que se limita a los grupos alquilo con seis o menos de seis carbonos. La expresión alquilo C<sub>1-6</sub> también incluye los isómeros de cadena ramificada de los grupos alquilo de cadena lineal, que incluyen, pero no se limitan a, los siguientes que se proporcionan a modo de ejemplo: -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>) y otros.

55 Como se ha usado en el presente documento, "alquenoilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquenoilo incluyen etenilo, propenilo y similares. El término "alquenenilo" o "alquenenilo" se refiere a un grupo alquenoilo de enlace entre dos restos en una molécula. Los grupos alquenenilo, como todos los otros grupos, se pueden sustituir adicionalmente como se ha descrito en el



presente documento. La expresión "alqueniilo C<sub>2-6</sub>" tiene el mismo significado que alqueniilo, excepto en que se limita a los grupos alqueniilo de dos a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, vinilo, -CH=C(H)(CH<sub>3</sub>), -CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(H)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(H)(CH<sub>3</sub>), -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, butadieniilo, pentadieniilo, hexadieniilo y similares.

- 5 Como se ha usado en el presente documento, "alquinil" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo y similares. El término "alquinilenilo" se refiere a un grupo alquinilo de enlace. La expresión "alquinilo C<sub>2-6</sub>" tiene el mismo significado que alquinilo, excepto en que se limita a los grupos alquinilo de dos a seis átomos de carbonos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -C=C(H), -C=C(CH<sub>3</sub>), -C=C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(H)<sub>2</sub>C=C(H), -C(H)<sub>2</sub>C=C(CH<sub>3</sub>), -C(H)<sub>2</sub>C=C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH(CH<sub>3</sub>)C=C(H) y similares.

Como se ha usado en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno más grupos halógeno sustituyentes. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y similares.

- 15 Como se ha usado en el presente documento, "arilo" se refiere a los hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados) tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceniilo, fenantrenilo y similares. Los átomos que forman los anillos de los grupos arilo son átomos de carbono y no contienen heteroátomos. La expresión "arilo C<sub>6-10</sub>" tiene el mismo significado que arilo, excepto en que se limita a los grupos arilo de seis a 10 átomos de carbono que forman anillos.

- 20 Como se ha usado en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a los hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluye los grupos alquilo ciclado, alqueniilo y alquinilo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir los sistemas de anillo mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados) así como los sistemas de anillo espiro. Los átomos de carbono que forman anillos de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfuro. Los grupos cicloalquilo ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadieniilo, cicloheptatrieniilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo y similares. También se han incluido en la definición de cicloalquilo los restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados con el anillo cicloalquilo (es decir, que tienen un enlace en común con), por ejemplo, los restos benzo o tienil derivados del pentano, penteno, hexano y similares.

- 30 La expresión "alcoxi" se refiere a los grupos que tienen la Fórmula -O-alquilo, en la que el punto de unión es el grupo oxi y el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. La expresión "C<sub>1-6</sub> alcoxi" tiene el mismo significado que alcoxi, excepto en que se limita a los grupos alcoxi que tienen de uno a seis átomos de carbono.

La expresión "ariloxi" se refiere a los grupos que tienen la Fórmula -O-arilo, en la que el punto de unión es el grupo oxi y el grupo arilo es como se ha definido anteriormente. La expresión "ariloxi C<sub>6-10</sub>" tiene el mismo significado que ariloxi, excepto en que se limita a los grupos ariloxi de seis a diez átomos de carbono.

- 35 La expresión "alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (es decir, los grupos éter con hasta 12 átomos de carbono). Un ejemplo de grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> es -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

La expresión "ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un grupo ariloxi C<sub>6-10</sub>, es decir, los grupos aril éter con un número de átomos de carbono menor o igual que 16, especialmente con un número de átomos de carbono menor o igual que 10 unidos al grupo alquilo C<sub>1-6</sub>. Un ejemplo de grupo ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> es el propoxibenceno.

- 40 La expresión "arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a los grupos arilalquilo con un número de átomos de carbono menor igual que 16, especialmente con un número de átomos de carbono menor o igual que 10 unidos al grupo alquilo C<sub>1-6</sub>. Un ejemplo de un grupo arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> es el tolueno.

- 45 La expresión "trihalometilo" se refiere a un grupo metilo en el que los tres átomos de H del grupo metilo están sustituidos con tres halógenos que pueden ser iguales o diferentes. Un ejemplo de dicho grupo es un grupo -CF<sub>3</sub> en el que los tres átomos de H del grupo metilo están sustituidos por átomos de F.

Para su aclaración, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH) se refiere a 2-hidroxil-2-metil-propil (es decir, 2-hidroxi-2-metil-propil) ó 2-hidroxil-isobutil (es decir, 2-hidroxi-isobutil).

- 50 La expresión "heterociclilo" se refiere tanto a los compuestos de anillo aromático como a los no aromáticos que incluyen los compuestos de anillo monocíclico, bicíclico y policíclico tales como, pero que no se limitan a, quinuclidilo, que contiene 3 o más miembros del anillo del que uno o más es un heteroátomo tal como, pero no se limita a, N, O, y S. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero que no se limitan: anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno tales como, pero que no se limitan a, pirrolilo, pirrolinilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo y pirrolidin-3-ilo), imidazolilo, pirazolilo, piridilo, dihidropiridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etcétera), tetrazolilo, (por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H tetrazolilo, etcétera); anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno tales como, pero que no se limitan a, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo,

piperazinilo; grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno tales como, pero que no se limitan a, indolilo, isoindolilo, indolinilo, indolizínilo, benzoimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo; anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno tales como, pero que no se limitan a, furanilo; anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero que no se limitan a, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etcétera); anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero que no se limitan a, morfolinilo; grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo (por ejemplo, 2H-1,4-benzoxazinilo etcétera); anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 3 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero que no se limitan a, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etcétera); anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero que no se limitan a, tiazolodínilo; anillos saturados e insaturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre tales como, pero que no se limitan a, tienilo, dihidroditiínilo, dihidroditiénilo, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano; anillos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero que no se limitan a, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazinilo (por ejemplo, 2H-1,4-benzo-tiazinilo, etcétera), dihidrobenzotiazinilo (por ejemplo, 2H-3,4-dihidrobenzotiazinilo, etcétera), anillos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno tales como benzodioxolilo (por ejemplo, 1,3-benzodioxolilo, etcétera); anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen un átomo de oxígeno y de 1 a 2 átomos de azufre tales como, pero que no se limitan a, dihidrooxatiínilo; anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 2 átomos de azufre tales como 1,4-oxatiano; anillos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre tales como benzotienilo, benzoditiínilo; y anillos heterocíclicos condensados insaturados que contienen un átomo de oxígeno y de 1 a 2 átomos de oxígeno tales como benzoxatiínilo. El grupo heterocíclico también incluye aquellos grupos que se han descrito anteriormente en los que uno o más átomos de S en el anillo están unidos por un doble enlace a uno o dos átomos de oxígeno (sulfóxidos y sulfonas). Por ejemplo, los grupos heterocíclicos incluyen tetrahidrotiofeno, óxido de tetrahidrotiofeno y 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno. Los grupos heterocíclicos preferidos contienen 5 ó 6 miembros del anillo. Los grupos heterocíclicos más preferidos incluyen morfolina, piperazina, piperidina, pirrolidina, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, tiomorfolina, tiomorfolina en la que el átomo de S de la tiomorfolina se une a uno o más átomos de O, pirrol, homopiperazina, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, oxazol, quinuclidina, tiazol, isoxazol, furano y tetrahidrofurano. "Heterocíclico" también se refiere a aquellos grupos como se ha definido anteriormente en los que uno de los miembros del anillo se une a un átomo distinto del hidrógeno tal como se ha descrito anteriormente con respecto a los grupos alquilo sustituidos y a los grupos arilo sustituidos. Los ejemplos, incluyen, pero no se limitan a, 2-metilbenzoimidazolilo, 5-metilbenzoimidazolilo, 5-clorobenzotiazolilo, 1-metil piperazinilo y 2-cloropiridilo entre otros. Los grupos heterocíclicos son aquellos que se limitan a tener de 2 a 15 átomos de carbono y hasta 6 heteroátomos adicionales como se ha descrito anteriormente. Los grupos heterocíclicos más preferidos tienen de 3 a 5 átomos de carbono y hasta 2 heteroátomos. Los grupos heterocíclicos más preferidos incluyen los grupos piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínilo y aziridinilo.

Como se ha usado en el presente documento, grupos "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene al menos un miembro del anillo heteroátomo (es decir, átomo que forma anillo) tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen sin limitación, piridilo, pirimidínilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purínilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono y en las realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene de 3 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7 ó de 5 a 6 átomos que forman anillos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3 ó de 1 a 2 heteroátomos.

Como se ha usado en el presente documento, "heterocicloalquilo" se refiere a los heterociclos no aromáticos que incluyen alquilo ciclado, alquenilo y grupos alquínilo en los que uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo están sustituidos por un heteroátomo tal como un átomo de O, N o S. Los grupos heterocicloalquilo pueden ser mono o policíclicos (por ejemplo, tanto sistemas condensados como espiro). Los grupos "heterocicloalquilo" ejemplo incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo (por ejemplo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo), pirrolidinilo, isoxazolidínilo, isotiazolidínilo, pirazolidínilo, oxazolidínilo, tiazolidínilo, imidazolidínilo y similares. Los átomos de carbono y los heteroátomos que forman un anillo de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo ó sulfuro. También se han incluido en la definición de heterocicloalquilo los restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados con el anillo heterocíclico no aromático (es decir, que tienen un enlace común con), por ejemplo ftalimidilo, naftalimidilo y los benzo derivados de los heterociclos tales como los grupos indoleno e isoindoleno. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono y en las realizaciones adicionales, de aproximadamente de 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 3 a aproximadamente 14, de 3 a

aproximadamente 7 ó de 5 a 6 átomos que forman anillos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3 ó de 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 dobles enlaces. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 triples enlaces. Con referencia a "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo heterociclilo, como se ha definido en el presente documento, unido a un grupo alquilo, en el que el grupo heterociclilalquilo se añade a través del grupo alquilo. Por consiguiente, heterocicloalquilo y heterociclilalquilo tienen diferentes significados y no se deberían usar de manera intercambiable.

Como se ha usado en el presente documento, "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Como se ha usado en el presente documento, "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es OCF<sub>3</sub>.

Como se ha usado en el presente documento, "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi. Un ejemplo de alcoxialquilo es -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>.

Como se ha usado en el presente documento, "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con arilo y "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con cicloalquilo. Un ejemplo de grupo arilalquilo es el bencilo. Un ejemplo de grupo cicloalquilalquilo es el 2-ciclohexil-etilo. Como se ha usado en el presente documento, "arilalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo sustituido con arilo y "arilalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo sustituido con arilo.

Como se ha usado en el presente documento, "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo. Un ejemplo de grupo heterociclilalquilo es el (piperidin-1-il)metilo. Otro ejemplo de grupo heterociclilalquilo es el 2-(piridin-3-il)-etilo.

Como se ha usado en el presente documento, "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo y "heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con heterocicloalquilo. Como se ha usado en el presente documento, "heteroarilalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo sustituido con heteroarilo y "heteroarilalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo sustituido con heteroarilo. Un ejemplo de grupo heteroarilalquilo es el 2-(piridin-3-il)-etilo y un ejemplo de grupo heterocicloalquilalquilo es el (piperidin-1-il)metilo.

Como se ha usado en el presente documento, "amino" se refiere a NH<sub>2</sub>.

Como se ha usado en el presente documento, "oxo" se refiere a =O.

Como se ha usado en el presente documento, "imino" se refiere a =NH.

Como se ha usado en el presente documento, "guanidino" se refiere a -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>.

Como se ha usado en el presente documento, "amidino" se refiere a -C(=NH)NH<sub>2</sub>.

El término "sustituido" se refiere a la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno con un radical monovalente o divalente. Los grupos de sustitución adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, nitro, amino, imino, ciano, halo, tio, tioamido, amidino, imidino, oxo, oxamidino, metoxamidino, imidino, guanidino, sulfonamido, carboxilo, formilo, alquilo, heterociclilo, arilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquiltio, aminoalquilo, alquilamino, cianoalquilo y similares. Por ejemplo, un grupo "alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido" preferido es el 2-hidroxi-2-metil-propilo. Otros grupos alquilo C<sub>1-6</sub> sustituidos preferidos incluyen los grupos alcoxialquilo (es decir, los grupos de Fórmula -alquil-O-alquilo).

Como se ha usado en el presente documento, el término "opcionalmente sustituido" significa que la sustitución es opcional y que por lo tanto incluye tanto los átomos y los restos no sustituidos como los sustituidos. Un átomo o un resto "sustituido" indica que cualquier hidrógeno en el átomo o en el resto designado se puede sustituir con la selección entre los grupos sustituyentes indicados, con la condición de que la valencia normal del átomo o del resto designado no se supera y que la sustitución da como resultado un compuesto estable. Por ejemplo, si un grupo metilo (es decir, CH<sub>3</sub>) está opcionalmente sustituido, entonces se pueden sustituir con grupos sustituyentes hasta 3 átomos de hidrógeno en el átomo de carbono.

El grupo de sustitución puede estar sustituido adicionalmente por sí mismo una o más veces. Por ejemplo, un grupo alcoxi sustituyente de un grupo alquilo puede estar sustituido con un halógeno y con un grupo oxo, un grupo arilo o similar. El grupo sustituido en el grupo de sustitución puede ser carboxilo, halo, nitro, oxo, amino, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, aminocarbonilo, -SR, tioamido, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R o cicloalquilo, en el que el grupo R es típicamente hidrógeno, hidroxilo ó alquilo C<sub>1-6</sub>.

Como se ha usado en el presente documento, "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a un grupo OH.

Cuando el sustituyente sustituido incluye un grupo de cadena lineal, la sustitución puede suceder dentro de la cadena (por ejemplo, 2-hidroxi-propilo, 2-aminobutilo y similares) o en la parte terminal de la cadena (por ejemplo, 2-hidroxietilo, 3-cianopropilo y similares). Los sustituyentes sustituidos pueden estar en disposiciones de cadena lineal, ramificada o cíclica de los átomos de carbono unidos mediante enlace covalente o con heteroátomos.

Se agradece adicionalmente que determinadas características de la presente invención, que se describen, con claridad, en el contexto de las realizaciones separadas, también se puedan proporcionar en combinación en una realización individual. A la inversa, diversas características de la presente invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una realización individual, también se pueden proporcionar de manera separada o en cualquier subcombinación adecuada.

El término "n miembros" cuando n es un número entero describe típicamente el número de átomos que forman anillos en un resto cuando el número de átomos que forman anillos es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros, ciclohexilo es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 6 miembros, piridinilo es un ejemplo de un grupo heteroarilo de 6 miembros y fenilo es un ejemplo de un grupo arilo de 6 miembros. El término "de n a m miembros" cuando n y m son números enteros describe típicamente el número de átomos que forman anillos en un resto cuando el número de átomos que forman anillos es un número entero que se selecciona entre n, n+1, ... y m (incluido).

El término "protegido" o un "grupo protector" con respecto a los grupos hidroxilo, los grupos amina y los grupos sulfhidrido se refiere a las formas de estas funcionalidades que se protegen de una reacción no deseada con un grupo protector conocido por los expertos en la materia tales como aquéllos que se han establecido en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W., John Wiley & Sons, New York, NY, (1ª Edición, 1981) que se pueden añadir o eliminar usando los procedimientos que se han expuesto en el presente documento. Los ejemplos de grupos hidroxilo protegidos incluyen, pero no se limitan a, silil éteres tales como aquéllos obtenidos por la reacción de un grupo hidroxilo con un reactivo tal como, pero que no se limita a, t-butildimetil-clorosilano, trimetilclorosilano, triisopropilclorosilano, trietilclorosilano; metilo sustituido y etil éteres tales como, pero que no se limitan a, metoximetil éter, metiltiometil éter, benciloximetil éter, t-butoximetil éter, 2-metoxietoximetil éter, tetrahidropiraniol éteres, 1-etoxietil éter, alil éter, bencil éter; ésteres tales como, pero que no se limitan a, benzoílforniato, formiato, acetato, tricloroacetato y trifluoroacetato. Los ejemplos de grupos amina protegidos incluyen, pero no se limitan a, bencilo o dibencilo, amidas tales como, formamida, acetamida, tri fluoroacetamida y benzamida; imidas, tales como, ftalimida y ditiosuccinimida; y otros. En algunas realizaciones, un grupo protector para las aminas es un grupo bencilo. Los ejemplos de grupos sulfhidrido protegido incluyen, pero no se limitan a, tioéteres tales como S-bencilo tioéter y S-4-picolil tioéter; derivados de S-metilo sustituido tales como los acetales hemitio, ditio y aminotio; y otros.

Los compuestos de la imidazopiridina o los derivados de la misma de Fórmula (I) pueden presentar el fenómeno de la tautomería y los dibujos de la Fórmula dentro de la presente memoria descriptiva solamente pueden representar una de las posibles formas tautoméricas (tal como los tautómeros ceto-enol). Se debe apreciar que la presente invención incluye cualquier forma tautomérica que posea una actividad inmunomodulatoria y no se limita simplemente a cualquier forma tautomérica utilizada dentro de los dibujos de la Fórmula.

Las imidazopiridinas de Fórmula (I) también pueden existir en las formas solvatadas así como en las no solvatadas tales como, por ejemplo, las formas hidratadas. La presente invención incluye tanto las formas solvatadas como las no solvatadas que poseen una actividad inmunomodulatoria.

La presente invención también incluye los compuestos de imidazopiridina etiquetados isotópicamente o los derivados de los mismos, que son estructuralmente idénticos a aquéllos que se han desvelado anteriormente, excepto en que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la presente invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, los tautómeros de los mismos, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y de los profármacos que contienen los isótopos que se ha mencionado anteriormente y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos etiquetados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquéllos en los que se incorporan los isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en los ensayos de distribución de los fármacos y/o de los sustratos en los tejidos. Los isótopos tritados, es decir,  $^3\text{H}$  y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$  se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y de detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media aumentada *in vivo* o los requerimientos de dosificación reducidos e incluso se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos etiquetados isotópicamente de la presente invención y los profármacos de los mismos pueden preparar generalmente llevando a cabo procedimientos conocidos o referenciados y mediante la sustitución de un reactivo etiquetado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no etiquetado isotópicamente.

Lo precedente se puede comprender mejor mediante la referencia a los siguientes Ejemplos que se presentan como ilustración y no se limitan al ámbito de los conceptos inventados. Los compuestos Ejemplo y sus análogos se sintetizan fácilmente por alguien experto en la materia a partir de los procedimientos que se han descrito en el presente documento, así como en las patentes o en las solicitudes de patentes que se han enumerado en el presente documento todas las cuales se incorporan por la presente por referencia en su totalidad y para todos los propósitos como se ha establecido totalmente en el presente documento.

## Ejemplos

Los compuestos de la presente invención generalmente se pueden preparar de acuerdo con los siguientes Esquemas de reacción 1-8, que se describen en detalle a continuación. Además, los compuestos de las realizaciones generalmente se pueden preparar usando un número de procedimientos familiares para alguien experto en la materia, tales como los procedimientos de las publicaciones de la bibliografía y aquellos que se han descrito en el presente documento.

Los ejemplos del presente documento son proféticos en naturaleza y se ilustran para proporcionar una ejemplificación sobre como preparar los compuestos de la presente invención.

### Ejemplo 1

#### 10 Rutas Preparativas Generales para la Síntesis de los Compuestos Seleccionados de la Invención

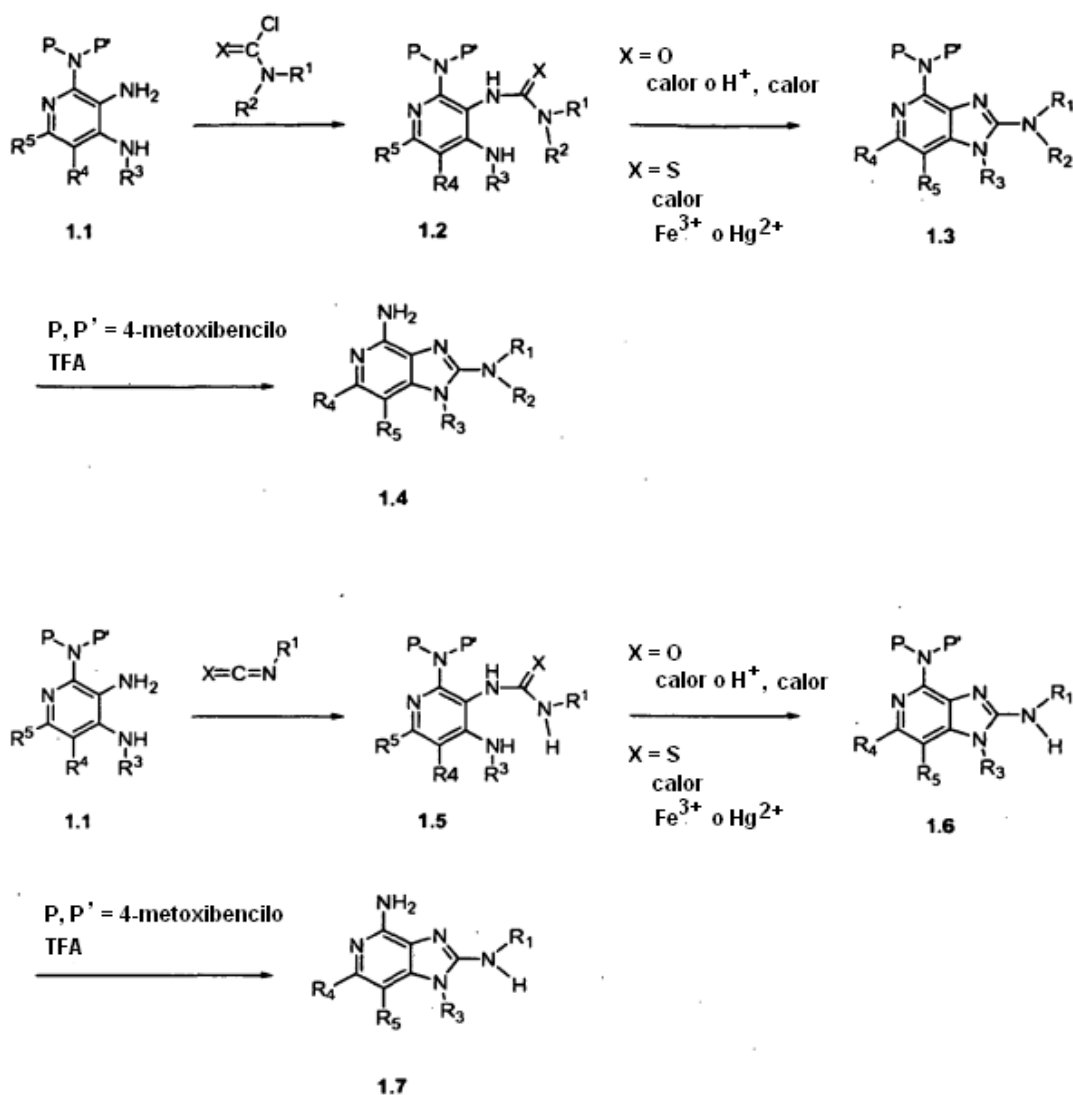
Los esquemas 1-8 ilustran los procedimientos generales para la preparación de los productos intermedios y de los compuestos de la presente invención. Estos compuestos se preparan a partir de materiales de partida conocidos en la técnica por estar disponibles en el mercado. Los compuestos específicos son solamente para fines ilustrativos.

Como se ha mostrado en el Esquema 1, los productos intermedios de Fórmula 1,1 (en los que P es H o un grupo protector de la amina tal como bencilo opcionalmente sustituido o terc-butiloxicarbonilo (Boc) y P' es un grupo protector de la amina tal como bencilo opcionalmente sustituido o terc-butiloxicarbonilo (Boc); o los grupos P y P' junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo protector tal como ftalimido), que tienen precedentes en la bibliografía o tienen preparaciones que se han descrito en el presente documento, se pueden usar para preparar los compuestos de la realización de Fórmula (I). El tratamiento de los productos intermedios de Fórmula 1,1 con un compuesto que tiene la Fórmula  $X=C(Cl)NR^1R^2$  (un cloruro de carbamoilo en el que X es O ó un cloruro de tiocarbamoilo en el que X es S) en presencia o en ausencia de una base adecuada (tal como trietilamina) en un disolvente adecuado (tal como diclorometano, dicloroetano o dioxano) a temperaturas típicamente, pero que no se limitan a, entre 0 y 100 °C proporciona los productos intermedios de Fórmula 1,2. Los productos intermedios de Fórmula 1,2 en la que X es O se pueden transformar en los productos intermedios de Fórmula 1,3 mediante diversos procedimientos que incluyen, pero que no se limitan a, calentamiento en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, dioxano, tolueno o xileno con o sin la adición de un ácido estequiométrico o catalítico tal como, por ejemplo, HCl o ácido p-toluenosulfónico. Como alternativa, los productos intermedios de Fórmula 1,2 en la que X es azufre se pueden transformar en los productos intermedios de Fórmula 1,3 por el tratamiento con reactivos tales como, por ejemplo,  $FeCl_3$ ,  $Hg(OAc)_2$  ó reactivos equivalentes.

Los productos intermedios de Fórmula 1,3 se pueden tratar después de una manera apropiada para retirar los grupos protectores P y P' para proporcionar los compuestos de la realización de Fórmula 1,4. Por ejemplo, cuando uno o ambos de los grupos P y P' son grupos bencilo sustituidos o no sustituidos, el tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición apropiado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbono en un disolvente tal como, por ejemplo, metanol o tetrahidrofurano puede proporcionar los compuestos de la realización de Fórmula 1,4. En otro ejemplo, el tratamiento de los productos intermedios de Fórmula 1,3 (cuando uno o ambos de P y P' son grupos bencilo o grupos Boc sustituidos o no sustituidos) con un ácido tal como HCl, HBr o TFA pueden proporcionar los compuestos de Fórmula 1,4. En todavía otro ejemplo, un producto intermedio de Fórmula 1,3, en la que P y P' junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo ftalimido, se puede tratar con un reactivo adecuado tal como hidrazina en un disolvente adecuado tal como metanol, tetrahidrofurano o dimetilformamida para proporcionar los compuestos de Fórmula 1,4.

Como alternativa, el tratamiento de los productos intermedios de Fórmula 1,1 con un compuesto que tiene la Fórmula  $X=C=NR^1$  (un compuesto de isocianato en el que X es O ó un compuesto de isocianato en el que X es S) en presencia o en ausencia de una base adecuada (tal como trietilamina) en un disolvente adecuado (tal como diclorometano, dicloroetano o dioxano) a temperaturas típicamente, pero que no se limitan a, entre 0 y 100 °C proporciona los productos intermedios de Fórmula 1,5. Los productos intermedios de Fórmula 1,5 pueden experimentar transformaciones químicas similares para proporcionar los compuestos de la realización de Fórmula 1,7.

## Esquema 1



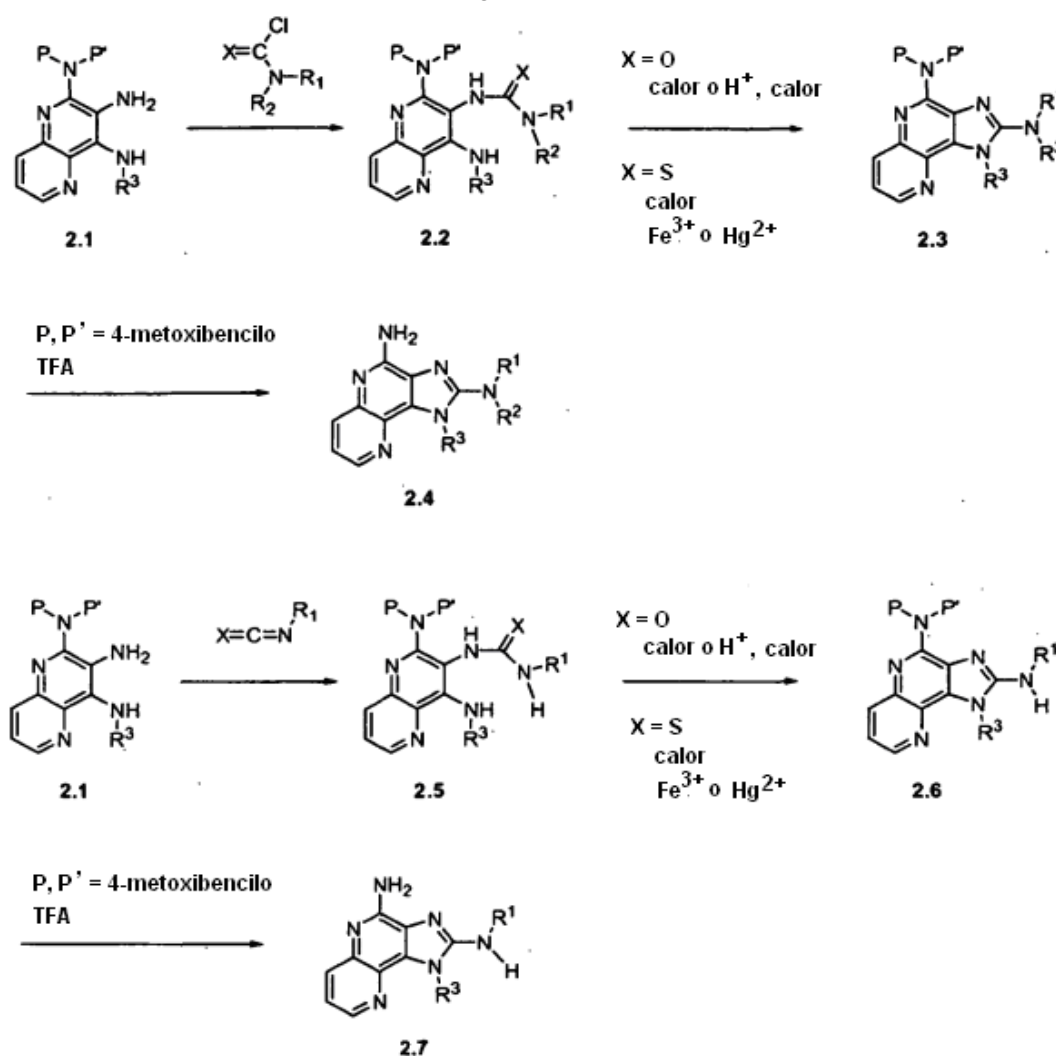
Como se ha mostrado en el Esquema 2, los productos intermedios de Fórmula 2,1 (en los que el grupo P es H ó un grupo protector de amina tal como bencilo opcionalmente sustituido ó terc-butiloxicarbonilo (Boc) y el grupo P' es una grupo protector de amina tal como bencilo opcionalmente sustituido ó terc-butiloxicarbonilo (Boc); o los grupos P y P' junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo protector tal como ftalimido), que tienen precedentes en la bibliografía, se pueden usar para preparar los compuestos de Fórmula (I). El tratamiento de los productos intermedios de Fórmula 2,1 con un compuesto que tiene la fórmula  $\text{X=C(Cl)NR}^1\text{R}^2$  (un cloruro de carbamoilo en el que X es O ó un cloruro de tiocarbamoilo en el que X es S) en presencia o en ausencia de una base adecuada (tal como trietilamina) en un disolvente adecuado (tal como diclorometano, dicloroetano o dioxano) a temperaturas típicamente, pero que no se limitan a, entre 0 y 100 °C proporciona los productos intermedios de Fórmula 2,2. Los productos intermedios de Fórmula 2,2 en la que X es O se pueden transformar en los productos intermedios de Fórmula 2,3 mediante diversos procedimientos que incluyen, pero no se limitan a, calentamiento, en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, dioxano, tolueno o xileno con o sin la adición de un ácido estequiométrico o catalítico tal como, por ejemplo, HCl o ácido p-toluenosulfónico. Como alternativa, los productos intermedios de Fórmula 2,2 en los que X es azufre se pueden transformar en los productos intermedios de Fórmula 2,3 por el tratamiento con reactivos tales como, por ejemplo,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Hg(OAc)}_2$  ó con los reactivos equivalentes.

Los productos intermedios de Fórmula 2,3 se pueden tratar después de una manera apropiada para retirar los grupos protectores P y P' para proporcionar los compuestos de la realización de Fórmula 2,4. Por ejemplo cuando uno o ambos de los grupos P y P' son grupos bencilo sustituidos o no sustituidos, el tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición apropiado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbono en un disolvente tal como, por ejemplo, metanol o tetrahidrofurano de proporcionar los compuestos de la realización de

Fórmula 2,4. En otro ejemplo, el tratamiento de los productos intermedios de Fórmula 2,3 (en la que uno o ambos de los grupos P y P' son grupos bencilo sustituidos o no sustituidos o grupos Boc) con un ácido tal como HCl, HBr o TFA puede proporcionar los compuestos de Fórmula 2,4. En todavía otro ejemplo, un producto intermedio de Fórmula 2,3, en la que los grupos P y P' junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo ftalimido, se puede tratar con un reactivo adecuado tal como una hidrazina en un disolvente adecuado tal como metanol, tetrahidrofurano o dimetilformamida para proporcionar los compuestos de Fórmula 2,4.

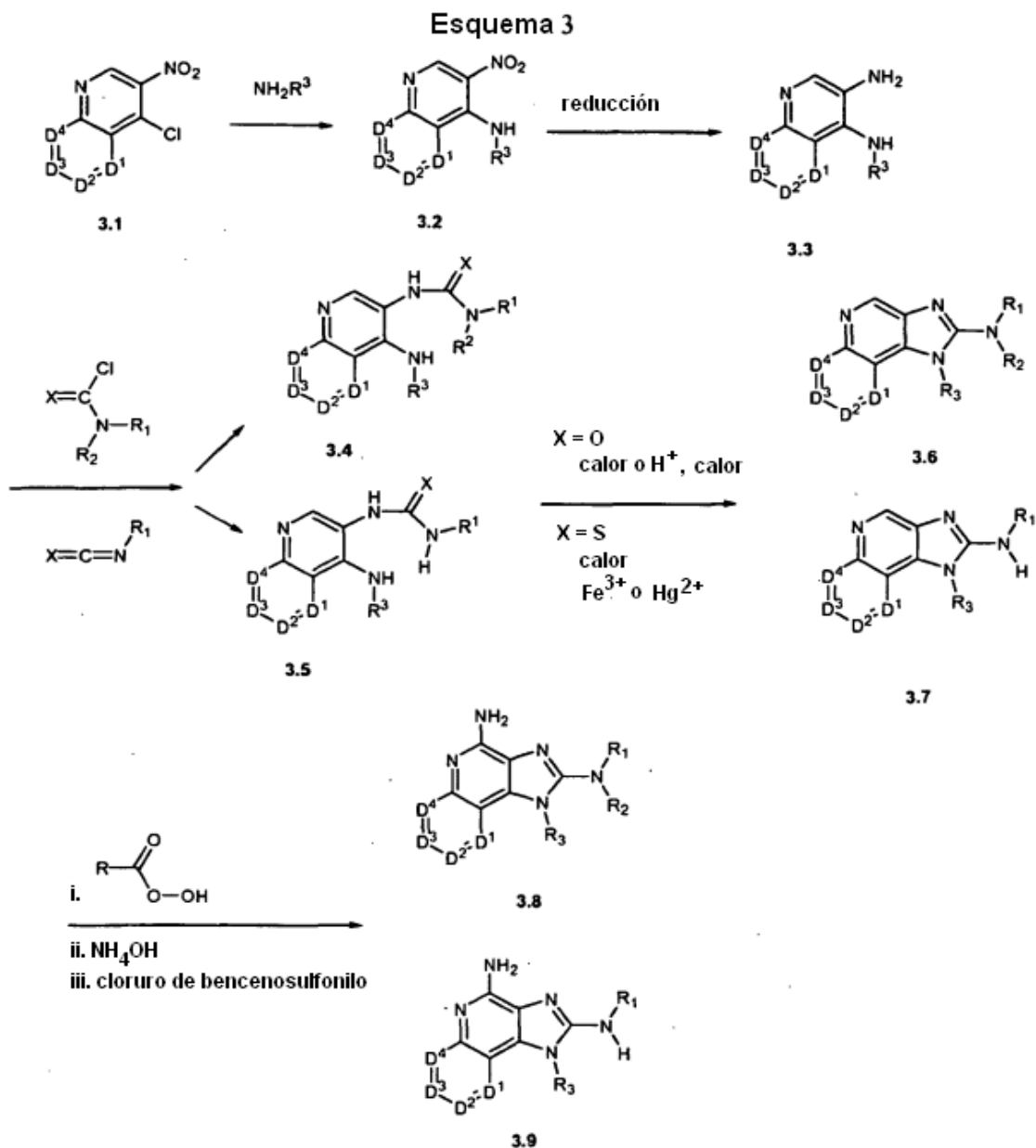
Como alternativa, el tratamiento de los productos intermedios de Fórmula 2,1 con un compuesto que tiene la Fórmula de  $X=C=NR^1$  (un compuesto de isocianato en el que X es O ó un compuesto de isocianato en el que X es S) en presencia o en ausencia de una base adecuada (tal como trietilamina) en un disolvente adecuado (tal como diclorometano, dicloroetano o dioxano) a temperaturas típicamente, pero que no se limitan a, entre 0 y 100 °C proporciona los productos intermedios de Fórmula 2,5. Los productos intermedios de Fórmula 2,5 pueden experimentar transformaciones químicas similares para proporcionar los compuestos de la realización de Fórmula 2,7.

## Esquema 2



15 Como se ha mostrado en el Esquema 3, un compuesto cloro-nitro- 3,1, que tiene precedentes en la bibliografía, se puede usar para preparar un compuesto de Fórmula (I) [así como de Fórmula (II)]. El tratamiento del compuesto cloro-nitro 3,1 con una amina primaria NH<sub>2</sub>R<sup>3</sup> en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico aprótico polar (por ejemplo, DMF) a una temperatura típicamente, pero que no se limita a, entre 0 y 100 °C proporciona un compuesto amina-nitro- 3,2. La reducción del grupo nitro del compuesto 3,2 para proporcionar una diamina 3,3 se puede llevar a cabo mediante el tratamiento del compuesto 3,2 con un metal tal como, por ejemplo, Zn o Fe en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, HCl o en presencia de un reactivo tal como NH<sub>4</sub>Cl o equivalente, en un disolvente tal como, por ejemplo, metanol. De manera alternativa, la reducción del grupo nitro se puede llevar a cabo mediante los procedimientos conocidos por un experto en la materia de la síntesis orgánica que incluyen, pero que no se limitan a, el tratamiento con ditionato en un disolvente tal como metanol; borohidruro sódico en un disolvente

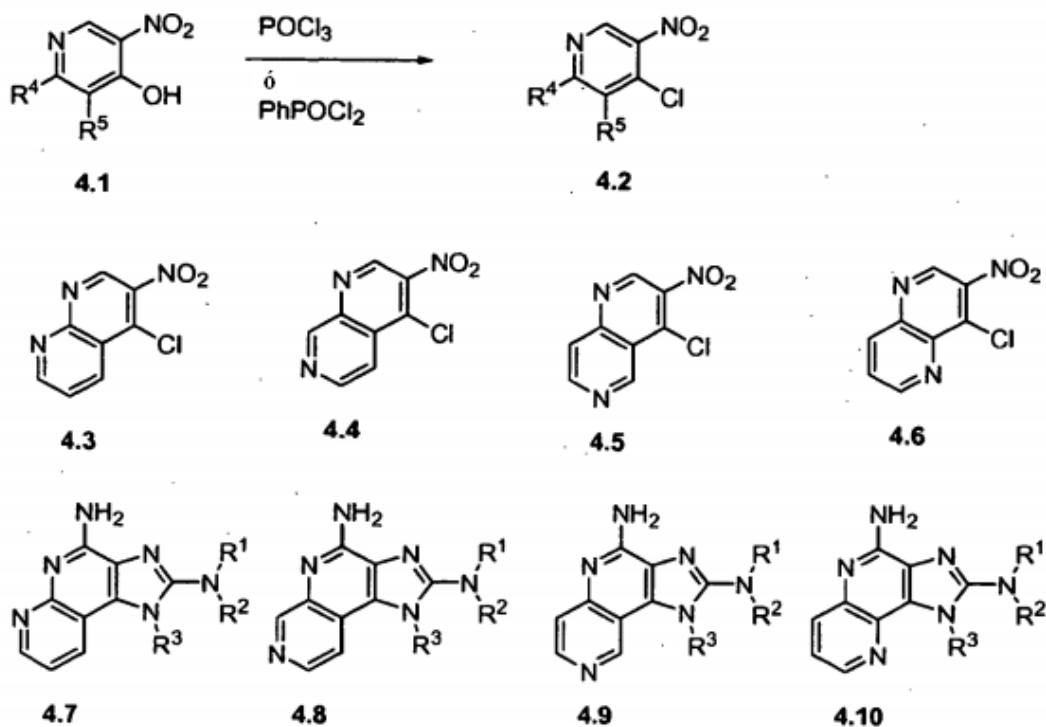
tal como metanol o tetrahidrofurano; o hidrógeno con un catalizador de metal de transición tal como paladio sobre carbono en un disolvente tal como metanol o tetrahidrofurano. El compuesto diamina **3,3** se puede transformar de una manera similar a la que se ha descrito en los Esquemas 1 y 2 para proporcionar el compuesto **3,5** ó **3,6**. El tratamiento del compuesto **3,5** ó **3,6** con un reactivo tal como, por ejemplo, ácido metacloroperbenzoico seguido de la adición de cloruro de amonio y después de cloruro de bencenosulfonilo (similar al que se ha descrito en el documento WO 2005123080) proporciona el compuesto **3,7** ó **3,8** respectivamente.



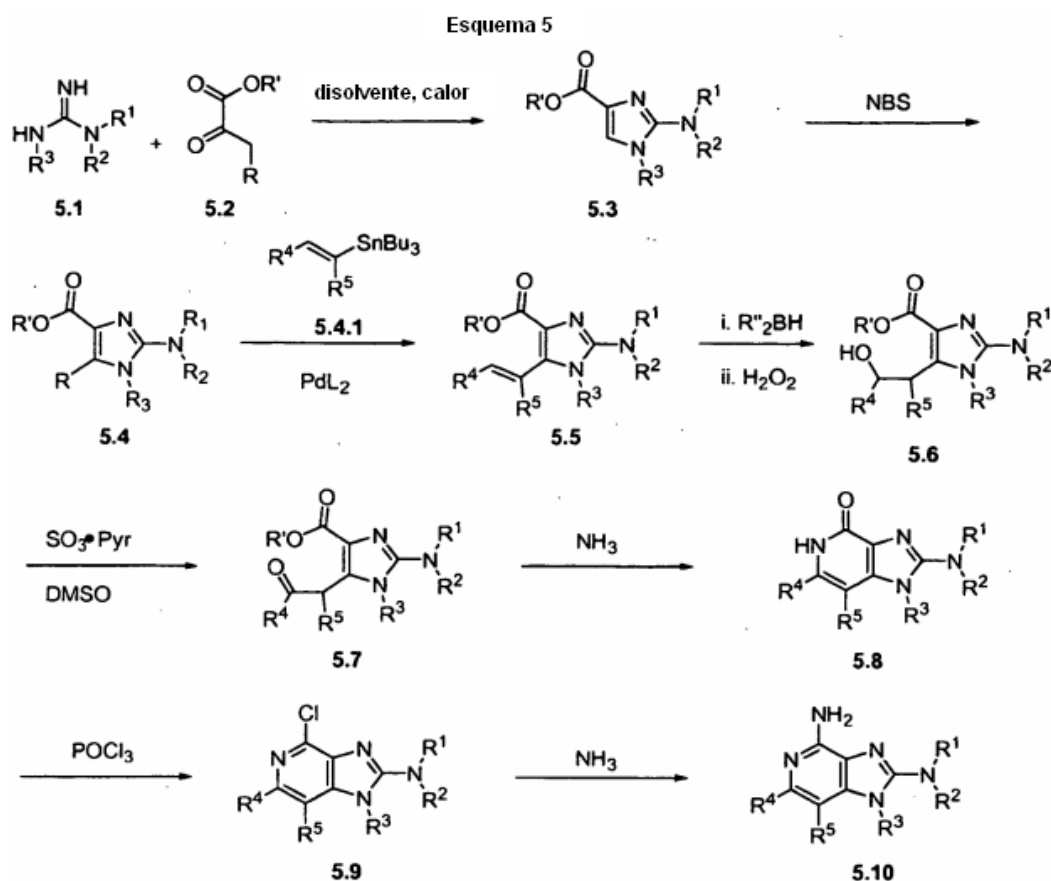
Como se ha mostrado en el Esquema 4, los productos intermedios de los compuestos cloro-nitro **4,2** se pueden preparar a partir de los compuestos nitro-hidroxilo **4,1** que se pueden preparar a partir de los materiales de partida conocidos en la técnica por estar disponibles en el mercado. También se describen en el Esquema 4 los compuestos bicíclicos precedentes de Fórmula **4,3-4,6** que están disponibles en el mercado o en la bibliografía que se pueden transformar en los compuestos compuestos de Fórmula **4,7-4,10** respectivamente siguiendo las transformaciones similares a aquéllas que se han descrito en el Esquema 3.



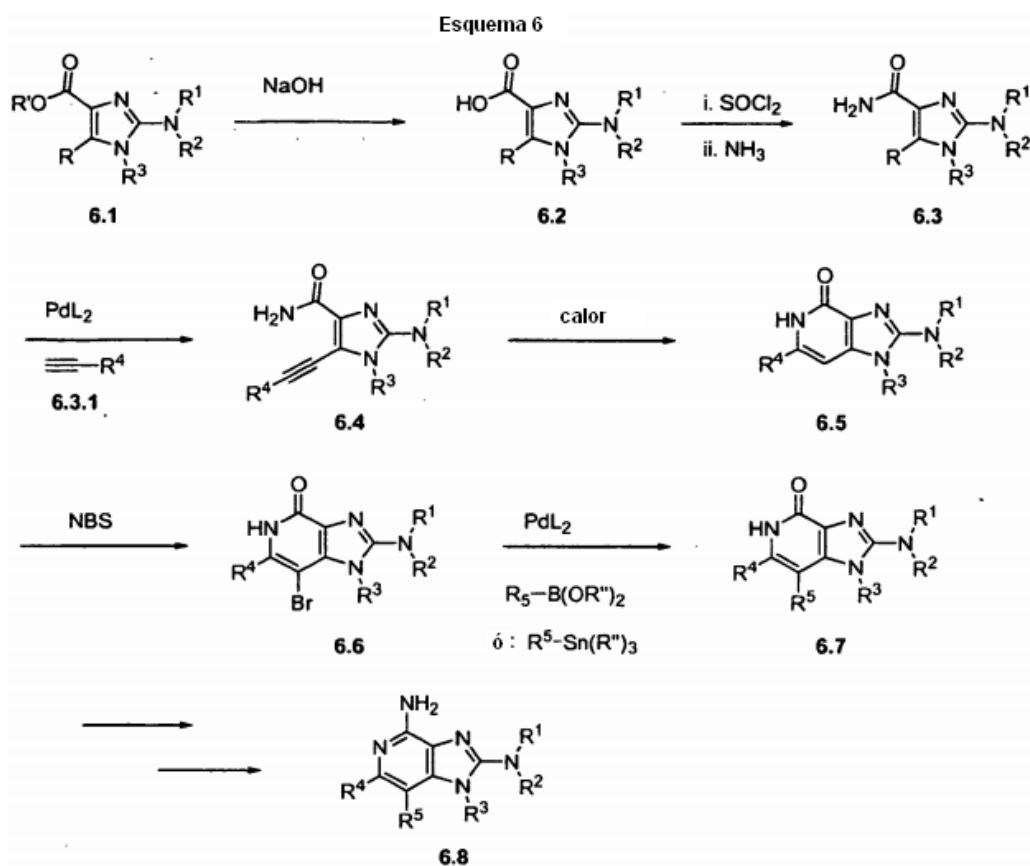
## Esquema 4



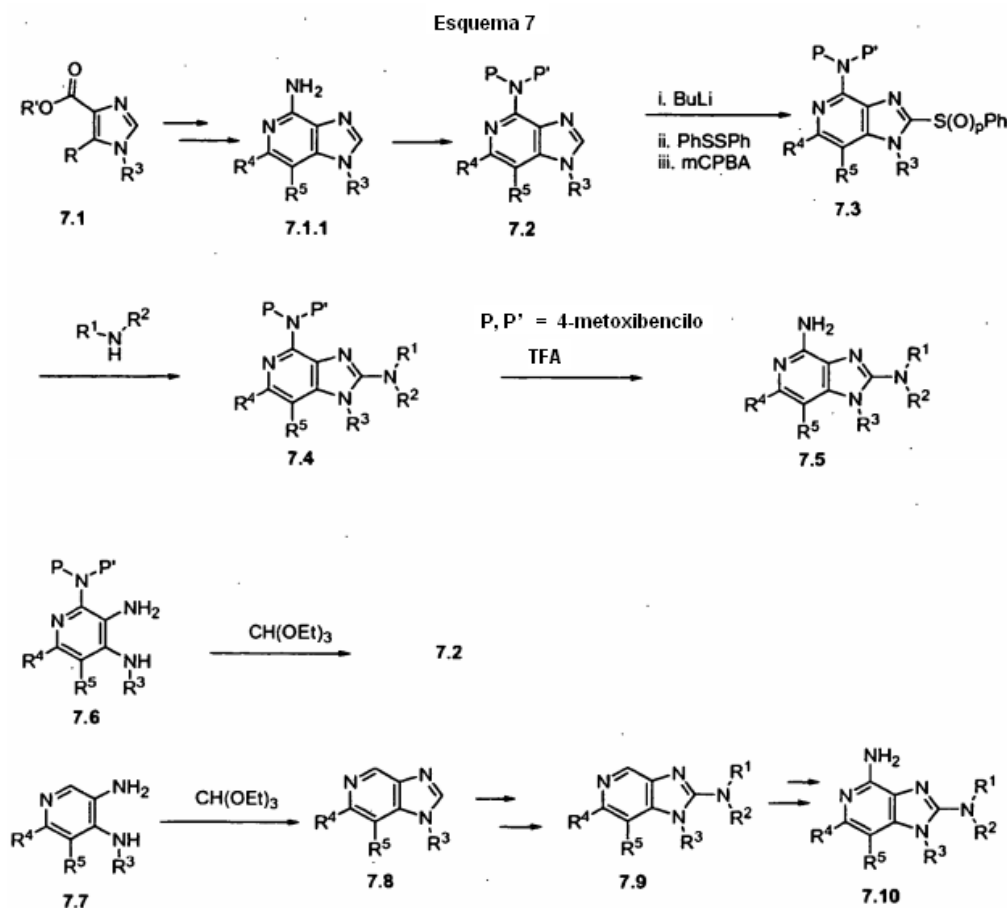
Como se ha mostrado en el Esquema 5, se puede usar un compuesto de guanidino **5,1**, que tiene precedentes en la bibliografía, para preparar un compuesto de Fórmula (I). El tratamiento de un compuesto de guanidino **5,1** con una alfa-halo cetona **5,2** (en la que el grupo R es un grupo halo tal como bromo y el grupo R' es un grupo alquilo tal como metilo o etilo) tal como, por ejemplo, 3-bromo-2-oxopropanoato de metilo en un disolvente tal como, por ejemplo, etanol en presencia o en ausencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, DBU ó 2,6-lutidina a temperaturas típicamente, pero que no se limitan a, entre 0 y 100 °C proporciona un imidazol **5,3**. El tratamiento del imidazol **5,3** con un agente de halogenación tal como N-bromosuccinimida (NBS) puede producir un imidazol halogenado **5,4**. El acoplamiento del imidazol halogenado **5,4** con un compuesto olefínico de estaño **5,4,1** a través de los procedimientos mediados por metales de transición como se ha descrito en "Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Chemistry" por Jiro Tsuji. John Wiley & Sons Ltd., West Sussex, England, 1995; "Oranopaldio Chemistry for Organic Synthesis" por E. Negishi. John Wiley & Sons Ltd., New York, NY, 2002; y las referencias a ese respecto, proporciona un compuesto olefínico **5,5**. La hidroboración del compuesto olefínico **5,5** con los reactivos BR<sub>2</sub>H (en los que el grupo R" puede ser H, alcoxi y similares; o dos grupos R" junto con el átomo de boro forman un anillo heterocíclico) tales como BH<sub>3</sub> ó catecolborano seguido de oxidación con un reactivo de oxidación tal como, por ejemplo, peróxido de hidrógeno en presencia o en ausencia de una base tal como, por ejemplo, hidróxido sódico proporciona los productos intermedios de Fórmula **5,6**. La oxidación de los productos intermedios de Fórmula **5,6** con un reactivo tal como SO<sub>3</sub>•piridina en un disolvente orgánico adecuado tal como DMSO proporciona un aldehído o una cetona **5,7**. El tratamiento del compuesto **5,7** con un reactivo que produce amoniaco tal como amoniaco (gaseoso o en disolución acuosa), acetato amónico o hidróxido amónico en una disolución que contiene, por ejemplo, uno o más de los disolventes tal como metanol, agua y tetrahidrofurano a temperaturas típicamente, pero que no se limitan a, entre 0 y 100 °C proporciona un compuesto bicíclico **5,8**. El tratamiento del compuesto **5,8** con un reactivo para halogenación tal como POCl<sub>3</sub>, proporciona un producto intermedio halogenado **5,9**. El tratamiento del producto intermedio halogenado **5,9** con un reactivo que produce amoniaco tal como amoniaco (gaseoso o en disolución acuosa), acetato amónico o hidróxido amónico a temperaturas típicamente, pero que no se limitan a, entre 0 y 200 °C proporciona un compuesto de Fórmula **5,10**. De manera alternativa, el producto intermedio halogenado **5,9** se puede tratar con equivalentes del amoniaco tales como, por ejemplo, azidas, hidrazida o hidroxilamina seguido de una transformación apropiada (tal como la reducción de azida a amino), que es inmediatamente obvio para alguien experto en la técnica de la síntesis orgánica, para proporcionar los compuestos de Fórmula **5,10**.



- Como se ha mostrado en el Esquema 6, un éster **6,1** (en el que el grupo R es un grupo halo tal como bromo y el grupo R' es un grupo alquilo tal como metilo o etilo), que tiene precedentes en la bibliografía o que se puede preparar a través de los procedimientos que se han descrito en el presente documento, se puede usar para preparar un compuesto de Fórmula (I). El tratamiento del éster **6,1** con una base tal como, por ejemplo, hidróxido sódico en una mezcla de disolventes que incluye, por ejemplo, uno o más de uno entre metanol, agua o tetrahidrofurano proporciona un ácido carboxílico **6,2**. El tratamiento del ácido **6,2** con un reactivo tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo seguido del tratamiento con un reactivo que produce amoníaco (o equivalente) tal como amoníaco proporciona una amida **6,3**. El acoplamiento de la amida **6,3** (en la que el grupo R es un grupo halo tal como bromo) con un compuesto acetilínico (alquino) **6,3,1** a través de los procedimientos mediados para los metales de transición que se han descrito en "Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Chemistry" por Jiro Tsuji. John Wiley & Sons Ltd., West Susses, England, 1995; "Oranopalladium Chemistry for Organic Synthesis" por E. Negishi. John Wiley & Sons Ltd., New York, NY, 2002; y las referencias a ese respecto, proporciona un compuesto acetilínico **6,4**. El tratamiento del compuesto acetilínico **6,4** siguiendo los procedimientos similares a aquéllos que se han descrito en "Nucleosides and nucleotides. 116. Convenient syntheses of 3-deazaadenosine, 3-deazaguanosine, and 3-deazainosine via ring closure of 5-etinil-1-β-D-ribofuranosylimidazol-4-carboxamida or -carbonitrilo." Minakawa, Moriaki; Matsuda, Akira; Tetrahedron 1993, 49(3), págs. 557-70 y "Nucleosides y Nucleotides. 184. Synthesis and Conformational Investigation of Anti-Fixed 3-Deaza-3-halopurine Ribonucleosides." Minakawa, Noriaki; Kojima, Naoshi; Matsuda, Akira. Journal of Organic Chemistry 1999, 64(19), págs. 7158-7172 proporciona un compuesto bicíclico **6,5**. El compuesto bicíclico **6,5** se puede tratar con un reactivo para la halogenación tal como NBS para proporcionar un compuesto halogenado **6,6**. El compuesto halogenado **6,6** se puede tratar con un compuesto de borato de R<sup>5</sup>B(OR<sup>n</sup>)<sub>2</sub> ó con un compuesto de estaño R<sup>5</sup>Sn(R<sup>n</sup>)<sub>3</sub> (en el que el grupo R<sup>n</sup> puede ser un grupo alquilo similar; o dos grupos OR<sup>n</sup> junto con el átomo de boro forman un anillo heterocíclico) con la metodología mediada por metales de transición para proporcionar un producto intermedio **6,7**. Los compuestos **6,5-6,7** se pueden transformar usando los procedimientos de manera similar a aquéllos que se han descrito para el compuesto **5,8** en el Esquema 5 para proporcionar los compuestos de imidazopyridina tales como un compuesto de Fórmula **6,8**.



- Como se ha mostrado en el Esquema 7, un éster **7,1** (en el que el grupo R es un grupo halo tal como bromo y el grupo R' es un grupo alquilo tal como metilo o etilo), que tiene precedentes en la bibliografía o que se puede preparar a través de los procedimientos que se han descrito en el presente documento, se puede usar para preparar un compuesto de Fórmula (I). El tratamiento del éster **7,1** de una manera similar a la que se ha descrito para los productos intermedios **5,4** en el Esquema 5 ó **6,1** en el Esquema 6 puede proporcionar una amina **7,1,1**. La amina **7,1,1** se puede proteger con los grupos protectores de amina apropiados que son obvios para aquéllos expertos en la materia para producir la amina protegida **7,2** (en la que el grupo P es H o un grupo protector de amina tal como bencilo opcionalmente sustituido o terc-butiloxicarbonilo (Boc) y el grupo P' es un grupo protector de amina tal como bencilo opcionalmente sustituido o terc-butiloxicarbonilo (Boc); o los grupos P y P' junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo protector tal como ftalimido). El tratamiento de la amina protegida **7,2** con una base tal como butillitio en un disolvente tal como tetrahidrofurano a temperaturas típicamente, pero que no se limitan a, entre -100 y 50 °C seguido de la adición de un reactivo tal como, por ejemplo, disulfuro de difenilo y posterior oxidación con un agente de oxidación tal como mCPBA proporciona un producto intermedio **7,3**. El tratamiento del producto intermedio **7,3** con una amina sustituida adecuadamente HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en un disolvente tal como metanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida o tolueno a temperaturas típicamente, pero que no se limitan a, entre 0 y 250 °C proporciona una diamina protegida **7,4** que se puede desproteger de acuerdo con la naturaleza de los grupos protectores P y P' tal como se ha descrito en los esquemas en el presente documento. Como alternativa, un compuesto de Fórmula **7,6**, que tiene precedentes en la bibliografía o que se puede preparar a través de los procedimientos que se han descrito en el presente documento, se puede hacer reaccionar con un reactivo tal como ortoformiato de trialquilo o su equivalente (por ejemplo, ortoformiato de trietilo) en un disolvente tal como tolueno a temperaturas típicamente, pero que no se limitan a, entre 0 y 150 °C para proporcionar una imidazopiridina **7,2**. Además, una diamina **7,7** se puede tratar de una manera similar para obtener una imidazopiridina **7,8**, que se puede transformar en una imidazopiridina **7,9** siguiendo las transformaciones similares a aquéllas que se han descrito para el compuesto **7,2** al compuesto **7,5**. La imidazopiridina **7,9** se puede transformar en una 4-amino-imidazopiridina **7,10** siguiendo las transformaciones similares a aquéllas que se han descrito para el compuesto **3,6** al compuesto **3,8** en el Esquema 3.



- Como se ha mostrado en el Esquema 8, los Compuestos **8,1-8,3** (en los que los grupos P y P' son los mismos que aquéllos que se han descrito en el Esquema 7), que tienen precedentes en la bibliografía o que se pueden preparar a través de los procedimientos que se han descrito en el presente documento, se pueden transformar en las imidazopiridinas **8,5-8,7** respectivamente, mediante el tratamiento de los compuestos **8,1-8,3** con un reactivo de iminio tal como el producto intermedio de Fórmula **8,4**, que tiene precedentes en la bibliografía o que se puede preparar siguiendo los procedimientos que se han descrito en el presente documento. Las imidazopiridinas **8,5-8,7** se pueden transformar en los compuestos 4-amino-imidazopiridina a través de los procedimientos que se han descrito de manera adjunta. Por ejemplo, la imidazopiridina **8,6** se puede transformar en la 4-amino-imidazopiridina **8,8** con un procedimiento similar al que se ha descrito para el compuesto **5,9** al **5,10**, tal como el tratamiento de la imidazopiridina **8,6** con amoniaco; acetato amónico; hidróxido armónico; o azida sódica seguido de reducción.

### Ensayos Biológicos

Los ensayos biológicos que se han descrito en el presente documento proporcionan los procedimientos contemplados para los ensayos de los compuestos de la presente invención para la actividad biológica.

- 15 Los inmunopotenciadores de molécula pequeña candidatos se pueden identificar *in vitro*. Los compuestos se identifican de manera sistemática *in vitro* por su capacidad para activar las células inmunes. Un marcador de tal activación es la inducción de la producción de citoquinas, por ejemplo la producción de TNF- $\alpha$ . Las moléculas pequeñas que inducen a la apoptosis se pueden identificar con esta actividad. Estos inmunopotenciadores de molécula pequeña tienen una utilidad potencial como coadyuvantes e inmunoterapéuticos.
- 20 En un procedimiento de ensayo (Identificación Sistemática de Alto Rendimiento (HTS)) para los potenciadores inmunes de molécula pequeña de la imidazopiridina (SMIP), células mononucleares sanguíneas periféricas humanas (PBMC), 500000 por ml en un medio RPMI 1640 con FCS al 10%, se distribuyen en placas de 96 pocillos (100000 por cada pocillo) que ya contienen 5  $\mu$ M del compuesto en DMSO. Las PBMC se incuban durante 18 horas a 37  $^{\circ}$ C en CO $_2$  al 5%. Su capacidad para producir citoquinas como respuesta a los compuestos de molécula pequeña se determina usando un sandwich modificado.
- 25

ELISA.

Brevemente, los sobrenadantes de los cultivos de PBMC se ensayaron para TNF segregado usando un anticuerpo ligado a la placa primaria para la captura seguido de un anticuerpo secundario anti-TNF biotinilado formando un sandwich. El anticuerpo secundario biotinilado se detecta después usando estreptavidina-europio y se determina la cantidad de europio unido por fluorescencia de tiempo resuelto. Los compuestos de imidazopiridina se confirman por su actividad para la inducción del TNF que se mide en el ensayo como cuentas de europio sobre las células incubadas solamente en el medio de RPMI. Las "dianas" se seleccionan en base a su actividad para inducción de TNF con relación a una dosis óptima de liposacáridos LPS (1 µg/ml), un inductor de TNF fuerte. La robustez del ensayo y los bajos fondos permiten la selección de rutina de las dianas con aproximadamente el 10% de la actividad de LPS que normalmente está entre 5 y 10 X fondos (solamente las células). Las dianas seleccionadas se someten a confirmación por su capacidad para inducir las citoquinas a partir de donantes múltiples en concentraciones decrecientes. Aquellos compuestos con actividad consistente menor o igual que 5 µM se consideran confirmados para los propósitos del presente ensayo. El ensayo se modifica fácilmente mediante la identificación sistemática de los compuestos eficaces en concentraciones superiores o inferiores.

Además del procedimiento que se ha descrito anteriormente, los procedimientos para la medida de otras citoquinas (por ejemplo, IL1-beta, IL-12, IL-6, IFN-gamma, IL-10 etcétera) se conocen bien en la técnica y se pueden usar para encontrar los compuestos activos de la imidazopiridina de la presente invención.

La medida cualitativa y cuantitativa de la respuesta inmune de un SMIP o de una composición que comprende un SMIP de las realizaciones preferidas de la presente invención se puede poner en práctica usando los procedimientos que se conocen en la técnica, tales como mediante la medida de la producción del anticuerpo específico para el antígeno, la activación de las poblaciones específicas de los linfocitos tales como CD4<sup>+</sup>, linfocitos T CD8<sup>+</sup> o células NK y/o la producción de citoquinas tales como IFN, IL-2, IL-4 ó IL-12. Los procedimientos para la medida de las respuestas de los anticuerpos específicos incluyen el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) como se conoce en la técnica. Se puede conseguir la medida de los números de los tipos específicos de linfocitos tales como linfocitos T CD4<sup>+</sup>, por ejemplo, mediante la separación de las células activadas por fluorescencia (FACS). Los ensayos de citotoxicidad también se pueden llevar a cabo usando los procedimientos que se conocen en la técnica, por ejemplo, como se ha descrito en Raz y col., (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 9519-9523. Las concentraciones en suero de las citoquinas se pueden medir, por ejemplo, mediante ELISA. Tales ensayos se describen, por ejemplo, en Selected Methods in Cellular Immunology (1980) Mishell y Shiigi, eds., W.H. Freeman y Co.

### 30 **Procedimientos Biológicos Adicionales Contemplados**

#### **I. Preparaciones de las Muestras**

Preparación del PBMC Humano

Se recoge sangre humana de uno o de varios humanos en el tubo CPT Vacutainer™ de BD con citrato sódico (BD, Franklin Lakes, NJ) y se centrifuga durante 20 minutos a 1600 g. Después de la centrifugación, se recogen las células mononucleares en la fase superior de los tubos y después se lavan tres veces con tampón PBS. Las células lavadas se reconstituyen después a una concentración celular requerida en RPMI total que contiene FBS al 10% más 100 unidades/ml de penicilina y 100ug/ml de estreptomycin.

Preparación Celular de Bazo de Ratón

Se aíslan bazos de ratones albinos Balbc y se pican para liberar los esplenocitos de los tejidos. Después del tratamiento de las muestras picadas con sal de amonio para destruir los glóbulos rojos, se lava el resto de los esplenocitos y se reconstituyen a una concentración celular requerida con el medio RPMI completo.

Línea Celular THP-1 Humana

La línea celular transformada mielomonocítica humana es sensible a los agonistas TLR8 y de manera débil a los agonistas TLR7. La línea celular se cultiva en un medio RPMI complementado con FBS al 10%.

#### 45 **II. Medida de la Actividad Contemplada**

Estimulación del Compuesto y Medida de Citoquinas Múltiples

Se mezclan PBMC Humano (hPBMC) (con 1 millón de células/ml) o células de bazo de ratón (con 5 millones de células/ml) o células THP-1 monocíticas humanas (con 1 millón de células/ml) con los compuestos ensayados tales como las imidazopiridinas en las concentraciones del compuesto valorado en el medio RPMI completo. Después de la incubación de los cultivos celulares durante 24 horas a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5%, se recoge el sobrenadante y se ensaya para las citoquinas segregadas en presencia de los compuestos. Los kits flexibles para citoquinas múltiples humanas o de ratón de Beadlyte (Upstate Lake Placid, NY) se usan para medir la cantidad de las siguientes citoquinas: TNF-α, IL-6, IL-1β, IL-8 y IL-12p40 de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes.

Señalización de TLR

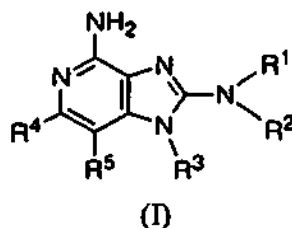
Se siembran las células HEK293 (ATCC, CRL-1573) en un matraz T75 a  $3 \times 10^6$  en 20 ml de DMEM que se complementa con un aminoácido no esencial en concentración 0,1 mM, piruvato sódico 1mM, L-glutamina 2mM, penicilina-estreptomicina y FCS al 10%. Después de una noche de cultivo, las células se transfectan con 1) un indicador de pNFkB-TA-luciferasa (0,4 ug) (BD clontech, Palo Alto, CA) y con 2) pGL4,74 (0,01 ug) que lleva un promotor TK, que no es sensible a la estimulación de NF-kB y que lleva un gen de *Renilla* luciferasa, usado como un control interno (Promega, WI) y 3) separadamente con un constructor TLR siguiente (10 ug): TLR humano (hTLR) 7, hTLR8, constructores pino TLR7 de ratón (mTLR7) (Invivogene, CA), usando el reactivo para la transfección Fugene 6 (Roche). Las células transfectadas se recogen después de 24 horas de transfección y se siembran en una placa de 96 pocillos y en una placa de fondo plano ( $1 \times 10^4$  células/pocillo) y se estimula con los compuestos de ensayo con las siguientes concentraciones: 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03 uM. Después de una noche de estimulación del compuesto, las células se ensayan para la expresión de las luciferasas de la mosca y de la renilla usando el Sistema de Ensayo con el Indicador Dual-Luciferasa (Promega, WI). La activación de NF-kb es directamente proporcional a las unidades de luciferasa en la mosca, que se mide contra el control interno de las unidades de luciferasa en la renilla.

15 Estudios *In Vivo* de los Adyuvantes

En suero salino tamponado con fosfato (PBS), 25 microgramos del antígeno gp120dV2EnvSF162 (proteína gp120 recombinante derivada de la secuencia de la cepa SF162 del VIH-1 - se elimina el dominio V2; Pharm Res. 21 de Diciembre de 2004 (12): 2148-52) se mezcla con 50 microlitros del adyuvante MF59, seguido de la adición de 0,1, 5 ó 25 microgramos de un potenciador de la función inmune de molécula pequeña (SMIP) y se ajusta a 100 microlitros con PBS. Posteriormente se inyectan 50 microlitros de la disolución en los músculos tibiales anteriores de los ratones BALB/c hembra tanto derecho como izquierdo (Día 0), hasta un volumen total de 100 microlitros por cada ratón. Cuatro semanas después (Día 28), se inyectan de nuevo 50 microlitros de la disolución en los músculos tibiales anteriores del ratón tanto derecho como izquierdo. Siete días después de la segunda vacuna (Día 34), se recogen las muestras de suero y el día después (Día 35) se retiran los bazos. Se ensayan las muestras del suero con un suero específico Env IgG2a para ELISA y un suero específico Env IgG1 para ELISA. Se ensayan las muestras de bazo mediante Env-específico, linfocitos T CD4 y CD8 esplénicos que producen citoquinas.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, en la que:

cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  está seleccionado, independientemente, entre  $-(CH_2)_mCH=CH(CH_2)_nR^6$  y alquilo  $C_{1-6}$ , en la que el grupo alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN,  $NO_2$ , alcoxi  $C_{1-6}$  y haloalcoxi  $C_{1-6}$ ;

10  $R^3$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heterociclilo, cicloalquilo  $C_{3-14}$ ,  $-(CH_2)_mCH=CH(CH_2)_nR^6$ ,  $-(CH_2)_mC=C(CH_2)_nR^6$ ,  $-C(=O)NR^7R^8$ ,  $-C(=O)R^9$ ,  $-C(=O)OR^9$ , o  $-S(=O)_qR^{10}$ , en el que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heterociclilo, cicloalquilo  $C_{3-14}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;

15 cada uno  $R^4$  y  $R^5$  está seleccionado, independientemente, entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halógeno, trihalometilo,  $-NR^7R^8$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(=O)R^9$ ,  $-C(=O)OR^9$ ,  $-C(=O)NR^7R^8$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$  en los que alquilo  $C_{1-6}$  ó el grupo alcoxi  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;

20 cada  $R^6$  es independientemente H, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ ,  $C(=O)OH$  o  $C(=O)O$ -alquilo  $C_{1-6}$ , en el que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  y arilo  $C_{6-10}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;

25 cada uno de  $R^7$  y  $R^8$  está seleccionado, independientemente, entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , ariloxi  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_mCH=CH(CH_2)_nR^{11}$  y  $-(CH_2)_mC=C(CH_2)_nR^{11}$ , en los que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$  y ariloxi  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con hasta 10 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;

30 o  $R^7$  y  $R^8$  junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;

35 cada  $R^9$  es independientemente H, arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;

40 cada  $R^{10}$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , trihalometilo o  $-NR^7R^8$ , en el que cada uno de los grupos alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo y arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;

50  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ ;

- 5 cada R<sup>11</sup> es independientemente H, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, C(=O)OH o C(=O)O-(alquilo C<sub>1-6</sub>), en el que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, oxo, imino, guanidino, amidino, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, C(=S)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, OC(=O)R<sup>b</sup>, OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, S(=O)R<sup>b</sup>, S(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(=O)<sub>2</sub>OH, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;
- 10 cada uno de R<sup>a</sup>, R<sup>a</sup> y R<sup>a</sup> está seleccionado, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilalquilo y heterocicilalquilo, en los que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilalquilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, NO<sub>2</sub>, oxo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- 15 cada uno de R<sup>b</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>b</sup> está seleccionado, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilalquilo y heterocicilalquilo, en los que cada uno de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, NO<sub>2</sub>, oxo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- 20 cada uno de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> está seleccionado, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilalquilo y heterocicilalquilo, en los que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilalquilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, NO<sub>2</sub>, oxo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- 25 o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros;
- 30 cada uno de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> está seleccionado, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilalquilo y heterocicilalquilo, en los que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilalquilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, NO<sub>2</sub>, oxo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- 35 o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros;
- 40 cada uno de R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> está seleccionado, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilalquilo y heterocicilalquilo, en los que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilalquilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, NO<sub>2</sub>, oxo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- 45 o R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros;
- cada uno de m y n se selecciona, independientemente, entre 0, 1, 2 y 3; y cada q es independientemente 0, 1 ó 2.
- 50 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>.
- 55 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>, en el que alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH y alcoxi C<sub>1-4</sub>.
- 60 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>, tal como metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es n-propilo.



7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^3$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN,  $NO_2$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ .
- 5 8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^3$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN,  $NO_2$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ .
- 10 9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^3$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN,  $NO_2$ , alcoxi  $C_{1-6}$  y haloalcoxi  $C_{1-6}$ .
10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^3$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH y alcoxi  $C_{1-4}$ .
11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^3$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos OH.
12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^3$  es alquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido con un OH.
- 15 13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^3$  es alquilo  $C_{3-6}$  sustituido con un grupo OH.
14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^3$  es  $-CH_2CH(CH_3)_2$  ó  $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$ .
15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^3$  es  $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$ .
16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  está seleccionado, independientemente, entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heterociclilo,  $-NR^7R^8$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(=O)R^9$ ,  $-C(=O)OR^9$  y  $-C(=O)NR^7R^8$ , en el que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$  y heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $C(=S)NR^cR^d$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^a$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $S(=O)R^b$ ,  $S(=O)NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2OH$ ,  $S(=O)_2R^b$  y  $S(=O)_2NR^cR^d$ .
17. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:
- 25 cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  está seleccionado, independientemente, entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heterociclilo,  $-NR^7R^8$ ,  $-OR^9$ ,  $-C(=O)R^9$ ,  $-C(=O)OR^9$ , y  $-C(=O)NR^7R^8$ , en el que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , y heterociclilo esta opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo, ariloxi  $C_{6-10}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  y haloalcoxi  $C_{1-6}$ ;
- 30 cada uno de  $R^7$  y  $R^8$  está seleccionado, independientemente, entre H, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $C_{1-6}$  alcoxi, alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , ariloxi  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , en el que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ ,  $C_{1-6}$  alcoxi, alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , ariloxi  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo, ariloxi  $C_{6-10}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  y haloalcoxi  $C_{1-6}$ ;
- 35 o  $R^7$  y  $R^8$  junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo, ariloxi  $C_{6-10}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  y haloalcoxi  $C_{1-6}$ ; y
- 40 cada  $R^9$  es independientemente H ó alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo, ariloxi  $C_{6-10}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  y haloalcoxi  $C_{1-6}$ .
18. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:
- 45 cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  está seleccionado, independientemente, entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heterociclilo,  $-NR^7R^8$  y  $-OR^9$ , en el que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$  y heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo, ariloxi  $C_{6-10}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  y haloalcoxi  $C_{1-6}$ ;
- 50 cada uno de  $R^7$  y  $R^8$  está seleccionado, independientemente, entre H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , ariloxi  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , en el que cada uno de alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , arilo  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$  y ariloxi  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-14}$ , heterociclilo, ariloxi  $C_{6-10}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  y haloalcoxi  $C_{1-6}$ ;
- 55 o  $R^7$  y  $R^8$  junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN,  $NO_2$ ,

alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, ariloxi C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>.

R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, ariloxi C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>.

5

19. El compuesto de la reivindicación 1 en la que:

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> está seleccionado, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y -OR<sup>9</sup>, en el que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub> y arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, ariloxi C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>;

10

cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> está seleccionado, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>;

o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>; y

15

R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> ó ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

20. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> está seleccionado, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> ó -OR<sup>9</sup>, en el que cada uno de alquilo C<sub>1-6</sub> y arilo C<sub>6-10</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, heterociclilo, ariloxi C<sub>6-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>;

20

cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> está seleccionado, independientemente, entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>;

o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterociclilo, en el que el grupo heterociclilo está seleccionado entre azepanilo, morfolino, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino y aziridinilo;

25

y  
R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> ó ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

21. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> está seleccionado, independientemente, entre H, arilo C<sub>6-10</sub>, azepanilo, morfolino, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, aziridinilo, -NHR<sup>8</sup> y -OR<sup>9</sup>; y

30

cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> está seleccionado, independientemente, entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

22. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> está seleccionado, independientemente, entre H, arilo C<sub>6-10</sub>, azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, aziridinilo, -NHR<sup>8</sup> y -OR<sup>9</sup>; y

35

cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es, independientemente, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

23. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:

cada R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> está seleccionado, independientemente, entre H, arilo C<sub>6-10</sub>, azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, aziridinilo, -NHR<sup>8</sup> ó -OR<sup>9</sup>; y

40

cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con metoxi.

24. El compuesto de la reivindicación 1 en el que uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es H y el otro grupo es fenilo, piperidinilo, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub> ó -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>.

25. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>4</sup> es H y R<sup>5</sup> es fenilo, piperidinilo, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub> ó -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>.

45

26. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>4</sup> es fenilo, piperidinilo, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub> ó -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>; y R<sup>5</sup> es H.

27. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:

cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> está seleccionado, independientemente, entre metilo, etilo, n-propilo y n-butilo;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con OH;

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> está seleccionado, independientemente, entre H, arilo C<sub>6-10</sub>, azepanilo, piperazinilo, morfolino, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, aziridinilo, -NHR<sup>8</sup> y -OR<sup>9</sup>; y

50

cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> está seleccionado, independientemente, entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y ariloxi C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

28. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:

- 5 R<sup>1</sup> es metilo;  
 R<sup>2</sup> es n-propilo;  
 R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con OH;  
 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona, independientemente, entre H, arilo C<sub>6-10</sub>, azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínilo, aziridinilo, -NHR<sup>8</sup> y -OR<sup>9</sup>; y  
 cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es, independientemente, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

29. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:

- 10 R<sup>1</sup> es metilo;  
 R<sup>2</sup> es n-propilo;  
 R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con OH;  
 uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es H y el otro está seleccionado entre arilo C<sub>6-10</sub>, azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínilo, aziridinilo, -NHR<sup>8</sup> y -OR<sup>9</sup>; y  
 cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es, independientemente, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

15 30. El compuesto de la reivindicación 1 en la que:

- 20 R<sup>1</sup> es metilo;  
 R<sup>2</sup> es n-propilo;  
 R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con OH;  
 R<sup>4</sup> es H;  
 R<sup>5</sup> está seleccionado entre arilo C<sub>6-10</sub>, azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínilo, aziridinilo, -NHR<sup>8</sup> y -OR<sup>9</sup>; y  
 cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es, independientemente, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

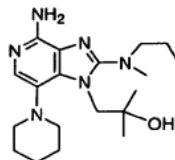
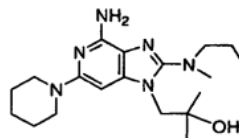
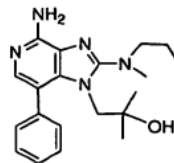
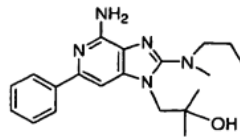
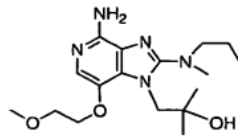
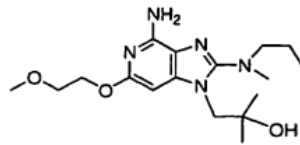
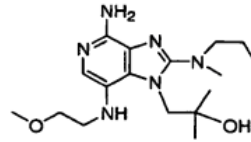
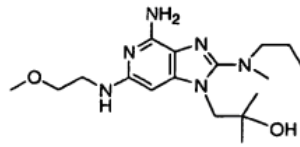
31. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:

- 25 R<sup>1</sup> es metilo;  
 R<sup>2</sup> es n-propilo;  
 R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con un grupo OH;  
 R<sup>4</sup> está seleccionado entre arilo C<sub>6-10</sub>, azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínilo, aziridinilo, -NHR<sup>8</sup> y -OR<sup>9</sup>;  
 R<sup>5</sup> es H; y  
 30 cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es, independientemente, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

32. El compuesto de la reivindicación 1 en el que:

- 35 R<sup>1</sup> es metilo;  
 R<sup>2</sup> es n-propilo;  
 R<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ó -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH);  
 uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es H y el otro está seleccionado entre fenilo, piperidinilo, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub> y -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>-

33. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto es una cualquiera de las siguientes estructuras:



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

- 5 34. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-33 para su uso en un procedimiento de inducción de la biosíntesis del interferón en un sujeto.
35. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-33 para su uso en un procedimiento de modulación de una respuesta inmune en un sujeto.
36. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-33 para su uso en un procedimiento para

la inducción de la producción de TNF- $\alpha$  en un sujeto.

37. El compuesto de la reivindicación 36, en el que el compuesto tiene una concentración promedio del fármaco en estado estacionario en la sangre inferior a 20  $\mu$ M.

5 38. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-33 para su uso en un procedimiento de inducción de una respuesta inmune en un sujeto.

39. El compuesto de la reivindicación 38, en el que la respuesta inmune involucra una cualquiera de las siguientes:

- i) la producción de citoquinas; o
- ii) la producción aumentada de TNF- $\alpha$ .

40. El compuesto de la reivindicación 38, en el que el sujeto padece una cualquiera de las siguientes:

- 10
- i) una infección microbiana; o
  - ii) una infección vírica.

41. El compuesto de la reivindicación 40, en el que la infección vírica es una infección vírica causada por una cualquiera de los siguientes:

- 15
- i) virus de la hepatitis C (VHC); o
  - ii) virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

42. El compuesto de la reivindicación 38, en el que el sujeto padece una cualquiera de las siguientes:

- i) proliferación celular anormal o cáncer; o
- ii) enfermedades alérgicas.

43. El compuesto de la reivindicación 38, en el que sujeto parece asma.

20 44. El compuesto de la reivindicación 38, en el que el sujeto padece lesiones cancerígenas, tales como la queratosis actínica.

45. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-33 para su uso en un procedimiento de inhibición de una quinasa.

25 46. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 35-37, 39-42 ó 44 en el que el compuesto es administrado por vía tópica.

47. Una composición farmacéutica, que comprende: el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-33 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 48. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-33 para su uso en un procedimiento de inducción de una respuesta inmune en un sujeto, que comprende: la administración al sujeto de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-33 y de un antígeno, en la que el compuesto induce una respuesta inmune al antígeno en el sujeto.

35 49. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-33 para su uso en un procedimiento para la potenciación de la respuesta inmune a un antígeno en un sujeto, que comprende: la administración al sujeto de una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-33 y un antígeno, en la que se potencia la respuesta inmune al antígeno en el sujeto.

50. Una composición que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-33 y una composición inmunogénica adicional o un antígeno.

51. La composición de la reivindicación 50, en la que la composición inmunogénica adicional comprende un antígeno.

40 52. Una composición que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-33 y un antígeno.

53. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-33 y 52 que comprende adicionalmente un adyuvante adicional.

54. La composición de la reivindicación 53, en la que el adyuvante es MF59.

45 55. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 50-54, que comprende adicionalmente poli(lactida-co-glicólido) (PLG).

56. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 51 y 52, en la que el antígeno es un antígeno bacteriano o un antígeno vírico.
57. La composición de acuerdo con la reivindicación 56, en la que el antígeno es un antígeno vírico seleccionado del grupo que consiste en virus de la Hepatitis C, virus de la Inmunodeficiencia Humana, virus de la Hepatitis B, virus del Papiloma Humano y virus de la Gripe.
58. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 57, en la que el antígeno es un antígeno del virus de la Gripe.
59. La composición de la reivindicación 58 en la que el antígeno de la gripe comprenden proteínas de superficie hemaglutinina y/o neuraminidasa.
- 10 60. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 56-59 que comprende adicionalmente un adyuvante adicional.
61. La composición de la reivindicación 60 en la que el adyuvante es MF59.
62. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 56-61 que comprende adicionalmente poli(lactida-co-glicólido) (PLG).