

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 952**

51 Int. Cl.:

A61K 39/095 (2006.01)

A61K 39/39 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/66 (2006.01)

A61K 33/08 (2006.01)

A61K 33/42 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2010 E 10766332 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2013 EP 2459216**

54 Título: **Composiciones inmunógenas que incluyen moduladores de la actividad de TLR**

30 Prioridad:

02.09.2009 US 239156 P

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

21.02.2014

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**SINGH, MANMOHAN;
SKIBINSKI, DAVID;
CIANETTI, SIMONA;
DORO, FRANCESCO;
JAIN, SIDDHARTHA y
O'HAGAN, DEREK, THOMAS**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 443 952 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).

Composiciones inmunógenas que incluyen moduladores de la actividad de TLR**Descripción**

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de EE.UU. 61/239.156, presentada el 2 de septiembre de 2009.

CAMPO DE LA INVENCION

10 La invención se refiere a moduladores de los receptores tipo Toll (TLR) y a tales compuestos para su uso en los métodos descritos en el presente documento, por ejemplo, cuando se administran conjuntamente con antígenos y adyuvantes que contienen aluminio.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 El sistema inmunitario innato logra la detección temprana de las clases específicas de patógenos con la ayuda de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Los patógenos detectados incluyen virus, bacterias, protozoos y hongos, y cada uno expresa constitutivamente un conjunto de moléculas resistentes a las mutaciones, específicas de clase, llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Estos marcadores
20 moleculares pueden estar compuestos por proteínas, hidratos de carbono, lípidos, ácidos nucleicos o combinaciones de los mismos, y pueden estar situados interna o externamente. Los ejemplos de PAMP incluyen hidratos de carbono bacterianos (lipopolisacárido o LPS, manosa), ácidos nucleicos (ADN o ARN bacteriano o viral), peptidoglicanos y ácidos lipoteicoicos (de bacterias Gram positivas), N-formilmetionina, lipoproteínas y glucanos fúngicos.

25 Los receptores de reconocimiento de patrones han evolucionado para aprovechar las tres cualidades de PAMP. En primer lugar, la expresión constitutiva permite al hospedador detectar el patógeno independientemente de la etapa de su ciclo vital. En segundo lugar, los PAMP son específicos de clase, lo que permite al hospedador distinguir entre los patógenos y adaptar así su respuesta. En tercer lugar, la resistencia a las mutaciones permite al
30 hospedador reconocer al patógeno independientemente de su cepa concreta.

Los receptores de reconocimiento de patrones están implicados en algo más que el reconocimiento de los patógenos a través de sus PAMP. Una vez unidos, los receptores de reconocimiento de patrones tienden a agruparse, atraer hacia el complejo otras proteínas extracelulares e intracelulares, e iniciar las cascadas de
35 señalización que en última instancia afectan a la transcripción. Además, los receptores de reconocimiento de patrones están implicados en las funciones de apoptosis, activación del complemento, coagulación, fagocitosis e inflamación en respuesta a la detección de patógenos.

Los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) pueden dividirse en PRR endocíticos o PRR de señalización. Los PRR de señalización incluyen las grandes familias de receptores tipo Toll unidos a membrana (TLR) y receptores tipo NOD citoplasmáticos, mientras que los PRR endocíticos promueven la fijación, la ingestión y la destrucción de los microorganismos por los fagocitos sin transmitir una señal intracelular, se encuentran en todos
40 fagocitos e intervienen en la eliminación de las células apoptóticas. Además, los PRR endocíticos reconocen los carbohidratos e incluyen los receptores de manosa de los macrófagos, los receptores de glucano presentes en todos los fagocitos y los receptores scavenger que reconocen ligandos cargados.

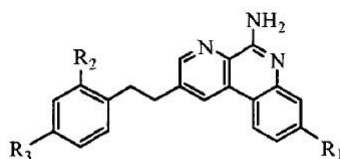
En el documento WO 2007/109813 se describen compuestos de imidazoquinoxalina que son agonistas de TLR7 o TLR8 como modificadores de la respuesta inmunitaria en composiciones inmunógenas que comprenden
50 antígenos.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. En el presente documento se proporcionan composiciones inmunógenas que comprenden un agonista del receptor tipo Toll 7 (TLR7), un
55 adyuvante que contiene aluminio y un antígeno. Tales agonistas de TLR7 son inmunopotenciadores que se unen a adyuvantes que contienen aluminio seleccionados de entre hidróxido de aluminio, oxihidróxido de aluminio e hidroxifosfato de aluminio. En una forma de realización preferente, el agonista de TLR7 es un compuesto de Fórmula (I) como se describe más adelante. Por lo tanto, en el presente documento también se proporcionan composiciones inmunógenas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) (que se describe más adelante), un adyuvante que
60 contiene aluminio y un antígeno. En determinadas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) está presente en una cantidad eficaz para provocar, inducir o potenciar una respuesta inmunitaria frente al antígeno en un sujeto al que se administra la composición. En tales composiciones inmunógenas el compuesto de Fórmula (I) está presente en una cantidad suficiente para producir un efecto inmunoestimulador al ser administrado. En tales composiciones inmunógenas el adyuvante que contiene aluminio está seleccionado de entre hidróxido de aluminio, oxihidróxido de aluminio e hidroxifosfato de aluminio. En determinadas formas de realización de tales composiciones inmunógenas, el
65 adyuvante que contiene aluminio es oxihidróxido de aluminio o hidróxido de aluminio. En determinadas formas de

realización de tales composiciones inmunógenas, el antígeno es un antígeno bacteriano (tal como un antígeno de MenB, un sacárido de MenA, un sacárido de MenY, un sacárido de MenW135, sacárido de MenC, etc.). En otras formas de realización de tales composiciones inmunógenas, el antígeno es un antígeno viral (tal como un antígeno de RSV, un antígeno de la gripe, etc.). En determinadas formas de realización de tales composiciones inmunógenas, el antígeno es un polipéptido. En determinadas formas de realización de tales composiciones inmunógenas, el antígeno es un sacárido. En determinadas formas de realización tales composiciones inmunógenas comprenden adicionalmente un adyuvante adicional. En determinadas formas de realización, una composición inmunógena de este tipo es un sólido secado. En determinadas formas de realización, una composición inmunógena de este tipo es un sólido liofilizado.

En un aspecto proporcionado en el presente documento, los compuestos de Fórmula (I) incluyen sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), los derivados N-óxido, derivados profármaco, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, y tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que:

R¹ es H, alquilo C₁-C₆, -C(R⁵)₂OH, -L¹R⁵, -L¹R⁶, -L²R⁵, -L²R⁶, -OL²R⁵ u -OL²R⁶;

L¹ es -C(O)- u -O-;

L² es alquileo C₁-C₆, alqueniengo C₂-C₆, arileno, heteroarileno o -((CR⁴R⁴)_pO)_q(CH₂)_p-, en la que el alquileo C₁-C₆ y el alqueniengo C₂-C₆ de L² están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos fluoro;

cada L³ está seleccionado independientemente de entre alquileo C₁-C₆ y -((CR⁴R⁴)_pO)_q(CH₂)_p-, en la que el alquileo C₁-C₆ de L³ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos fluoro;

L⁴ es arileno o heteroarileno;

R² es H o alquilo C₁-C₆;

R³ está seleccionado de entre alquilo C₁-C₄, -L³R⁵, -L¹R⁵, -L³R⁷, -L³L⁴L³R⁷, -L³L⁴R⁵, -L³L⁴L³R⁵, -OL³R⁵, -OL³R⁷, -OL³L⁴R⁷, -OL³L⁴L³R⁷, -OR⁸, -OL³L⁴R⁵, OL³L⁴L³R⁵ y -C(R⁵)₂OH;

cada R⁴ está seleccionado independientemente de entre H y fluoro;

R⁵ es -P(O)(OR⁹)₂;

R⁶ es -CF₂P(O)(OR⁹)₂ o -C(O)OR¹⁰;

R⁷ es -CF₂P(O)(OR⁹)₂;

R⁸ es H o alquilo C₁-C₄;

cada R⁹ está seleccionado independientemente de entre H y alquilo C₁-C₆;

R¹⁰ es H o alquilo C₁-C₄;

cada p está seleccionado independientemente de entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y q es 1, 2, 3 ó 4;

a condición de que cuando R³ sea alquilo C₁-C₄ u -OR⁸, R¹ sea -C(R⁵)₂OH, -L¹R⁵, -L¹R⁶, -L²R⁵, -L²R⁶, -OL²R⁵, u -OL²R⁶, en la que R⁶ es -CF₂P(O)(OR⁹)₂.

En determinadas formas de realización de los compuestos de Fórmula (I), R¹ es alquilo C₁-C₆, en otras formas de realización R¹ es un metilo. En determinadas formas de realización, R¹ es H. En otras formas de realización, R¹ es -C(R⁵)₂OH, -L¹R⁵, -L¹R⁶, -L²R⁵, -L²R⁶, -OL²R⁵, u -OL²R⁶.

En determinadas formas de realización de los compuestos de Fórmula (I), cuando R¹ es -C(R⁵)₂OH, -L¹R⁵, -L¹R⁶, -L²R⁵, -L²R⁶, -OL²R⁵, u -OL²R⁶, entonces R³ es -OR⁸ o alquilo C₁-C₆. En determinadas formas de realización, R¹ es -C(R⁵)₂OH, -L¹R⁵, -L¹R⁶, -L²R⁵, -L²R⁶, OL²R⁵ u -OL²R⁶, y R³ es -OMe.

En algunas formas de realización de los compuestos de Fórmula (I), R² es alquilo C₁-C₆. En determinadas formas de realización, R² es metilo.

En algunas formas de realización de los compuestos de Fórmula (I), R³ está seleccionado de entre alquilo C₁-C₄, -L³R⁵, -L¹R⁵, -L³R⁷, -L³L⁴L³R⁷, -L³L⁴R⁵, y -L³L⁴L³R⁵. En formas de realización alternativas, R³ está seleccionado de entre -OL³R⁵, -OL³R⁷, -OL³L⁴R⁷, -OL³L⁴L³R⁷, -OR⁸, -OL³L⁴R⁵, -OL³L⁴L³R⁵ y -C(R⁵)₂OH. En determinadas formas de realización, R³ es -OL³R⁵, en la que -OL³R⁵ es un grupo de fórmula -O(CH₂)₁₋₅P(O)(OR)₂. En otras formas de realización, R³ es -OL³R⁵, en la que -OL³R⁵ es un grupo de fórmula -O(CH₂)₁₋₅CF₂P(O)(OR)₂.

En algunas formas de realización, R³ está seleccionado de entre alquilo C₁-C₄, -L³R⁵, -L¹R⁵, -L³R⁷, -L³L⁴L³R⁷, -L³L⁴R⁵, -L³L⁴L³R⁵, -OL³R⁵, -OL³R⁷, -OL³L⁴R⁷, -OL³L⁴L³R⁷, -OR⁸, -OL³L⁴R⁵ y -OL³L⁴L³R⁵.

Cuando está presente más de un R⁹, como en compuestos que comprenden un resto -P(O)(OR⁹)₂, los grupos R⁹ son iguales o son diferentes. En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R⁹ es H en cada aparición. En otras formas de realización, al menos un R⁹ es H y el otro R⁹ es alquilo C₁-C₆. En otras formas de realización, al menos un R⁹ es H y el otro R⁹ es metilo. En otras formas de realización, al menos un R⁹ es H y el otro R⁹ es etilo. En otras formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), cada R⁹ es alquilo C₁-C₆ y en determinadas formas de realización, R⁹ es metilo o etilo, o una combinación de los mismos.

En determinadas formas de realización de los compuestos de Fórmula (I), L² y/o L³ es un grupo de fórmula -((CR⁴R⁴)_pO)_q(CH₂)_p-, y en determinadas formas de realización, este grupo tiene la fórmula -(CH₂CH₂O)₁₋₃(CH₂)₁₋₃-.

En determinadas formas de realización de los compuestos de Fórmula (I), L² es alquileo C₁-C₆, mientras que en otras formas de realización L² es alquileo C₁-C₆ sustituido con uno a cuatro grupos fluoro. En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), L² tiene la fórmula (CH₂)₀₋₅CF₂, en la que el carbono sustituido con flúor no está directamente fijado al anillo de fenilo de la Fórmula I. En determinadas formas de realización de los compuestos de Fórmula (I), L² es alquileo C₂-C₆, mientras que en otras formas de realización L² es alquileo C₂-C₆ sustituido con uno a cuatro grupos fluoro.

En determinadas formas de realización de los compuestos de Fórmula (I), L³ es alquileo C₁-C₆, mientras que en otras formas de realización L³ es alquileo C₁-C₆ sustituido con uno a cuatro grupos fluoro. En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), L³ tiene la fórmula (CH₂)₀₋₅CF₂, en la que el carbono sustituido con flúor no está directamente fijado al anillo de fenilo de la Fórmula I.

En determinadas formas de realización de los compuestos de Fórmula (I), L² es arileno o heteroarileno. En algunas de estas formas de realización, L² es fenileno, tal como fenileno sustituido en las posiciones 1 y 3 o fenileno sustituido en las posiciones 1 y 4.

En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es alquilo C₁-C₆; R³ es -OL³R⁵ u -OL³R⁷; R⁵ es -P(O)(OR⁹)₂; R⁷ es -CF₂P(O)(OR⁹)₂ y L³ es alquileo C₁-C₆.

En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es alquilo C₁-C₆; R³ es -OL³R⁵ u -OL³R⁷; R⁵ es -P(O)(OR⁹)₂; R⁷ es -CF₂P(O)(OR⁹)₂; L³ es -((CR⁴R⁴)_pO)_q(CH₂)_p-; R⁴ es H; q es 1 ó 2 y p es 2.

En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R¹ es -L²R⁶; R² es alquilo C₁-C₆; R³ es -OL³R⁵ u -OL³R⁷; R⁵ es -P(O)(OR⁹)₂; R⁶ es -C(O)OR¹⁰; R⁷ es -CF₂P(O)(OR⁹)₂; L² es alquileo C₁-C₆ y L³ es alquileo C₁-C₆.

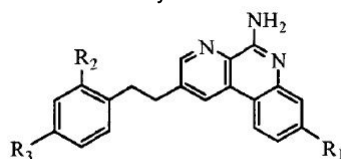
En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R¹ es -L²R⁶; R² es alquilo C₁-C₆; R³ es -OL³R⁵ u -OL³R⁷; R⁵ es -P(O)(OR⁹)₂; R⁶ es -C(O)OR¹⁰; R⁷ es -CF₂P(O)(OR⁹)₂; L² es alquileo C₁-C₆; L³ es -((CR⁴R⁴)_pO)_q(CH₂)_p-; R⁴ es H; q es 1 ó 2 y p es 2.

En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R¹ es -C(R⁵)₂OH, -L¹R⁵, -L²R⁵ o -L¹R⁶; R² es alquilo C₁-C₆; R³ es -OR⁸; R⁸ es alquilo C₁-C₆; R⁵ es -P(O)(OR⁹)₂; R⁶ es -CF₂P(O)(OR⁹)₂; L¹ es -C(O)- y L² es alquileo C₁-C₆ o alquileo C₂-C₆, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos fluoro.

En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es alquilo C₁-C₆; R³ es -OL³L⁴R⁵, -OL³L⁴L³R⁵ u -OL³L⁴L³R⁷; R⁵ es -P(O)(OR⁹)₂; R⁷ es -CF₂P(O)(OR⁹)₂; cada L³ es independientemente un alquileo C₁-C₆ y L⁴ es fenileno.

En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R¹ es alquilo C₁-C₆; R² es alquilo C₁-C₆; R³ es -C(R⁵)₂OH o -L¹R⁵; R⁵ es -P(O)(OR⁹)₂ y L¹ es -C(O)- u -O-.

En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), los derivados N-óxido, derivados profármaco, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos



Fórmula (I)

R^1 es alquilo C_1-C_4 , $-C(R^5)_2OH$, $-L^1R^5$, $-L^2R^5$, $-L^2R^6$, OL^2R^5 u $-OL^2R^6$;
 L^1 es $-C(O)-$ u $-O-$;
 L^2 es alquileno C_1-C_6 , alquenileno C_2-C_6 , arileno, heteroarileno o $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$, en la que el alquileno C_1-C_6 y el alquenileno C_2-C_6 de L^2 están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos fluoro;
 5 cada L^3 está seleccionado independientemente de entre alquileno C_1-C_6 y $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$, en la que el alquileno C_1-C_6 de L^3 está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos fluoro;
 L^4 es arileno o heteroarileno;
 R^2 es H o alquilo C_1-C_4 ;
 R^3 está seleccionado de entre $-L^3R^5$, $-L^1R^5$, $-L^3R^7$, $-L^3L^4L^3R^7$, $-L^3L^4R^5$, $-L^3L^4L^3R^5$, $-OL^3R^5$, $-OL^3R^7$, $-OL^3L^4R^7$,
 10 $-OL^3L^4L^3R^7$, $-OR^8$, $-OL^3L^4R^5$, $-OL^3L^4L^3R^5$ y $-C(R^5)_2OH$;
 cada R^4 está seleccionado independientemente de entre H y fluoro;
 R^5 es $-P(O)(OH)_2$;
 R^6 es $-CF_2P(O)(OH)_2$ o $-C(O)OH$;
 R^7 es $-CF_2P(O)(OH)_2$;
 15 R^8 es H o alquilo C_1-C_4 ;
 cada p está seleccionado independientemente de entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6;
 q es 1, 2, 3 ó 4,

20 a condición de que cuando R^3 sea $-OR^8$, R^1 sea $-C(R^5)_2OH$, $-L^1R^5$, $-L^1R^6$, $-L^2R^5$, $-L^2R^6$, $-OL^2R^5$ u $-OL^2R^6$, en la que R^6 es $-CF_2P(O)(OH)_2$.

25 En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es alquilo C_1-C_6 ; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-OL^3R^5$ u $-OL^3R^7$; R^5 es $-P(O)(OH)_2$; R^7 es $-CF_2P(O)(OH)_2$ y L^3 es alquileno C_1-C_6 .

25 En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es alquilo C_1-C_6 ; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-OL^3R^5$ u $-OL^3R^7$; R^5 es $-P(O)(OH)_2$; R^7 es $-CF_2P(O)(OH)_2$; L^3 es $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$; R^4 es H; q es 1 ó 2 y p es 2.

30 En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es $-L^2R^6$; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-OL^3R^5$ u $-OL^3R^7$; R^5 es $-P(O)(OH)_2$; R^6 es $-C(O)OH$; R^7 es $-CF_2P(O)(OH)_2$; L^2 es alquileno C_1-C_6 , y L^3 es alquileno C_1-C_6 .

35 En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es $-L^2R^6$; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-OL^3R^5$ u $-OL^3R^7$; R^5 es $-P(O)(OH)_2$; R^6 es $-C(O)OH$; R^7 es $-CF_2P(O)(OH)_2$; L^2 es alquileno C_1-C_6 ; L^3 es $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$; R^4 es H; q es 1 ó 2, y p es 2.

40 En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es $-C(R^5)_2OH$, $-L^1R^5$, $-L^2R^5$ o $-L^1R^6$; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-OR^8$; R^8 es alquilo C_1-C_6 ; R^5 es $-P(O)(OH)_2$; R^6 es $-CF_2P(O)(OH)_2$; L^1 es $-C(O)-$, y L^2 es alquileno C_1-C_6 o alquenileno C_2-C_6 , cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos fluoro.

40 En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es alquilo C_1-C_6 ; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-OL^3L^4R^5$, $-OL^3L^4L^3R^5$, u $-OL^3L^4L^3R^7$; R^5 es $-P(O)(OH)_2$; R^7 es $-CF_2P(O)(OH)_2$; cada L^3 es independientemente un alquileno C_1-C_6 , y L^4 es fenileno.

45 En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es alquilo C_1-C_6 ; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-C(R^5)_2OH$ o $-L^1R^5$; R^5 es $-P(O)(OH)_2$, y L^1 es $-C(O)-$ u $-O-$.

50 En determinadas formas de realización de los compuestos anteriormente mencionados de Fórmula (I), R^8 es metilo. En determinadas formas de realización de los compuestos anteriormente mencionados de Fórmula (I), R^1 es metilo. En determinadas formas de realización de los compuestos anteriormente mencionados de Fórmula (I), R^2 es metilo.

55 En determinadas formas de realización el compuesto de Fórmula (I) está seleccionado de entre: ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorobutilfosfónico; ácido 3-(5-amino-2-(4-(4,4-difluoro-4-fosfonobutoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-fosfonoetoxi)etoxi)etoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; dihidrogenofosfato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenilo; ácido (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metilfosfónico; ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluoropentilfosfónico; ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorobutilfosfónico; ácido 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)-1,1-difluoropropilfosfónico; ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenil)-1,1-difluoroetilfosfónico; ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-oxoetilfosfónico; ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)vinilfosfónico; ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etilfosfónico; ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1-fluorovinilfosfónico; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-

5 il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenilfosfónico; ácido 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carbonilfosfónico; ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(3-fosfonopropoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; ácido (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(hidroxi)metilendifosfónico; ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi)etoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; ácido (5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)(hidroxi)metilendifosfónico; ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-fosfonoetoxi)etoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etilfosfónico; ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)hexilfosfónico; ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorohexilfosfónico; ácido 4-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)bencilfosfónico, ácido 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)etilfosfónico. En formas de realización adicionales el compuesto de Fórmula (I) está seleccionado de entre: ácido 3-[5-amino-2-(2-{4-[2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi]-2-metilfenil}etil)benzo[f]1,7-naftiridin-8-il]propanoico; ácido {5-[4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f]1,7-naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi]pentil}fosfónico y ácido [4-[4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f]1,7-naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi]butil}fosfónico. Cada uno de estos compuestos comprende individualmente una forma de realización preferente de los compuestos, composiciones y métodos descritos en el presente documento.

En determinadas formas de realización, los compuestos de la invención no son bifosfonatos.

20 Otro aspecto proporcionado en el presente documento es un método para potenciar la eficacia de una composición inmunógena, en el que la composición inmunógena comprende un adyuvante que contiene aluminio, y el método comprende añadir una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) a la composición inmunógena. En tales métodos el adyuvante que contiene aluminio está seleccionado de entre hidróxido de aluminio, oxihidróxido de aluminio e hidroxifosfato de aluminio. En determinadas formas de realización de tales métodos, el adyuvante que contiene aluminio es oxihidróxido de aluminio o hidróxido de aluminio.

30 Otro aspecto proporcionado en el presente documento es una composición inmunógena tal como se define en las reivindicaciones para su uso en métodos para provocar o inducir una respuesta inmunitaria en un vertebrado. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición inmunógena tal como se define en las reivindicaciones para su uso en métodos para provocar o inducir una respuesta de linfocitos T citotóxicos (CTL) en un vertebrado. En otras formas de realización, la presente invención proporciona una composición inmunógena tal como se define en las reivindicaciones para su uso en métodos para provocar o inducir una respuesta inmunitaria dependiente de anticuerpos en un vertebrado.

35 En el presente documento también se describen métodos para preparar las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento.

40 En el presente documento también se describen composiciones de vacuna que comprenden una composición inmunógena de la invención.

45 En el presente documento también se describen compuestos de Fórmula (I) que se unen a adyuvantes que contienen aluminio, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), los derivados N-óxido, derivados profármaco, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos. En determinados aspectos tales compuestos de Fórmula (I) son inmunopotenciadores y agonistas de TLR7.

En el presente documento también se describen métodos para utilizar los compuestos de Fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos.

50 Otro aspecto proporcionado en el presente documento son composiciones farmacéuticas tal como se definen en las reivindicaciones que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede formularse para la administración intravenosa, la administración intravitreal, la administración intramuscular, la administración oral, la administración rectal, la inhalación, la administración nasal, la administración tópica, la administración oftálmica o la administración ótica. En otras formas de realización, las composiciones farmacéuticas están en forma de comprimido, píldora, cápsula, líquido, inhalante, solución para pulverización nasal, supositorio, solución, emulsión, pomada, gotas para los ojos o gotas para los oídos. En otras formas de realización, tales composiciones farmacéuticas incluyen adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

60 Otro aspecto proporcionado en el presente documento son composiciones farmacéuticas tal como se definen en las reivindicaciones que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), un adyuvante que contiene aluminio, un antígeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En tales composiciones farmacéuticas, el compuesto de Fórmula (I) está presente en una cantidad suficiente para producir, al ser administrado, un efecto inmunoestimulador. La composición farmacéutica puede formularse para la administración intravenosa, la administración intravitreal o la administración intramuscular. En tales composiciones, el adyuvante que contiene aluminio está seleccionado de entre hidróxido de aluminio, oxihidróxido de aluminio e

hidroxifosfato aluminio. En determinadas formas de realización de tales composiciones, el adyuvante que contiene aluminio es oxihidróxido de aluminio o hidróxido de aluminio.

5 Otro aspecto proporcionado en el presente documento es una composición farmacéutica tal como se define en las reivindicaciones que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) unido a un adyuvante que contiene aluminio y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas formas de realización, una composición de este tipo es un sólido secado. En determinadas formas de realización, una composición de este tipo es un sólido liofilizado. En tales composiciones, el adyuvante que contiene aluminio está seleccionado de entre hidróxido de aluminio, oxihidróxido de aluminio e hidroxifosfato aluminio. En determinadas formas de realización de tales composiciones, el adyuvante que contiene aluminio es oxihidróxido de aluminio o hidróxido de aluminio.

15 Otro aspecto proporcionado en el presente documento son medicamentos para tratar a un paciente que padece una enfermedad o trastorno asociado con la actividad del receptor TLR7, y tales medicamentos incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) en los que el compuesto de Fórmula (I) es un agonista del receptor TLR7.

20 Otro aspecto proporcionado en el presente documento es el uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente en el que está implicada la modulación de un receptor TLR7. También se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para inmunizar a un paciente, por ejemplo, en la que el medicamento es una vacuna.

25 También se describen métodos para activar un receptor TLR7, en los que el método incluye administrar a un sistema o a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo, activando de este modo el receptor TLR. En tales métodos, el compuesto de Fórmula (I) es un agonista del receptor TLR7. En tales métodos, los métodos pueden incluir la administración del compuesto a un sistema celular o tisular, o a un animal o ser humano.

30 También se describen métodos para tratar una enfermedad o trastorno en el que está implicada la modulación de los receptores TLR7, en los que el método incluye administrar a un sistema o sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo, tratando de este modo la enfermedad o trastorno. En tales métodos, el compuesto de Fórmula (I) es un agonista del receptor TLR7. En tales métodos, los métodos pueden incluir la administración del compuesto a un sistema celular o tisular, o a un animal o ser humano.

35 En tales métodos, la enfermedad o afección puede ser una enfermedad infecciosa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria, una enfermedad dermatológica o una enfermedad autoinmunitaria. En tales métodos, la enfermedad o afección es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma de células basales, rinitis alérgica, psoriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de mama, VIH o lupus.

40 También se describen métodos para tratar una enfermedad de proliferación celular, que comprende administrar a un sistema o sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo; en los que la enfermedad de proliferación celular es el linfoma, el osteosarcoma, el melanoma o un tumor de mama, renal, de próstata, colorrectal, de tiroides, de ovario, de páncreas, neuronal, de pulmón, de útero o gastrointestinal.

45 También se describen composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de Fórmula (I), un antígeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en las que dichas composiciones farmacéuticas son composiciones inmunógenas, y el compuesto es un inmunopotenciador y está presente en una cantidad eficaz para potenciar una respuesta inmunitaria frente al antígeno, en un sujeto que recibe la composición. Tales composiciones farmacéuticas, incluyen adicionalmente uno o más inmunorreguladores. El inmunorregulador o los inmunorreguladores incluyen uno o más adyuvantes. Tales adyuvantes están seleccionados de entre adyuvantes que son una composición que contiene minerales, una emulsión oleosa, una formulación de saponina, un virosoma, una partícula viroide, un derivado bacteriano, un derivado microbiano, un inmunomodulador humano, un bioadhesivo, un mucoadhesivo, una micropartícula, un liposoma, una formulación éter de polioxietileno, una formulación de éster de polioxietileno, un polifosfaceno, un péptido de muramilo o un compuesto de imidazoquinolona. El adyuvante puede ser una emulsión oleosa. Las composiciones inmunógenas pueden ser útiles como vacunas, y el compuesto está presente en una cantidad suficiente para producir un efecto inmunoestimulador tras su administración.

50 Otro aspecto proporcionado en el presente documento es un compuesto para uso en un método de tratamiento médico, en el que el método de tratamiento médico es para tratar una enfermedad asociada con la actividad del receptor TLR7, en el que la enfermedad está seleccionada de entre una enfermedad infecciosa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria, una enfermedad dermatológica o una enfermedad

autoinmunitaria, y en el que el compuesto es un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1. En tales métodos, la enfermedad o afección es el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la bronquitis, la dermatitis, la queratosis actínica, el carcinoma de células basales, la rinitis alérgica, la psoriasis, la esclerodermia, la urticaria, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, el cáncer, el cáncer de mama, el VIH o el lupus.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 muestra la concentración del compuesto 1 en el sobrenadante con y sin la adición de hidróxido de aluminio. La concentración se obtuvo mediante análisis HPLC.

La FIG. 2 muestra el efecto de la unión del compuesto 1 al adyuvante de hidróxido de aluminio sobre la unión de antígenos de *Neisseria meningitidis* (MenB) al adyuvante de hidróxido de aluminio.

La FIG. 3 muestra la concentración sérica del compuesto 16 durante las 24 horas posteriores a la inyección. Los rombos muestran los datos para el compuesto libre; los cuadrados para el compuesto adsorbido.

La FIG. 4 y la FIG. 5 muestran el aumento de los niveles de las citocinas indicadas 24 horas después de la administración del compuesto 6 o del compuesto 20.

La FIG. 6 muestra los títulos bactericidas contra la cepa NZ98 de sueros obtenidos después de la inmunización con 5CVMB combinado con (a) adyuvante de hidróxido de aluminio solo, (b) adyuvante de hidróxido de aluminio + 25 µg de compuesto 6, (c) adyuvante de hidróxido de aluminio + 100 µg de compuesto 6, (d) compuesto 6 solo o (e) adyuvante de hidróxido de aluminio y vesículas de membrana externa de MenB.

La FIG. 7 muestra los títulos bactericidas utilizando 5CVMB formulado (a) sin adyuvante, (b) con adyuvante de hidróxido de aluminio + OMV, (c) con 100 µg de compuesto 20, (d) con 25 µg de compuesto 20 + adyuvante de hidróxido de aluminio, o (e) con 100 µg de compuesto 20 + adyuvante de hidróxido de aluminio.

La FIG. 8 muestra los títulos bactericidas utilizando 5CVMB formulado (a) sin adyuvante, (b) con adyuvante de hidróxido de aluminio y vesículas, (c) con 100 µg de compuesto 19, (d) con 25 µmg de compuesto 19 (e) con 100 µg de compuesto 19 + adyuvante de hidróxido de aluminio o (f) con 25 µg de compuesto 19 + adyuvante de hidróxido de aluminio.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

Los términos "alqueniilo" o "alqueno", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada parcialmente insaturado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los átomos orientados aproximadamente un doble enlace están en la conformación cis (Z) o en la trans (E). En determinadas formas de realización, tal grupo alqueniilo o alqueno está opcionalmente sustituido. Tal como se utilizan en el presente documento, las expresiones "alqueniilo C₂-C₃", "alqueniilo C₂-C₄", "alqueniilo C₂-C₅", "alqueniilo C₂-C₆", "alqueniilo C₂-C₇" y "alqueniilo C₂-C₈" se refieren a un grupo alqueniilo que contiene al menos 2, y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alqueniilo es generalmente un alqueniilo C₂-C₆. Los ejemplos no limitativos de grupos alqueniilo, tal como se utilizan en el presente documento, incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo; nonenilo, decenilo y similares.

El término "alqueniileno", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un radical de hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada parcialmente insaturado derivado de un grupo alqueniilo. En determinadas formas de realización, tal grupo alqueniileno está opcionalmente sustituido. Tal como se utilizan en el presente documento, las expresiones "alqueniileno C₂-C₃", "alqueniileno C₂-C₄", "alqueniileno C₂-C₅", "alqueniileno C₂-C₆", "alqueniileno C₂-C₇" y "alqueniileno C₂-C₈" se refieren a un grupo alqueniileno que contiene al menos 2, y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono respectivamente. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alqueniileno es generalmente un alqueniileno C₂-C₆. Los ejemplos no limitativos de grupos alqueniileno tal como se utilizan en el presente documento incluyen, etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno, nonenileno, decenileno y similares.

El término "alquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. En determinadas formas de realización tales grupos alquilo están opcionalmente sustituidos. Tal como se utilizan en el presente documento, las expresiones "alquilo C₁-C₃", "alquilo C₁-C₄", "alquilo C₁-C₅", "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₇" y "alquilo C₁-C₈" se refieren a un grupo alquilo que contiene al menos 1, y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo es generalmente un alquilo C₁-C₆. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilo tal como se utilizan en

el presente documento incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares.

5 El término "alquileo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un radical de hidrocarburo divalente saturado de cadena lineal o ramificada derivado de un grupo alquilo. En determinadas formas de realización tales grupos alquileo están opcionalmente sustituidos. Tal como se utiliza en el presente documento, las expresiones "alquileo C₁-C₃", "alquileo C₁-C₄", "alquileo C₁-C₅", "alquileo C₁-C₆", "alquileo C₁-C₇" y "alquileo C₁-C₈" se refieren a un grupo alquileo que contiene al menos 1, y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono respectivamente. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquileo es generalmente un alquileo C₁-C₆.
10 Los ejemplos no limitativos de grupos alquileo tal como se utilizan en el presente documento incluyen, metileno, etileno, n-propileno, isopropileno, n-butileno, isobutileno, sec-butileno, t-butileno, n-pentileno, isopentileno, hexileno y similares.

15 El término "alcoxi", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al grupo -OR_a, en el que R_a es un grupo alquilo tal como se define en el presente documento. Un grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido. Tal como se utilizan en el presente documento, las expresiones "alcoxi C₁-C₃", "alcoxi C₁-C₄", "alcoxi C₁-C₅", "alcoxi C₁-C₆", "alcoxi C₁-C₇" y "alcoxi C₁-C₈" se refieren a un grupo alcoxi en el que el resto alquilo contiene al menos 1, y como máximo 3, 4, 5, 6, 7 u 8, átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de grupos alcoxi, tal como se utilizan en el presente documento, incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi y similares.

25 El término "arilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos con un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático y en los que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. En determinadas formas de realización tales grupos arilo están opcionalmente sustituidos. Los ejemplos no limitativos de un grupo arilo, tal como se utilizan en el presente documento, incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo, indenilo, azuleno, antraceno y similares. Como alternativa opcional, el término "arilo" puede referirse en cambio a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos condensados con un total de seis, diez o catorce átomos de carbono como miembros del anillo, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes; los ejemplos no limitativos de tales grupos arilo incluyen fenilo y naftilo.

El término "arileno", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un radical divalente derivado de un grupo arilo. En determinadas formas de realización tales grupos arileno están opcionalmente sustituidos.

35 El término "halógeno", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

El término "halo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a los radicales halógeno: fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

40 El término "haloalquilo" o la expresión "alquilo sustituido con halógeno", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo tal como se define en el presente documento, sustituido con uno o más grupos halógeno, en el que los grupos halógeno son iguales o diferentes. Un grupo haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitativos de tales grupos haloalquilo de cadena lineal o ramificada, tal como se utilizan en el presente documento, incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo sustituidos con uno o más grupos halógeno, en los que los grupos halógeno son iguales o diferentes, incluidos, pero no limitados a, trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

50 El término "haloalqueno" o la expresión "alqueno sustituido con halógeno", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a un grupo alqueno tal como se define en el presente documento, sustituido con uno o más grupos halógeno, en el que los grupos halógeno son iguales o diferentes. Un grupo haloalqueno puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitativos de tales grupos haloalqueno de cadena lineal o ramificada, tal como se utilizan en el presente documento, incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo y similares sustituidos con uno o más grupos halógeno, en los que los grupos halógeno son iguales o diferentes.

55 El término "heteroarilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos con un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en los que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo.
60 En determinadas formas de realización tales grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos. Los ejemplos no limitativos de grupos heteroarilo, tal como se utilizan en el presente documento, incluyen benzofuranilo, benzofurazanilo, benzoxazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzacepinilo, bencimidazolilo, benzotiopiranilo, benzo[1,3]dioxol, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, cinolinilo, furazanilo, furilo, furopiridinilo, imidazolilo, indolilo, indolicinilo, indolin-2-ona, indazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,8-naftiridinilo, oxazolilo, oxaindolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, ftalacinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridacinilo, piracinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinazolinilo, 4H-quinolicinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triacinilo, triazolilo y

tetrazolilo. Como alternativa opcional, el término "heteroarilo" puede referirse en cambio a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos condensados con un total de 5, 6, 9 ó 10 miembros en el anillo, en los que al menos un miembro en el anillo es un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzoxazolilo, benzopiranoilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzacepinilo, bencimidazolilo, benzotiotpiranoilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, cinolinilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indolilo, indolicinilo, indazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,8-naftiridinilo, oxazolilo, oxaindolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, ftalacinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridacinilo, piracinoilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinoxalinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triacinoilo, triazolilo y tetrazolilo.

El término "heteroarileno", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un radical divalente derivado de un grupo heteroarilo. En determinadas formas de realización tales grupos heteroarileno están opcionalmente sustituidos.

El término "heteroátomo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a uno o más de entre oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio.

El término "hidroxilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al grupo -OH.

El término "hidroxialquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo tal como se define en el presente documento sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Los ejemplos no limitativos de grupos hidroxialquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, tal como se utilizan en el presente documento, incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo sustituidos con uno o más grupos hidroxilo.

La expresión "opcionalmente sustituido", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a que el grupo de referencia puede estar sustituido, o no, con uno o más grupos adicionales seleccionados individual e independientemente de entre alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, mercaptilo, ciano, halo, carbonilo, tiocarbonilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, perhaloalquilo, perfluoroalquilo y amino, incluidos grupos amino monosustituidos y disustituidos, y los derivados protegidos de los mismos. Los ejemplos no limitativos de sustituyentes opcionales incluyen, halo -CN, =O, =N-OH, =N-OR, =N-R, -OR, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -OC(O)OR, -C(O)NHR, -C(O)NR₂, -OC(O)NHR, -OC(O)NR₂, -SR-, -S(O)R, -S(O)₂R, -NHR, -N(R)₂, -NHC(O)R, NRC(O)R, -NHC(O)OR, -NRC(O)OR, S(O)₂NHR, -S(O)₂N(R)₂, -NHS(O)₂NR₂, -NRS(O)₂NR₂, -NHS(O)₂R, -NRS(O)₂R, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C₁-C₈ sustituido con halógeno y alcoxi C₁-C₈ sustituido con halógeno, en los que cada R está seleccionado independientemente de entre H, halo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo C₁-C₈ sustituido con halógeno y alcoxi C₁-C₈ sustituido con halógeno. La colocación y el número de tales grupos sustituyentes se realiza de acuerdo con las limitaciones de valencia bien comprendidas de cada grupo, por ejemplo =O es un sustituyente adecuado para un grupo alquilo, pero no para un grupo arilo.

El término "solvato", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (a modo de ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo, tal como se describe en el presente documento) y un disolvente. Los ejemplos no limitativos del disolvente son agua, acetona, metanol, etanol y ácido acético.

El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a que no tiene efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que está siendo tratado.

El término "administrar" o "administración" del compuesto de la invención significa proporcionar un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo a un sujeto que necesita tratamiento.

El término "antígeno" se refiere a una molécula que contiene uno o más epítomos (por ejemplo, lineal, conformacional o ambos) que provocan una respuesta inmunitaria. El término puede utilizarse de manera intercambiable con el término "inmunógeno". "Provocar" se refiere a inducir, promover, potenciar o modular una respuesta inmunitaria o reacción inmunitaria. En algunos casos, la respuesta inmunitaria o la reacción inmunitaria es una respuesta humoral y/o celular. Un antígeno puede inducir, promover, potenciar o modular una respuesta inmunitaria o una reacción inmunitaria en células *in vitro* y/o *in vivo* en un sujeto y/o *ex vivo* en células o tejidos de un sujeto. Tal reacción o respuesta inmunitaria puede incluir, pero no se limita a, provocar la formación de anticuerpos en un sujeto o generar una población específica de linfocitos que reaccionan con el antígeno. Los antígenos son por lo general macromoléculas (por ejemplo, proteínas, polisacáridos, polinucleótidos) que son extraños para el hospedador.

El término "antígeno", tal como se utiliza en el presente documento, indica también antígenos subunitarios (es decir, antígenos que están separados y diferenciados de un organismo completo con el que el antígeno está

asociado en la naturaleza), así como bacterias, virus, parásitos u otros patógenos muertos, atenuados o inactivados, o células tumorales, incluidos los dominios extracelulares de receptores de superficie celular y porciones intracelulares que contienen epítomos de linfocitos T. También quedan abarcados por la definición de antígeno, tal como se utiliza en el presente documento, anticuerpos tales como anticuerpos antiidiotípicos, o fragmentos de los mismos, y mimotopos de péptidos sintéticos, que pueden imitar a un antígeno o determinante antigénico. De forma similar, también queda abarcado por la definición de antígeno del presente documento un oligonucleótido o polinucleótido que expresa un determinante antigénico, antígeno o proteína inmunógena *in vivo*, tal como en aplicaciones de terapia génica o inmunización con ácidos nucleicos.

El término "epítomo" se refiere a esa porción de especie determinada (por ejemplo, una molécula antigénica o un complejo antigénico) que determina su especificidad inmunitaria. Un epítomo pertenece al alcance de la presente definición de antígeno. Comúnmente, un epítomo es un polipéptido o polisacárido en un antígeno de origen natural. En los antígenos artificiales puede ser una sustancia de bajo peso molecular, tal como un derivado de ácido arsánico. Normalmente, un epítomo de linfocito B incluirá al menos aproximadamente 5 aminoácidos, pero puede ser tan pequeño como de 3-4 aminoácidos. Un epítomo de linfocito T, tal como un epítomo de CTL, incluirá por lo general al menos aproximadamente 7-9 aminoácidos y un epítomo de linfocito T cooperador incluirá por lo general al menos aproximadamente 12-20 aminoácidos.

El término "cáncer", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un crecimiento anormal de células que tienden a proliferar de forma incontrolada y, en algunos casos, a la metástasis (diseminación). Los tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos tales como los de vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otro órgano endocrino (tiroides), próstata, piel (melanoma) o tumores hematológicos (tales como las leucemias).

El término "vehículo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a agentes o compuestos químicos que facilitan la incorporación de un compuesto descrito en el presente documento en las células o tejidos.

Las expresiones "administración conjunta" o "administración combinada" o similares, tal como se utilizan en el presente documento, abarcan la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

La expresión "trastorno dermatológico", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un trastorno cutáneo. Tales trastornos dermatológicos incluyen, pero no se limitan a, trastornos proliferativos o inflamatorios cutáneos tales como la dermatitis atópica, los trastornos ampollosos, la colagenosis, el eccema por dermatitis de contacto, la enfermedad de Kawasaki, la rosácea, el síndrome de Sjogren-Larsson, la queratosis actínica, el carcinoma de células basales y la urticaria.

El término "diluyente", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos químicos que se utilizan para diluir un compuesto descrito en el presente documento antes de la administración. Los diluyentes también pueden utilizarse para estabilizar los compuestos descritos en el presente documento.

Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de un compuesto descrito en el presente documento que se está administrando que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra modificación deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de composición que comprende un compuesto, tal como se describe en el presente documento, necesaria para proporcionar una disminución clínicamente significativa de los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede determinarse utilizando técnicas, tales como un estudio de aumento escalonado de la dosis.

Los términos "potenciar" o "potenciador/a", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a aumentar o prolongar, ya sea en potencia o en duración, un efecto deseado. Por lo tanto, en lo que respecta a potenciar el efecto de los agentes terapéuticos, el término "potenciador/a" se refiere a la capacidad para aumentar o prolongar, ya sea en potencia o en duración, el efecto de otros agentes terapéuticos sobre un sistema. Una "cantidad eficaz potenciadora", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

El término "excipiente" se refiere a cualquier sustancia esencialmente accesorio que puede estar presente en forma de dosificación terminada. Por ejemplo, el término "excipiente" incluye vehículos, aglutinantes, disgregantes, cargas (diluyentes), lubricantes, agentes de suspensión/dispersión y similares.

El término "fibrosis" o la expresión "trastorno fibrosante", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a afecciones que siguen a la inflamación aguda o crónica y que están asociadas con la acumulación anormal de células y/o colágeno, e incluyen, pero no se limitan a, la fibrosis de tejidos u órganos individuales tales

como el corazón, el riñón, las articulaciones, el pulmón o la piel, e incluye trastornos tales como la fibrosis pulmonar idiopática y la alveolitis fibrosante criptogénica.

5 El término "iatrogénico", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una afección, trastorno o enfermedad creada o agravada por un tratamiento médico o quirúrgico.

10 La expresión "cantidad inmunitariamente eficaz", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a que la administración de una cantidad suficiente a un individuo, ya sea en una dosis única o como parte de una serie, que es eficaz para el tratamiento o la prevención de un trastorno o enfermedad inmunitaria. Esta cantidad varía dependiendo del estado físico y de salud del individuo a tratar, la edad, el grupo taxonómico del individuo a tratar (por ejemplo, primate no humano, primate, etc.), la capacidad del sistema inmunitario del individuo para sintetizar anticuerpos, el grado de protección deseado, la formulación de la vacuna, la evaluación de la situación médica por parte del médico tratante y otros factores pertinentes. Se espera que la cantidad se encuentre en un intervalo relativamente amplio que pueda determinarse mediante ensayos de rutina.

15 Una "respuesta inmunitaria" frente a un antígeno o composición, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al desarrollo, en un sujeto, de una respuesta inmunitaria humoral y/o celular frente al antígeno o composición.

20 Las respuestas inmunitarias incluyen las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Las respuestas inmunitarias innatas son las respuestas de acción rápida que proporcionan una primera línea de defensa del sistema inmunitario. Por el contrario, la inmunidad adaptativa utiliza la selección y la expansión clonal de las células inmunitarias que tienen genes de receptores somáticamente reordenados (por ejemplo, receptores de linfocitos T y B) que reconocen los antígenos de un patógeno o trastorno determinados (por ejemplo, un tumor), proporcionando así especificidad y memoria inmunitaria. Las respuestas inmunitarias innatas, entre sus muchos efectos, conducen a una rápida ráfaga de citocinas inflamatorias y la activación de las células presentadoras de antígenos (APC), tales como macrófagos y células dendríticas. Para distinguir los patógenos de los componentes propios, el sistema inmunitario innato utiliza diversos receptores relativamente invariables que detectan las firmas de los patógenos, conocidas como patrones moleculares asociados a patógenos o PAMP. Se sabe que la adición de componentes microbianos a las vacunas experimentales conduce al desarrollo de una respuesta inmunitaria adaptativa duradera y robusta. Se ha notificado que el mecanismo detrás de esta potenciación de las respuestas inmunitarias implica a los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), que se expresan de manera diferencial en diversas células inmunitarias, incluidas neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales, linfocitos B y algunas células no inmunitarias tales como las células epiteliales y endoteliales. La ocupación de los PRR conduce a la activación de algunas de estas células y a la secreción de citocinas y quimiocinas por parte de las mismas, así como la maduración y la migración de otras células. En tándem, esto crea un ambiente inflamatorio que conduce al establecimiento de la respuesta inmunitaria adaptativa. Los PRR incluyen receptores no fagocíticos, como los receptores tipo Toll (TLR) y proteínas con dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD), y receptores que inducen la fagocitosis, tales como los receptores scavenger, los receptores de manosa y los receptores de β -glucano. Las células dendríticas son reconocidas como algunos de los tipos de células más importantes para iniciar la estimulación de los linfocitos T cooperadores (TH) CD4+ vírgenes y para inducir la diferenciación de los linfocitos T CD8+ a linfocitos citolíticos. Se ha notificado que la señalización de TLR desempeña un papel importante en la determinación de la calidad de estas respuestas de linfocitos T cooperadores, por ejemplo, determinando la naturaleza de la señal de TLR el tipo específico de respuesta de TH que se observa (por ejemplo, la respuesta de Th1 frente a la de Th2). Como parte de una respuesta de tipo Th1 se produce una combinación de inmunidad por anticuerpos (humoral) y celular, mientras que una respuesta de tipo Th2 es predominantemente una respuesta de anticuerpos.

50 Una "respuesta inmunitaria humoral" se refiere a una respuesta inmunitaria dependiente de moléculas de anticuerpo, mientras que una "respuesta inmunitaria celular" se refiere a una respuesta inmunitaria dependiente de linfocitos T y/u otros glóbulos blancos. Un aspecto importante de la inmunidad celular implica una respuesta específica de antígeno por parte de los linfocitos T citolíticos ("CTL"). Los CTL tienen especificidad para antígenos peptídicos que se presentan en asociación con proteínas codificadas por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y expresadas en las superficies de las células. Los CTL ayudan a inducir y promover la destrucción intracelular de microbios intracelulares, o la lisis de células infectadas con tales microbios. Otro aspecto de la inmunidad celular implica una respuesta específica de antígeno por parte de los linfocitos T cooperadores. Los linfocitos T cooperadores actúan para ayudar a estimular la función y enfocar la actividad de las células efectoras no específicas contra las células que presentan antígenos peptídicos en asociación con moléculas del MHC en su superficie. Una "respuesta inmunitaria celular" también se refiere a la producción de citocinas, quimiocinas y otras moléculas de ese tipo producidas por los linfocitos T activados y/u otros glóbulos blancos, incluidos los derivados de los linfocitos T CD4+ y CD8+.

65 Por lo tanto, una composición tal como un como una vacuna o una composición inmunógena que provoca una respuesta inmunitaria celular pueden servir para sensibilizar a un vertebrado mediante la presentación de antígeno en asociación con moléculas del MHC en la superficie celular. La respuesta inmunitaria celular se dirige contra, o cerca de, células que presentan antígeno en su superficie. Además, pueden generarse linfocitos T

específicos de antígeno para permitir la protección futura de un hospedador inmunizado. La capacidad de un antígeno o composición concretos para estimular una respuesta inmunitaria celular puede determinarse mediante varios ensayos conocidos en la técnica, tal como mediante ensayos de linfoproliferación (activación de linfocitos), ensayos de linfocitos citotóxicos CTL, mediante ensayos para linfocitos T específicos para el antígeno en un sujeto sensibilizado, o midiendo la producción de citocinas por los linfocitos T en respuesta a la reestimulación con antígeno. Tales ensayos son bien conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, Erickson *et al.* (1993) J. Immunol. 151:4189-4199; Doe *et al.* (1994) Eur. J. Immunol. 24:2369-2376. Por lo tanto, una respuesta inmunitaria, tal como se utiliza en el presente documento, puede ser una que estimula la producción de los CTL y/o la producción o activación de los linfocitos T cooperadores. El antígeno de interés también puede provocar una respuesta inmunitaria dependiente de anticuerpos. Por lo tanto, una respuesta inmunitaria puede incluir, por ejemplo, uno o más de los siguientes efectos, entre otros: la producción de anticuerpos, por ejemplo, por linfocitos B; y/o la activación de linfocitos T supresores y/o linfocitos T $\gamma\delta$ dirigidos específicamente contra un antígeno o antígenos presentes en la composición o vacuna de interés. Estas respuestas pueden servir para neutralizar la infectividad y/o intervenir en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) o dependiente de anticuerpo-complemento o para proporcionar protección a un hospedador inmunizado. Tales respuestas pueden determinarse utilizando ensayos de neutralización e inmunoensayos convencionales bien conocidos en la técnica.

Las composiciones inmunógenas de la invención presentan "inmunogenicidad potenciada" para un antígeno determinado cuando poseen una mayor capacidad para provocar una respuesta inmunitaria que la respuesta inmunitaria provocada por una cantidad equivalente del antígeno en una composición diferente (por ejemplo, en la que el antígeno se administra en forma de proteína soluble). Por lo tanto, una composición puede presentar "inmunogenicidad potenciada", por ejemplo, porque la composición genera una respuesta inmunitaria más fuerte o porque se necesita una menor dosis o menos dosis de antígeno para lograr una respuesta inmunitaria en el sujeto al que se administra. Tal inmunogenicidad potenciada puede determinarse, por ejemplo, administrando las composiciones de la invención, y testigos antígenos, a los animales y comparando los resultados del ensayo de los dos.

La expresión "trastornos inflamatorios", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a aquellas enfermedades o afecciones que se caracterizan por una o más de los signos de dolor (*dolor*, por la generación de sustancias nocivas y la estimulación de los nervios), calor (*calor*, por la vasodilatación), enrojecimiento (*rubor*, por la vasodilatación y el aumento del flujo sanguíneo), hinchazón (*tumor*, por la entrada excesiva o la salida restringida de líquido) y pérdida de la función (*functio laesa*, que puede ser parcial o completa, temporal o permanente). La inflamación adopta muchas formas e incluye, pero no se limita a, la inflamación que es una o más de las siguientes: aguda, adhesiva, atrófica, catarral, crónica, cirrótica, difusa, diseminada, exudativa, fibrinosa, fibrosante, focal, granulomatosa, hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastásica, necrótica, obliterante, parenquimatosa, plástica, productiva, proliferativa, pseudomembranosa, purulenta, esclerosante, seroplástica, serosa, simple, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática y/o ulcerosa. Los trastornos inflamatorios incluyen adicionalmente, sin limitarse a, los que afectan a los vasos sanguíneos (poliarteritis, artritis temporal), a las articulaciones (artritis: cristalina, osteoartritis, psoriásica, reactiva, reumatoide, de Reiter), al tracto gastrointestinal (enfermedad), a la piel (dermatitis) o a múltiples órganos y tejidos (lupus eritematoso sistémico).

El término "modular", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a interactuar con una diana, ya sea directa o indirectamente, con el fin de modificar la actividad de la diana, incluidos, a modo de ejemplo solamente, potenciar la actividad de la diana, inhibir la actividad de la diana, limitar la actividad de la diana o prolongar la actividad de la diana.

El término "modulador", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una molécula que interactúa con una diana, ya sea directa o indirectamente. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a, las interacciones de un agonista o de un antagonista.

Las expresiones "enfermedad ocular" o "enfermedad oftálmica", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a enfermedades que afectan al ojo o a los ojos y potencialmente también a los tejidos circundantes. Las enfermedades oculares u oftálmicas incluyen, pero no se limitan a, la conjuntivitis, la retinitis, la escleritis, la uveítis, la conjuntivitis alérgica, la conjuntivitis primaveral, la conjuntivitis papilar y la retinitis por citomegalovirus (CMV).

El término "oligonucleótido", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un polinucleótido que tiene un tamaño en el intervalo comprendido entre 5 y 100 nucleótidos, por lo general entre 5 y 30 nucleótidos.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades de los compuestos descritos en el presente documento. Tales materiales se administran a un individuo sin provocar efectos biológicos indeseables o sin interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una formulación de un compuesto que no provoca irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades de los compuestos descritos en el presente documento.

5 El término "combinación" o la expresión "combinación farmacéutica", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a un producto que es el resultado de mezclar o combinar más de un principio activo e incluye combinaciones fijas y no fijas de los principios activos. La expresión "combinación fija" se refiere a que ambos principios activos, a modo de ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) y un agente terapéutico adicional, se administran a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. La expresión "combinación no fija" se refiere a que ambos principios activos, a modo de ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) y un agente terapéutico adicional, se administran a un paciente como entidades separadas ya sea simultáneamente, de manera concurrente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en la que tal administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica al tratamiento con cóctel, por ejemplo, la administración de 3 o más principios activos.

15 El término "composición" o la expresión "composición farmacéutica", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a una mezcla de al menos un compuesto, tal como los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento, con al menos otro y opcionalmente varios otros componentes químicos farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes.

20 Por "pH fisiológico" o un "pH en el intervalo fisiológico" se entiende un pH en el intervalo comprendido entre aproximadamente 7,2 y 8,0, ambos incluidos, más generalmente en el intervalo comprendido entre aproximadamente 7,2 y 7,6, ambos incluidos.

25 El término "profármaco", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un agente que se convierte en el fármaco precursor *in vivo*. Un ejemplo no limitativo de un profármaco de los compuestos descritos en el presente documento es un compuesto descrito en el presente documento administrado como un éster que a continuación es hidrolizado metabólicamente a un ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula. Un ejemplo adicional de un profármaco es un péptido corto unido a un grupo ácido en el que el péptido es metabolizado para dejar al descubierto el resto activo.

35 El término "polinucleótido" y la expresión "ácido nucleico" se utilizan de manera intercambiable y se refieren a un polímero monocatenario o bicatenario de bases ribonucleotídicas o desoxirribonucleotídicas. Los polinucleótidos monocatenarios incluyen hebras codificantes y hebras antisentido. Los polinucleótidos incluyen ARN y ADN, y pueden aislarse de fuentes naturales, sintetizarse *in vitro* o prepararse a partir de una combinación de moléculas naturales y sintéticas. Los ejemplos de polinucleótidos incluyen, pero no se limitan a, genes, ADNc, ARNm, moléculas de ARN autorreplicante, moléculas de ADN autorreplicante, secuencias de ADN genómico, secuencias de ARN genómico, oligonucleótidos. Las moléculas de ARN autorreplicante y las moléculas de ADN autorreplicante son capaces de autoamplificarse cuando se introduce en una célula hospedadora.

40 Un polinucleótido puede ser lineal o no lineal (por ejemplo, comprende elementos circulares, ramificados, etc.). El término "polinucleótido" y la expresión "ácido nucleico" abarcan las variantes modificadas (por ejemplo, secuencias con una delección, adición y/o sustitución). Las variantes modificadas pueden ser deliberadas, como por mutagénesis dirigida al sitio, o pueden ser accidentales, tal como por mutaciones naturales.

45 Un polinucleótido puede estar compuesto por monómeros que son nucleótidos de origen natural (tales como ADN y ARN) o análogos de nucleótidos de origen natural, o una combinación de ambos. Los nucleótidos modificados pueden tener modificaciones en los restos de azúcar y/o en los restos de base pirimidínica o purínica. Las modificaciones del azúcar incluyen, por ejemplo, sustitución de uno o más grupos hidroxilo con halógenos, grupos alquilo, aminas y grupos azido, o los azúcares pueden funcionalizarse como éteres o ésteres. Por otra parte, puede sustituirse todo el resto de azúcar con estructuras estéricamente y electrónicamente similares, tales como aza-azúcares y análogos de azúcares carbocíclicos. Los ejemplos de modificaciones en un resto de base incluyen purinas y pirimidinas alquiladas, purinas o pirimidinas aciladas, u otros sustitutos heterocíclicos bien conocidos. Los monómeros polinucleotídicos pueden estar unidos por enlaces fosfodiéster o análogos de tales enlaces. Los análogos de enlaces fosfodiéster incluyen fosforotioato, fosforoditioato, fosforoselenoato, fosforodiselenoato, fosforoanilidato, fosfororanilidato, fosforamidato y similares. El término "polinucleótido" y la expresión "ácido nucleico" también incluyen los denominados "ácidos nucleicos peptídicos", que comprenden bases de ácidos nucleicos de origen natural o modificadas fijadas a un esqueleto de poliamida.

50 La expresión "especie que contiene polinucleótidos", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una molécula, al menos una porción de la cual es un polinucleótido.

55 Los términos "polipéptido", "proteína" y "péptido", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a cualquier polímero formado a partir de múltiples aminoácidos, independientemente de la longitud o de la modificación post-traducciona (por ejemplo, fosforilación o glicosilación), asociados al menos en parte por enlaces

covalentes (por ejemplo, "proteína", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere tanto a polímeros lineales (cadenas) de aminoácidos asociados por enlaces peptídicos como a proteínas que presentan una estructura secundaria, terciaria o cuaternaria, que pueden incluir otras formas de asociación intramolecular e intermolecular, tales como enlaces de hidrógeno y de Van der Waals, dentro de o entre la(s) cadena(s) peptídica(s)). Los ejemplos de polipéptidos incluyen, pero no se limitan a, proteínas, péptidos, oligopéptidos, dímeros, multímeros, variantes y similares. En algunas formas de realización, el polipéptido puede estar sin modificar de manera que carece de modificaciones tales como fosforilación y glicosilación. Un polipéptido puede contener parte o la totalidad de un solo polipéptido de origen natural, o puede ser un polipéptido híbrido o de fusión que contiene secuencias de aminoácidos de dos o más polipéptidos de origen natural.

La expresión "especie que contiene polipéptido" se refiere a una molécula, al menos una porción de la cual es un polipéptido. Los ejemplos incluyen polipéptidos, glicoproteínas, metaloproteínas, lipoproteínas, antígenos sacarídicos conjugados a proteínas transportadoras, y así sucesivamente.

La expresión "enfermedad respiratoria", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a enfermedades que afectan a los órganos que intervienen en la respiración, tales como la nariz, la garganta, la laringe, la tráquea, los bronquios y los pulmones. Las enfermedades respiratorias incluyen, pero no se limitan al asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y asma alérgico (extrínseco), asma no alérgico (intrínseco), asma agudo grave, asma crónico, asma clínico, asma nocturno, asma inducido por alérgenos, asma sensible a la aspirina, asma inducido por el ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma infantil, asma del adulto, variante tusígena del asma, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluidos el enfisema o la bronquitis crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística, e hipoxia.

El término "sujeto" o "paciente", tal como se utiliza en el presente documento, abarca mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, seres humanos, chimpancés, simios, monos, vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos, conejos, perros, gatos, ratas, ratones, cobayas y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, peces y similares. Con frecuencia, el sujeto es un ser humano, y puede ser un ser humano al que se ha diagnosticado una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento para el que necesita tratamiento.

La expresión "modulador de TLR7", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un compuesto que modula un receptor TLR7.

La expresión "enfermedad por TLR7" o una "enfermedad o trastorno asociado con la actividad de TLR7", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier patología asociada con un receptor tipo Toll. Tales enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades infecciosas, enfermedades inflamatorias, enfermedades respiratorias y enfermedades autoinmunitarias, tales como, a modo de ejemplo solamente, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la enfermedad de Crohn, la bronquitis, la dermatitis, la rinitis alérgica, la psoriasis, la esclerodermia, la urticaria, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, el cáncer, el VIH y el lupus.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier cantidad de un compuesto que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado la mejora del tratamiento, la curación, la prevención o la mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de evolución de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance las cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

Los términos "tratar" o "tratamiento", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a métodos para aliviar, reducir o mejorar los síntomas de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, provocar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar un estado debido a la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección, ya sea de forma profiláctica y/o terapéutica.

La expresión "constructo vector" se refiere generalmente a cualquier montaje que es capaz de dirigir la expresión de una(s) secuencia(s) de ácidos nucleicos o gen(es) de interés. Un "constructo vector de ADN" se refiere a una molécula de ADN que es capaz de dirigir la expresión de una(s) secuencia(s) de ácidos nucleicos o gen(es) de interés. Un tipo específico de constructo vector de ADN es un plásmido, que es una molécula de ADN episómico circular capaz de replicación autónoma en una célula hospedadora. Por lo general, un plásmido es un bucle de ADN bicatenario circular en el que pueden ligarse segmentos de ADN adicionales. El pCMV es un plásmido específico que es bien conocido en la técnica. Se conocen otros constructos vectores de ADN que se basan en virus de ARN. Estos constructos vectores de ADN comprenden por lo general un promotor que actúa en una célula eucariota, 5' de una secuencia de ADNc para la que el producto de transcripción es un constructo vector de ARN (por ejemplo, un replicón de vector de ARN de alfavirus) y una región de terminación 3'. Otros ejemplos de constructos vectores incluyen constructos vectores de ARN (por ejemplo, constructos vectores de alfavirus) y similares. Tal como se

utilizan en el presente documento, "constructo vector de ARN", "replicón de vector de ARN" y "replicón" se refieren a una molécula de ARN capaz de dirigir su propia amplificación o autorreplicación *in vivo*, por lo general dentro de una célula diana. El constructo vector de ARN se utiliza directamente, sin la necesidad de introducir el ADN en una célula y transportarlo al núcleo donde se produciría la transcripción. Al utilizar el vector de ARN para llevarlo directamente al citoplasma de la célula hospedadora, la replicación y traducción autónomas de la secuencia de ácido nucleico heterólogo se producen de manera eficaz.

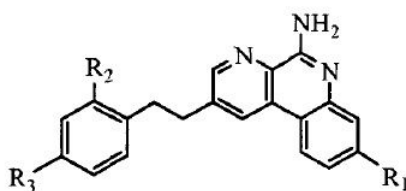
Los nombres de los compuestos proporcionados en el presente documento se obtuvieron mediante ChemDraw Ultra 10.0 (CambridgeSoft™) o JChem versión 5.0.3 (ChemAxon).

Otros objetos, características y ventajas de los métodos, composiciones y combinaciones descritas en el presente documento se pondrán de manifiesto a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican formas de realización específicas, se proporcionan solamente a modo de ilustración.

Descripción de las formas de realización preferentes

En el presente documento se describen compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos, que son agonistas del receptor tipo Toll 7 (TLR7). En el presente documento también se describen compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos para tratar enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de TLR7.

Los agonistas de TLR7 proporcionados en el presente documento son compuestos que tienen la estructura de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), los derivados N-óxido, derivados profármaco, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos:



Fórmula (I)

en la que:

R^1 es H, alquilo C_1-C_6 , $-C(R^5)_2OH$, $-L^1R^5$, $-L^1R^6$, $-L^2R^5$, $-L^2R^6$, $-OL^2R^5$, u $-OL^2R^6$;

L^1 es $-C(O)-$ u $-O-$;

L^2 es alquileno C_1-C_6 , alquenileno C_2-C_6 , arileno, heteroarileno o $((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$, en la que el alquileno C_1-C_6 y el alquenileno C_2-C_6 de L^2 están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos fluoro;

cada L^3 está seleccionado independientemente de entre alquileno C_1-C_6 y $((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$, en la que el alquileno C_1-C_6 de L^3 está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos fluoro;

L^4 es arileno o heteroarileno;

R^2 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R^3 está seleccionado de entre alquilo C_1-C_4 , $-L^3R^5$, $-L^1R^5$, $-L^3R^7$, $-L^3L^4L^3R^7$, $-L^3L^4R^5$, $-L^3L^4L^3R^5$, $-OL^3R^5$, $-OL^3R^7$, $-OL^3L^4R^7$, $-OL^3L^4L^3R^7$, $-OR^8$, $-OL^3L^4R^5$, $-OL^3L^4L^3R^5$ y $-C(R^5)_2OH$;

cada R^4 está seleccionado independientemente de entre H y fluoro;

R^5 es $-P(O)(OR^9)_2$;

R^6 es $-CF_2P(O)(OR^9)_2$ o $-C(O)OR^{10}$;

R^7 es $-CF_2P(O)(OR^9)_2$;

R^8 es H o alquilo C_1-C_4 ;

cada R^9 está seleccionado independientemente de entre H y alquilo C_1-C_6 ;

R^{10} es H o alquilo C_1-C_4 ;

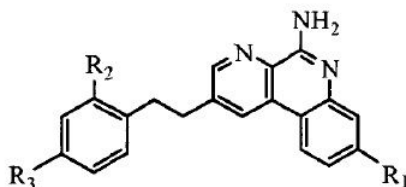
cada p está seleccionado independientemente de entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y q es 1, 2, 3 ó 4;

a condición de que cuando R^3 sea alquilo C_1-C_4 u $-OR^8$, R^1 sea $-C(R^5)_2OH$, $-L^1R^5$, $-L^1R^6$, $-L^2R^5$, $-L^2R^6$, $-OL^2R^5$, u $-OL^2R^6$, en la que R^6 es $-CF_2P(O)(OR^9)_2$.

En determinadas formas de realización de los compuestos de Fórmula (I), R^1 es alquilo C_1-C_6 , en otras formas de realización R^1 es un metilo. En determinadas formas de realización, R^1 es H. En otras formas de realización, R^1 es $-C(R^5)_2OH$, $-L^1R^5$, $-L^1R^6$, $-L^2R^5$, $-L^2R^6$, $-OL^2R^5$, u $-OL^2R^6$.

- 5 En determinadas formas de realización de los compuestos de Fórmula (I), cuando R^1 es $-C(R^5)_2OH$, $-L^1R^5$, $-L^1R^6$, $-L^2R^5$, $-L^2R^6$, $-OL^2R^5$, u $-OL^2R^6$, entonces R^3 es $-OR^8$ o alquilo C_1-C_6 . En determinadas formas de realización, R^1 es $-C(R^5)_2OH$, $-L^1R^5$, $-L^1R^6$, $-L^2R^5$, $-L^2R^6$, $-OL^2R^5$ u $-OL^2R^6$, y R^3 es $-OMe$.
- 10 En algunas formas de realización de los compuestos de Fórmula (I), R^2 es alquilo C_1-C_6 . En determinadas formas de realización, R^2 es metilo.
- 15 En algunas formas de realización de los compuestos de Fórmula (I), R^3 está seleccionado de entre alquilo C_1-C_4 , $-L^3R^5$, $-L^1R^5$, $-L^3R^7$, $-L^3L^4L^3R^7$, $-L^3L^4R^5$ y $-L^3L^4L^3R^5$. En formas de realización alternativas, R^3 está seleccionado de entre $-OL^3R^5$, $-OL^3R^7$, $-OL^3L^4R^7$, $-OL^3L^4L^3R^7$, $-OR^8$, $-OL^3L^4R^5$, $-OL^3L^4L^3R^5$ y $-C(R^5)_2OH$. En determinadas formas de realización, R^3 es $-OL^3R^5$, en la que $-OL^3R^5$ es un grupo de fórmula $-O(CH_2)_{1-5}P(O)(OR)_2$. En otras formas de realización, R^3 es $-OL^3R^5$, en la que $-OL^3R^5$ es un grupo de fórmula $-O(CH_2)_{1-5}CF_2P(O)(OR)_2$.
- 20 Cuando más de está presente un R^9 , como en los compuestos que comprenden un resto $-P(O)(OR^9)_2$, los grupos R^9 son iguales o son diferentes. En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^9 es H en cada aparición. En otras formas de realización, al menos un R^9 es H y el otro R^9 es alquilo C_1-C_6 . En otras formas de realización, al menos un R^9 es H y el otro R^9 es metilo. En otras formas de realización, al menos un R^9 es H y el otro R^9 es etilo. En otras formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), cada R^9 es alquilo C_1-C_6 y en determinadas formas de realización, R^9 es metilo o etilo, o una combinación de los mismos.
- 25 En determinadas formas de realización de los compuestos de Fórmula (I), L^2 y/o L^3 es un grupo de fórmula $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p$, y en determinadas formas de realización, este grupo tiene la fórmula $-(CH_2CH_2O)_{1-3}(CH_2)_{1-3}$.
- 30 En determinadas formas de realización de los compuestos de Fórmula (I), L^2 es alquilenilo C_1-C_6 , mientras que en otras formas de realización L^2 es alquilenilo C_1-C_6 sustituido con uno a cuatro grupos fluoro. En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), L^2 tiene la fórmula $(CH_2)_{0-5}CF_2$, en la que el carbono sustituido con flúor no está directamente fijado al anillo de fenilo de la Fórmula I. En determinadas formas de realización de los compuestos de Fórmula (I), L^2 es alquilenilo C_2-C_6 , mientras que en otras formas de realización L^2 es alquilenilo C_2-C_6 sustituido con uno a cuatro grupos fluoro.
- 35 En determinadas formas de realización de los compuestos de Fórmula (I), L^3 es alquilenilo C_1-C_6 , mientras que en otras formas de realización L^3 es alquilenilo C_1-C_6 sustituido con uno a cuatro grupos fluoro. En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), L^3 tiene la fórmula $(CH_2)_{0-5}CF_2$, en la que el carbono sustituido con flúor no está directamente fijado al anillo de fenilo de la Fórmula I.
- 40 En determinadas formas de realización de los compuestos de Fórmula (I), L^2 es arileno o heteroarileno. En algunas de estas formas de realización, L^2 es fenileno, tal como fenileno sustituido en las posiciones 1 y 3 o fenileno sustituido en las posiciones 1 y 4.
- 45 En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es alquilo C_1-C_6 ; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-OL^3R^5$ u $-OL^3R^7$; R^5 es $-P(O)(OR^9)_2$; R^7 es $-CF_2P(O)(OR^9)_2$ y L^3 es alquilenilo C_1-C_6 .
- 50 En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es alquilo C_1-C_6 ; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-OL^3R^5$ u $-OL^3R^7$; R^5 es $-P(O)(OR^9)_2$; R^7 es $-CF_2P(O)(OR^9)_2$; L^3 es $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p$; R^4 es H; q es 1 ó 2 y p es 2.
- 55 En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es $-L^2R^6$; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-OL^3R^5$ u $-OL^3R^7$; R^5 es $-P(O)(OR^9)_2$; R^6 es $-C(O)OR^{10}$; R^7 es $-CF_2P(O)(OR^9)_2$; L^2 es alquilenilo C_1-C_6 y L^3 es alquilenilo C_1-C_6 .
- 60 En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es $-L^2R^6$; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-OL^3R^5$ u $-OL^3R^7$; R^5 es $-P(O)(OR^9)_2$; R^6 es $-C(O)OR^{10}$; R^7 es $-CF_2P(O)(OR^9)_2$; L^2 es alquilenilo C_1-C_6 ; L^3 es $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p$; R^4 es H; q es 1 ó 2, y p es 2.
- 65 En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es $-C(R^5)_2OH$, $-L^1R^5$, $-L^2R^5$ o $-L^1R^6$; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-OR^8$, R^8 es alquilo C_1-C_6 ; R^5 es $-P(O)(OR^9)_2$; R^6 es $-CF_2P(O)(OR^9)_2$; L^1 es $-C(O)-$ y L^2 es alquilenilo C_1-C_6 o alquilenilo C_2-C_6 , cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos fluoro.
- En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es alquilo C_1-C_6 ; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-OL^3L^4R^5$, $-OL^3L^4L^3R^5$ u $-OL^3L^4L^3R^7$; R^5 es $-P(O)(OR^9)_2$; R^7 es $-CF_2P(O)(OR^9)_2$; cada L^3 es independientemente un alquilenilo C_1-C_6 y L^4 es fenileno.
- En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es alquilo C_1-C_6 ; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-C(R^5)_2OH$ o $-L^1R^5$; R^5 es $-P(O)(OR^9)_2$ y L^1 es $-C(O)-$ u $-O-$.

En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), los derivados N-óxido, derivados profármaco, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos:



Fórmula (I)

R^1 es alquilo C_1-C_4 , $-C(R^5)_2OH$, $-L^1R^5$, $-L^2R^5$, $-L^2R^6$, OL^2R^5 u $-OL^2R^6$;

L^1 es $-C(O)-$ u $-O-$;

L^2 es alquilenos C_1-C_6 , alquenileno C_2-C_6 , arileno, heteroarileno o $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$, en la que el alquilenos C_1-C_6 y el alquenileno C_2-C_6 de L^2 están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos fluoro;

cada L^3 está seleccionado independientemente de entre alquilenos C_1-C_6 y $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$, en la que el alquilenos C_1-C_6 de L^3 está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos fluoro;

L^4 es arileno o heteroarileno;

R^2 es H o alquilo C_1-C_4 ;

R^3 está seleccionado de entre $-L^3R^5$, $-L^1R^5$, $-L^3R^7$, $-L^3L^4L^3R^7$, $-L^3L^4R^5$, $-L^3L^4L^3R^5$, $-OL^3R^5$, $-OL^3R^7$, $-OL^3L^4R^7$, $-OL^3L^4L^3R^7$, $-OR^8$, $-OL^3L^4R^5$, $-OL^3L^4L^3R^5$ y $-C(R^5)_2OH$;

cada R^4 está seleccionado independientemente de entre H y fluoro;

R^5 es $-P(O)(OH)_2$;

R^6 es $-CF_2P(O)(OH)_2$ o $-C(O)OH$;

R^7 es $-CF_2P(O)(OH)_2$;

R^8 es H o alquilo C_1-C_4 ;

cada p está seleccionado independientemente de entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y

q es 1, 2, 3 ó 4,

a condición de que cuando R^3 sea $-OR^8$, R^1 sea $-C(R^5)_2OH$, $-L^1R^5$, $-L^1R^6$, $-L^2R^5$, $-L^2R^6$, $-OL^2R^5$ u $-OL^2R^6$, en la que R^6 es $-CF_2P(O)(OH)_2$.

En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es alquilo C_1-C_6 ; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-OL^3R^5$ u $-OL^3R^7$; R^5 es $-P(O)(OH)_2$; R^7 es $-CF_2P(O)(OH)_2$ y L^3 es alquilenos C_1-C_6 .

En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es alquilo C_1-C_6 ; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-OL^3R^5$ u $-OL^3R^7$; R^5 es $-P(O)(OH)_2$; R^7 es $-CF_2P(O)(OH)_2$; L^3 es $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$; R^4 es H; q es 1 ó 2 y p es 2.

En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es $-L^2R^6$; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-OL^3R^5$ u $-OL^3R^7$; R^5 es $-P(O)(OH)_2$; R^6 es $-C(O)OH$; R^7 es $-CF_2P(O)(OH)_2$; L^2 es alquilenos C_1-C_6 y L^3 es alquilenos C_1-C_6 .

En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es $-L^2R^6$; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-OL^3R^5$ u $-OL^3R^7$; R^5 es $-P(O)(OH)_2$; R^6 es $-C(O)OH$; R^7 es $-CF_2P(O)(OH)_2$; L^2 es alquilenos C_1-C_6 ; L^3 es $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p$; R^4 es H; q es 1 ó 2, y p es 2.

En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es $-C(R^5)_2OH$, $-L^1R^5$, $-L^2R^5$ o $-L^1R^6$; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-OR^8$; R^8 es alquilo C_1-C_6 ; R^5 es $-P(O)(OH)_2$; R^6 es $-CF_2P(O)(OH)_2$; L^1 es $-C(O)-$ y L^2 es alquilenos C_1-C_6 o alquenileno C_2-C_6 , cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos fluoro.

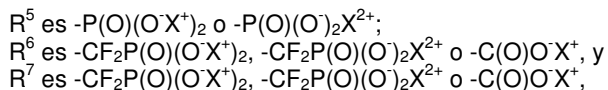
En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es alquilo C_1-C_6 ; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-OL^3L^4R^5$, $-OL^3L^4L^3R^5$ u $-OL^3L^4L^3R^7$; R^5 es $-P(O)(OH)_2$; R^7 es $-CF_2P(O)(OH)_2$; cada L^3 es independientemente un alquilenos C_1-C_6 y L^4 es fenileno.

En determinadas formas de realización de tales compuestos de Fórmula (I), R^1 es alquilo C_1-C_6 ; R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es $-C(R^5)_2OH$ o $-L^1R^5$; R^5 es $-P(O)(OH)_2$ y L^1 es $-C(O)-$ u $-O-$.

En determinadas formas de realización de los compuestos anteriormente mencionados de Fórmula (I), R^8 es metilo. En determinadas formas de realización de los compuestos anteriormente mencionados de Fórmula (I), R^1

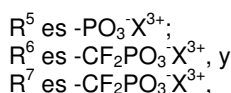
es metilo. En determinadas formas de realización de los compuestos anteriormente mencionados de Fórmula (I), R² es metilo.

En otras formas de realización de los compuestos de Fórmula (I),



en las que X⁺ y X²⁺ son cationes farmacéuticamente aceptables. En determinadas formas de realización, tales cationes farmacéuticamente aceptables están seleccionados de entre sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio.

En determinadas formas de realización de los compuestos de Fórmula (I),



en las que X³⁺ es Al³⁺.

Los adyuvantes que contienen aluminio, tales como hidróxido de aluminio, oxihidróxido de aluminio e hidroxifosfato de aluminio, se utilizan en las vacunas para unir antígenos. En los documentos *Expert Rev. Vaccines*, 46(5), 2007, 685-698 y *Vaccines*, 25, 2007, 6618-6624 se proporciona un análisis de adyuvantes que contienen aluminio y sus usos en vacunas.

Los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento son agonistas de TLR7 que se unen a adyuvantes que contienen aluminio, tales como, a modo de ejemplo solamente, hidróxido de aluminio, oxihidróxido de aluminio e hidroxifosfato de aluminio. En determinadas formas de realización, tales compuestos de Fórmula (I) tienen un fosfato, un ácido fosfónico, un fosfonato, un ácido fosfónico fluorado o un grupo fosfonato fluorado. Aunque en otras formas de realización, tales compuestos de Fórmula (I) tienen un fosfato, un ácido fosfónico, un fosfonato, un ácido fosfónico fluorado o grupo fosfonato fluorado, y uno o más grupos ionizables adicionales seleccionados de entre un ácido carboxílico y sulfato.

Los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento pueden combinarse con un antígeno, un adyuvante que contiene aluminio y opcionalmente un vehículo, excipiente farmacéuticamente aceptable, para proporcionar una composición inmunógena. Tal composición inmunógena puede comprender un compuesto de Fórmula (I) y un antígeno, en el que el antígeno incluye, pero no se limita a, un antígeno bacteriano, un antígeno viral, un antígeno fúngico, un antígeno tumoral o un antígeno asociado con una ETS, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos respiratorios, los trastornos autoinmunitarios tales como, a modo de ejemplo solamente, la artritis reumatoide o el lupus, obesidad y los trastornos pediátricos, y en la que la cantidad del compuesto es una cantidad eficaz para potenciar una respuesta inmunitaria frente al antígeno en un sujeto al que se administra la composición. Los antígenos adecuados para su uso en tales composiciones inmunógenas se describen en el presente documento.

Tales composiciones inmunógenas pueden incluir un antígeno bacteriano de una cepa de *Neisseria meningitidis*, tal como serogrupo A, C, W 135, Y y/o B. Los antígenos específicos para su uso en estas composiciones se describen en el presente documento. Tales composiciones inmunógenas, y otras proporcionadas en el presente documento, se utilizan como vacunas; su uso en el tratamiento de los trastornos asociados con el antígeno incluido en la composición se describe en el presente documento.

Los compuestos de Fórmula (I), sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento también incluyen todas las variaciones isotópicas adecuadas de tales compuestos y sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas. Una variación isotópica de un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable se define como aquella en la que al menos un átomo está sustituido por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que suele encontrarse en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos proporcionados en el presente documento y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl y ¹²³I. Determinadas variaciones isotópicas de los compuestos proporcionados en el presente documento y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, aquellos en los que se incorpora un isótopo radiactivo tal como ³H o ¹⁴C, son útiles en estudios de distribución tisular de sustratos y/o fármacos. En ejemplos concretos, pueden utilizarse los isótopos ³H y ¹⁴C por su facilidad de preparación y detectabilidad. En otros ejemplos, la sustitución con isótopos tales como ²H puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, tal como el aumento de la semivida *in vivo* o la reducción de la dosis necesaria. Las variaciones

isotópicas de los compuestos y las sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento, se preparan mediante procedimientos convencionales utilizando variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

5

Procesos para preparar los compuestos de Fórmula (I)

Los procedimientos generales para preparar los compuestos de Fórmula (I) se describen en los ejemplos, que se presentan más adelante. En las reacciones descritas, los grupos funcionales reactivos, por ejemplo hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando se desean en el producto final, pueden protegerse para evitar que participen en las reacciones. Pueden utilizarse grupos protectores convencionales según la práctica habitual (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991).

10

Los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento pueden prepararse en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto de Fórmula (I) con un ácido orgánico o ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable. Puede prepararse una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto de Fórmula (I) con una base orgánica o base inorgánica farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, las formas de sal de los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento se preparan utilizando sales de los materiales de partida o productos intermedios. Los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento pueden estar en forma de otras sales, incluidas, pero no limitadas a, oxalatos y trifluoroacetatos. Como alternativa, se forman hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

15

20

Tales sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, succinato, maleato, formiato, acetato, adipato, besilato, bicarbonato/carbonato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalensulfonato (por ejemplo 2-naftalensulfonato), sal de hexanoato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, ciclamato, edisilato, esilato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, tanato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

25

30

Los ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos utilizados para formar determinadas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, fórmico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, glutámico, aspártico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico tal como 2-naftalenosulfónico, o hexanoico.

35

40

Tales sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de un compuesto de Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

45

50

Las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos de Fórmula (I) proporcionadas en el presente documento pueden prepararse a partir de la forma de sal de adición de base o de sal de adición de ácido correspondiente, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) en forma de sal de adición de ácido se convierte en la base libre correspondiente mediante tratamiento con una base adecuada (a modo de ejemplo solamente, una solución de hidróxido de amonio, un hidróxido sódico y similares). Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) en forma de sal de adición de base se convierte en el ácido libre correspondiente mediante tratamiento con un ácido adecuado (a modo de ejemplo solamente, ácido clorhídrico).

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse en forma no oxidada a partir de N-óxidos de los compuestos de Fórmula (I) mediante tratamiento con un agente reductor (a modo de ejemplo solamente, azufre, dióxido de azufre, trifenil fosfina, borohidruro de litio, borohidruro sódico, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (a modo de ejemplo solamente, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) a una temperatura entre 0°C y 80°C.

55

Pueden prepararse derivados profármaco de los compuestos de Fórmula (I) utilizando métodos conocidos por los expertos habituales en la materia (por ejemplo, para más información véase Saulnier *et al.*, (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, se preparan profármacos adecuados haciendo reaccionar un compuesto no derivatizado de Fórmula (I) con un agente de carbamitación adecuado (a modo de ejemplo solamente, clorhidrato de 1,1-aciloxialquilcarbano, carbonato de para-nitrofenilo, o similares).

60

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse en forma de derivados protegidos utilizando métodos conocidos por los expertos habituales en la materia. Puede encontrarse una descripción detallada de las técnicas

65

aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación en T.W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

5 Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse o formarse como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse por recristalización a partir de una mezcla de disolvente acuoso/orgánico, utilizando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

10 Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse en forma de sus estereoisómeros individuales. Los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento pueden prepararse en forma de sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. La resolución de enantiómeros puede llevarse a cabo utilizando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de Fórmula (I), o utilizando complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad, reactividad, etc.) y se separan fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros pueden separarse mediante cromatografía o mediante técnicas de separación/resolución en base a diferencias de solubilidad. A continuación se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. Puede encontrarse una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

25 Los compuestos de Fórmula (I) se preparan mediante los procesos descritos en el presente documento y como se ilustra en los ejemplos. Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse:

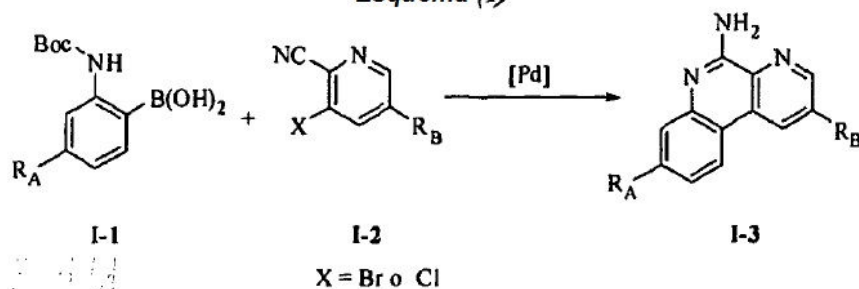
- (a) opcionalmente convirtiendo un compuesto de Fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (b) opcionalmente convirtiendo una forma salina de un compuesto de Fórmula (I) en una forma no salina;
- (c) opcionalmente convirtiendo una forma no oxidada de un compuesto de Fórmula (I) en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (d) opcionalmente convirtiendo una forma de N-óxido de un compuesto de Fórmula (I) en su forma no oxidada;
- (e) opcionalmente resolviendo un isómero individual de un compuesto de Fórmula (I) a partir de una mezcla de isómeros;
- (f) opcionalmente convirtiendo un compuesto no derivatizado de Fórmula (I) en un derivado profármaco farmacéuticamente aceptable; y
- (g) opcionalmente convirtiendo un derivado profármaco de un compuesto de Fórmula (I) en su forma no derivatizada.

40 Los ejemplos no limitativos de esquemas de síntesis utilizados para preparar los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento se ilustran en los esquemas de reacción (I)-(XI).

45 El esquema (I) ilustra la síntesis de las benzonaftiridinas (I-3) mediante el acoplamiento de los ácidos 2-(*tert*-butoxi-carbonil-amino)fenilborónico (I-1) con los derivados 3-halopicolonitrilo (I-2) en presencia de un catalizador de paladio. A modo de ejemplo solamente, el resto halo de los derivados 3-halopicolonitrilo es bromo o cloro. Los grupos R_A y R_B en las benzonaftiridinas (I-3) son como se describen en el presente documento para los sustituyentes de Fórmula (I) en las respectivas posiciones, o R_A y R_B son grupos que se modifican adicionalmente hasta obtener los respectivos sustituyentes de Fórmula (I), como se describe en el presente documento.

50

Esquema (I)



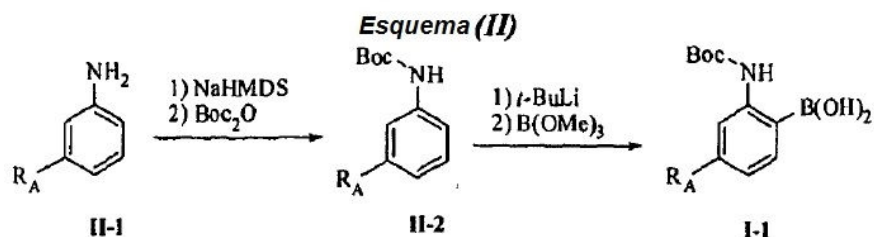
60

65 Los ácidos fenilborónicos utilizados en la síntesis de los compuestos de Fórmula (I) pueden sintetizarse según el esquema (II). En el esquema (II), la anilina (II-1) se protege con Boc en condiciones básicas para dar (II-2) y

a continuación se convierte en los ácidos borónicos (I-1) a través de orto-litaci3n y reacci3n con borato de trimetilo seguida de tratamiento acuoso.

5

10



15

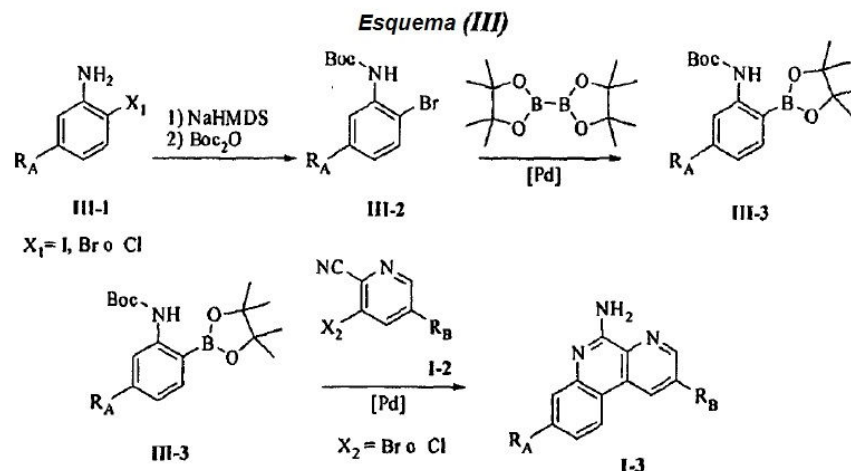
Los ácidos b3ricos (I-1) se utilizan como en el esquema (I) y se hacen reaccionar con cianopiridinas (I-2) para proporcionar benzonaftridinas (I-3).

20

Pueden utilizarse equivalentes del ácid3 b3rico, incluidos, pero no limitados a, ésteres de boronato, en la s3ntesis de los compuestos de F3rmula (I). El esquema (III) ilustra la s3ntesis de tales ésteres de boronato (III-3), que se utilizaron como equivalentes del ácid3 bor3nico en la s3ntesis de benzonaftridinas (I-3). En el esquema (III) las 2-haloanilinas (III-1) se protegieron con Boc en condiciones b3sicas para dar (III-2), que a continuaci3n se convirtieron en los ésteres de boronato (III-3) utilizando la cat3lisis mediada por paladio. Estos ésteres de boronato (III-3) se utilizaron como en el esquema (I) y se hicieron reaccionar con cianopiridinas (I-2) para proporcionar benzonaftridinas sustituidas o no sustituidas (I-3).

25

30



35

40

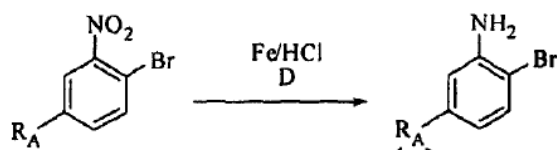
45

50

Pueden sintetizarse 2-bromoanilinas utilizadas como en el esquema (III) a partir de sus compuestos de nitrobenzeno correspondientes como se ilustra a continuaci3n:

55

60



65

Los compuestos de F3rmula (I) pueden sintetizarse utilizando las metodolog3as descritas en el esquema (IV).

5

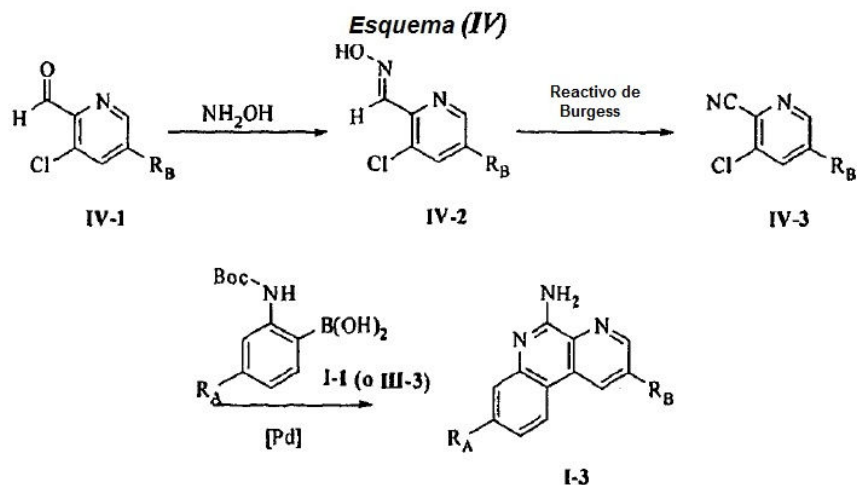
10

15

20

25

30



En el esquema (IV), el 3-cloro-benzaldehído (IV-1) se convierte primero en la correspondiente hidroxilamina (IV-2), que a continuación se utiliza para preparar el correspondiente nitrilo (IV-3). Mediante condiciones mediadas por paladio, como en el esquema (I), los derivados de nitrilo (IV-3) se acoplan con los ácidos borónicos (I1) (o ésteres de boronato (III-3) para dar la benzonafiridina (I-3).

Pueden prepararse determinados compuestos de Fórmula (I) que tienen sustituyentes unidos a carbono, incluidas benzonafiridinas con diversos sustituyentes unidos a carbono en la posición 2, utilizando la ruta de síntesis que se muestra en el esquema (V).

35

40

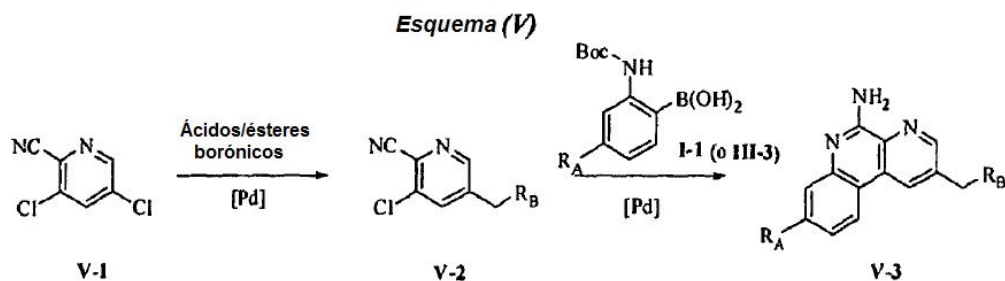
45

50

55

60

65

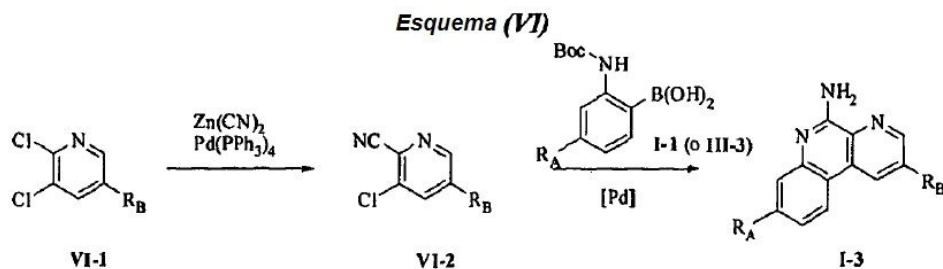


En el esquema (V), un 3,5-dihalopicolinonitrilo, tal como, a modo de ejemplo solamente, el 3,5-dicloropicolinonitrilo (V-1), se monosustituye primero utilizando un equivalente de ácido/éster borónico dando así el picolinonitrilo correspondiente (V-2). Utilizando condiciones mediadas por paladio más energéticas como en el esquema (I), los derivados de nitrilo (V-2) se acoplan con los ácidos borónicos (I-1) (o ésteres de boronato (III-3) para dar la benzonafiridina (V-3) que tienen sustituyentes unidos a carbono en la posición 2. El sustituyente unido a carbono es un alqueno, o como alternativa, tales alquenos se modifican adicionalmente mediante hidrogenación para dar benzonafiridinas con grupos alquilo en la posición 2.

Pueden sintetizarse determinados compuestos de Fórmula (I) que tienen diversos sustituyentes, incluidas benzonafiridinas con diversos sustituyentes en la posición 2, utilizando las metodologías descritas en el esquema (VI).

5

10



15

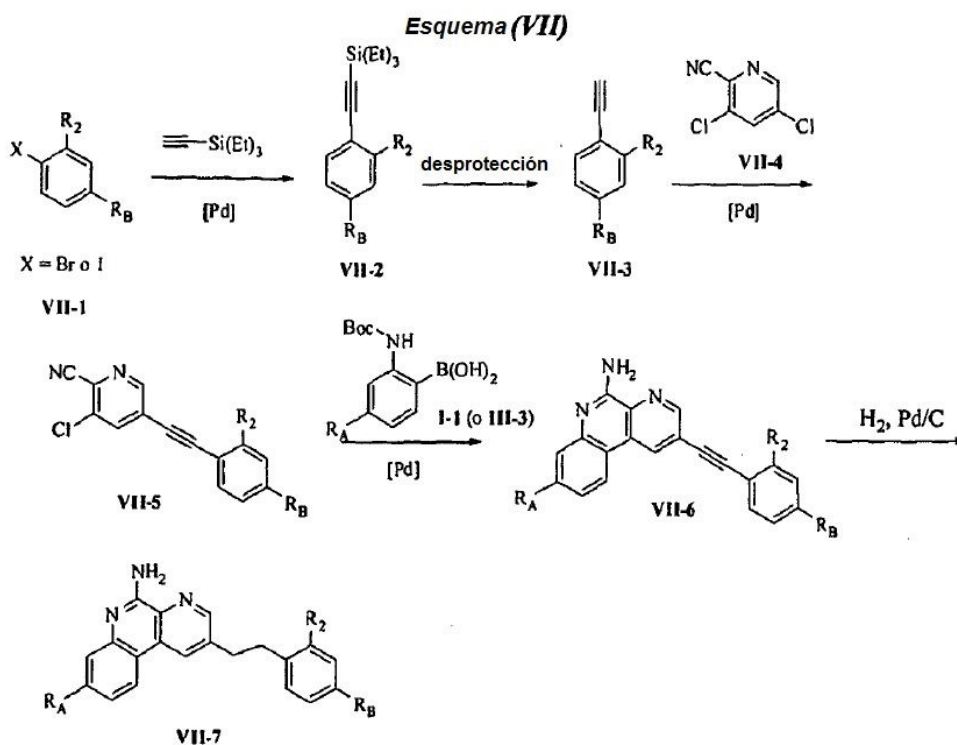
En el esquema (VI), una 2,3-dihalopiridina sustituida en la posición 5 (VI-1), tal como, a modo de ejemplo solamente, (5,6-dicloropiridin-3-il)metanol, se convierte primero en el nitrilo correspondiente (VI-2). Utilizando condiciones mediadas por paladio como en el esquema (I), los derivados de nitrilo (VI-2) se acoplan con los ácidos borónicos (I-1) (o ésteres de boronato (III-3) para dar la benzonaftiridina (I-3).

20

Pueden sintetizarse determinados compuestos de Fórmula (I) utilizando las metodologías descritas en el esquema (VII).

25

30



35

40

45

50

En el esquema (VII), se acoplan bromuros de arilo o yoduros de arilo (VII-1) con trietil(etinil)silano (o sus equivalentes) utilizando condiciones mediadas por paladio para producir (VII-2). Después de la desprotección del grupo protector sililo, se acoplan derivados de acetileno (VII-3) con 3,5-dicloropicolinonitrilo (VII-4) utilizando condiciones mediadas por paladio para proporcionar 3-cloro-2-cianopiridinas (VII-5). Se acoplan derivados de (VII-5), tales como, a modo de ejemplo solamente, 3-cloro-5-(feniletinil)picolinonitrilo con ácidos borónicos (I-1) (o ésteres de boronato (III-3) para dar la benzonaftiridina (VII-6). A continuación, se somete el compuesto (VII-6) a condiciones de hidrogenación para dar benzonaftiridinas (VII-7). R2 es como se describe en el presente documento y los grupos RA y RB en las benzonaftiridinas (VII-7) son como se describen en el presente documento para los sustituyentes de Fórmula (I) en las posiciones respectivas, o RA y RB son grupos que se modifican adicionalmente para obtener los respectivos sustituyentes de Fórmula (I), tal como se describe en el presente documento.

Pueden sintetizarse determinados compuestos de Fórmula (I) utilizando las metodologías descritas en el esquema (VIII).

65

5

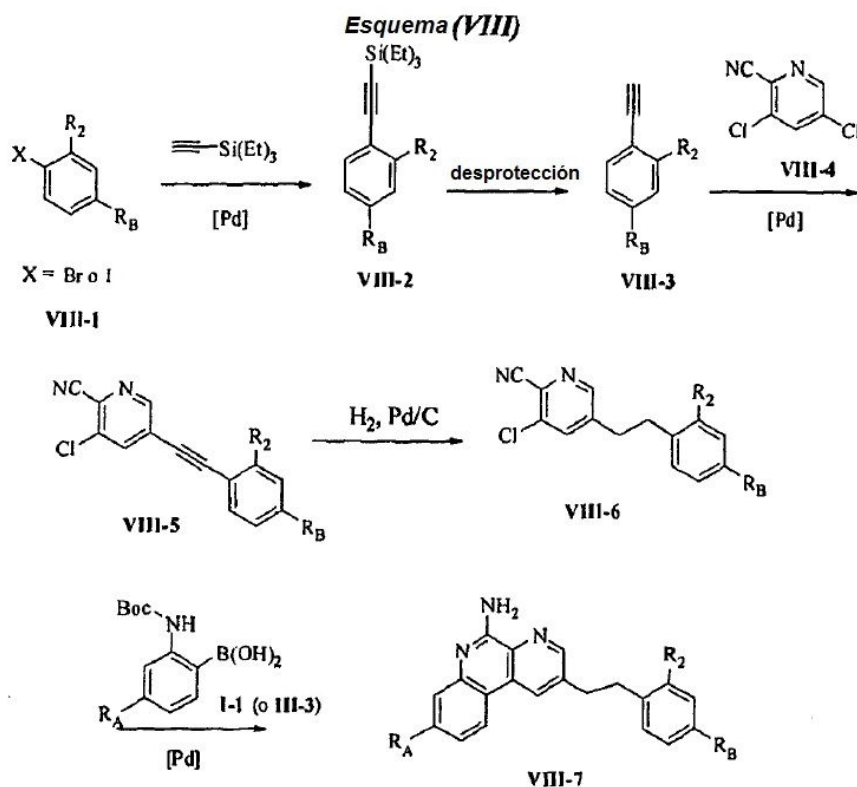
10

15

20

25

30



35

40

En el esquema (VIII), se acoplan bromuros de arilo o yoduros de arilo (VIII-1) con trietil(etinil)silano (o sus equivalentes) utilizando condiciones mediadas por paladio para proporcionar (VIII-2). Después de la desprotección del grupo protector sililo, se acoplan derivados de acetileno (VIII-3) con 3,5-dicloropicolinonitrilo (VIII-4) utilizando condiciones mediadas por paladio para proporcionar 3-cloro-2-cianopiridinas (VIII-5). Se reduce derivados de (VIII-5), tales como, a modo de ejemplo solamente, 3-cloro-5-(feniletinil)picolinonitrilo al correspondiente 3-cloro-5-fenilpicolinonitrilo (VIII-6) en condiciones de hidrogenación. Se acopla el compuesto (VIII-6) con ácidos borónicos (I-1) (o ésteres de boronato (III-3)) para dar benzonaftiridinas (VIII-7). R₂ es como se describe en el presente documento y los grupos R_A y R_B en las benzonaftiridinas (VIII-7) son como se describe en el presente documento para los sustituyentes de Fórmula (I) en las posiciones respectivas, o R_A y R_B son grupos que se modifican adicionalmente para obtener los respectivos sustituyentes de Fórmula (I), tal como se describe en el presente documento.

45

Pueden sintetizarse determinados compuestos de Fórmula (I) utilizando las metodologías descritas en el esquema (IX).

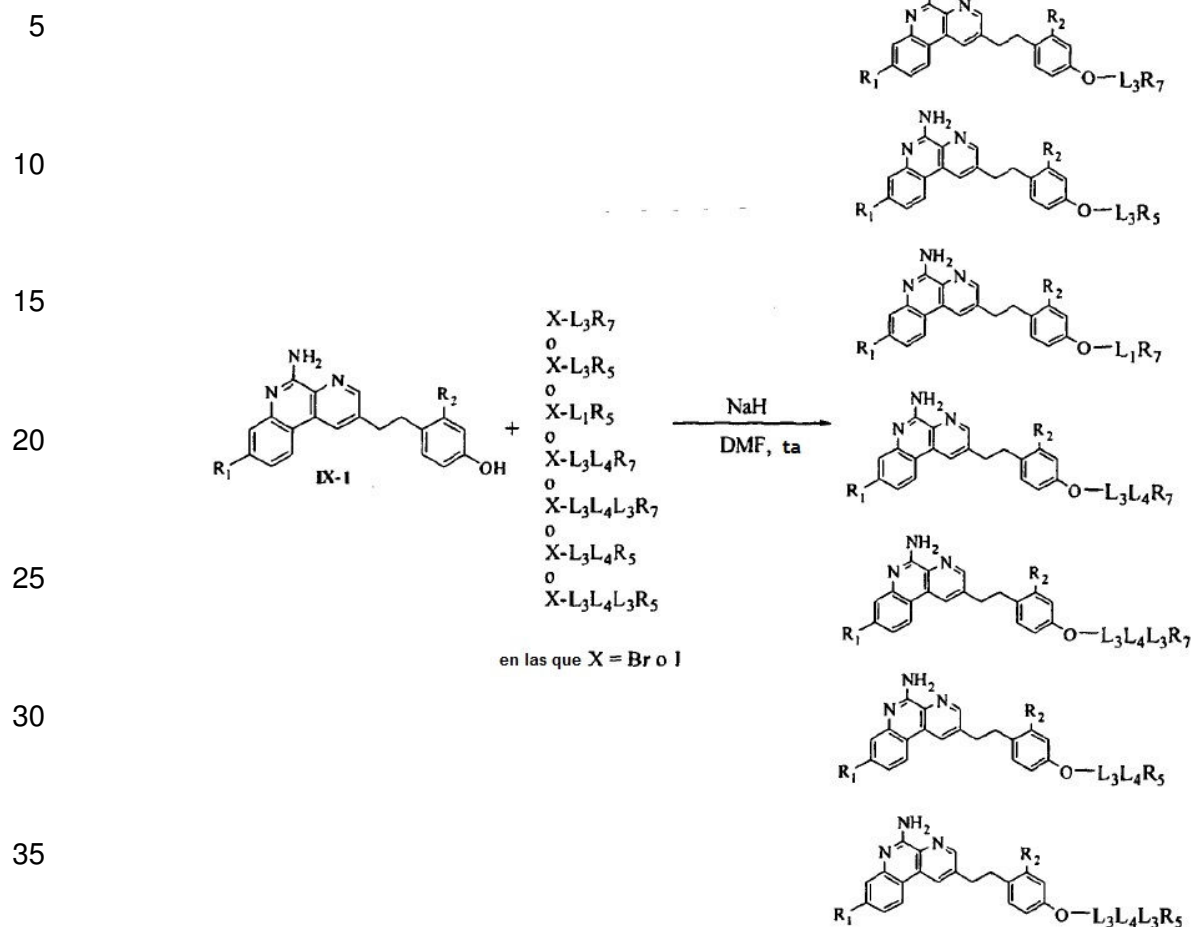
50

55

60

65

Esquema (IX)



En el esquema (IX), se alquila el compuesto (IX-1) que porta un grupo fenol con diversos electrófilos, en el que R^1 , R^2 , L^1 , L^3 , L^4 , R^5 y R^7 son como se definen en el presente documento. En determinados ejemplos, se prepararon análogos que contenían apéndices alcoxi en la posición del fenol como se ejemplifica en el esquema 1, en el que un compuesto que porta un grupo fenol, se sometió a alquilación con un electrófilo que contenía fosfonato para dar un fosfonato protegido, que se trató con un agente de desprotección adecuado para proporcionar el ácido fosfónico.

Los ejemplos proporcionados en el presente documento se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar, los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento, y la preparación de tales compuestos. A modo de ejemplo solamente, se prepararon determinados compuestos de Fórmula (I) que contenían apéndices de ácido carboxílico en la posición C-8 como se ejemplifica en el esquema 2.

A modo de ejemplo solamente, se prepararon determinados compuestos de Fórmula (I) con apéndices de ácido α, α' -difluorofosfónico en la posición C-8 como se ejemplifica en el esquema 3, en el que se oxidó a aldehído un alcohol primario y la alquilación de este aldehído con el reactivo de fosfonato apropiado produjo un fosfonato. Además, la oxidación del alcohol bencílico dio el resto ceto y la hidrólisis final dio el derivado ácido fosfónico final.

A modo de ejemplo solamente, se prepararon determinados compuestos de Fórmula (I) que contenían apéndices de ácido fosfónico en la posición C-8, como se muestra en el esquema 4, en el que se trató un aldehído con un reactivo de Wittig para proporcionar un fosfonato de vinilo. La hidrólisis del fosfonato con, a modo de ejemplo solamente, bromuro de trimetilsililo proporciona un ácido fosfónico. Como alternativa, la hidrogenación del resto vinilo proporcionó un fosfonato unido a alquilo que se hidrolizó para dar un ácido fosfónico unido a alquilo.

A modo de ejemplo solamente, se prepararon determinados compuestos de Fórmula (I) que contenían grupos aril fosfato o según el esquema 5, en el que se trató un compuesto que portaba un grupo fenol con 1-(bromometil)-3-yodobenceno y carbonato de cesio, lo que dio como resultado un producto intermedio que se

sometió a acoplamiento cruzado catalizado por paladio con trietilfosfato, seguido de hidrólisis con bromuro de trimetilsililo, lo que dio un compuesto que portaba un ácido fosfónico.

A modo de ejemplo solamente, se prepararon determinados compuestos de Fórmula (I) que contienen apéndices de ácido α -ceto fosfónico en la posición C-8, como se ejemplifica en el esquema 6, en el que el tratamiento de un aldehído con tris(trimetilsilil)fosfito seguido de oxidación con IBX dio como resultado el ácido fosfónico.

Farmacología y utilidad

Quando un antígeno extraño provoca al sistema inmunitario, éste responde lanzando una respuesta protectora que se caracteriza por la interacción coordinada de los sistemas inmunitarios innato y adquirido. Estos dos sistemas interdependientes cumplen dos requisitos mutuamente excluyentes: la velocidad (aportada por el sistema innato) y la especificidad (aportada por el sistema adaptativo).

El sistema inmunitario innato funciona como primera línea de defensa contra los patógenos invasores, manteniendo bajo control al patógeno mientras maduran las respuestas adaptativas. Se desencadena a los pocos minutos de la infección de manera independiente del antígeno, en respuesta a patrones ampliamente conservados en los patógenos (aunque es no específica, y puede distinguir entre lo propio y los patógenos). Fundamentalmente, también genera el medio inflamatorio y coestimulador (a veces denominado señal de peligro) que potencia al sistema inmunitario adaptativo y lo orienta (o lo polariza) hacia las respuestas celulares o humorales más apropiadas para combatir al agente infeccioso. Se ha analizado el desarrollo de moduladores de TLR para dirigir, con fines terapéuticos, la inmunidad innata (véase *Nature Medicine*, 2007, 13, 552-559; *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 2006, 3, 343-352 y *Journal of Immunology*, 2005, 174, 1259-1268).

La respuesta adaptativa se vuelve eficaz a lo largo días o de semanas, pero finalmente proporciona la especificidad antigénica fina requerida para la completa eliminación del patógeno y la generación de memoria inmunitaria. Es principalmente dependiente de linfocitos T y B que han sido sometidos a reordenamiento génico de la línea germinal y se caracterizan por la especificidad y la memoria a largo plazo. Sin embargo, también implica el reclutamiento de elementos del sistema inmunitario innato, incluidos fagocitos profesionales (macrófagos, neutrófilos, etc.) y granulocitos (basófilos, eosinófilos, etc.) que ingieren bacterias e incluso parásitos protozoarios relativamente grandes. Una vez que ha madurado la respuesta inmunitaria adaptativa, la exposición posterior a los patógenos da como resultado su rápida eliminación debido a que se han generado células de memoria altamente específicas que se activan rápidamente tras la exposición posterior a su antígeno afín.

Las enfermedades autoinmunitarias se definen por (i) una respuesta humoral o de autoanticuerpos contra un antígeno propio (a modo de ejemplo solamente, el hipertiroidismo primario de Graves con anticuerpos contra el receptor de TSH), o (ii) una respuesta celular en la que las células inmunitarias destruyen las células no inmunitarias de las que deriva el autoantígeno (a modo de ejemplo solamente, el tirocito (tiroiditis de Hashimoto) o la célula- β de los islotes pancreáticos (diabetes de tipo 1)). Muchas enfermedades autoinmunitarias son una combinación de ambos fenómenos, por ejemplo, la tiroiditis de Hashimoto y la diabetes de tipo 1 también tienen autoanticuerpos, contra la peroxidasa tiroidea (TPO) o contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD)/células de los islotes. Las enfermedades autoinmunitarias suelen tener un componente inflamatorio incluido, pero no limitado a, aumentos de las moléculas de adhesión (a modo de ejemplo solamente, la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1), y la adhesión leucocitaria a la vasculatura alterada, tal como, a modo de ejemplo solamente, la colitis, el lupus sistémico, la esclerosis sistémica y las complicaciones vasculares de la diabetes).

Los receptores tipo Toll (TLR) son proteínas transmembrana de tipo I caracterizadas por un dominio de repetición rico en leucina (LRR) N-terminal extracelular, seguido de una región rica en cisteína, un dominio TM y una cola intracelular (citoplásmica) que contiene una región conservada denominada dominio del receptor de Toll/IL-1 (TIR). Los TLR son receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que se expresan predominantemente en las células inmunitarias, incluidas, pero no limitadas a, células dendríticas, linfocitos T, macrófagos, monocitos y linfocitos citolíticos naturales. El dominio LRR es importante para la unión al ligando y la señalización asociada y es una característica común de los PRR. El dominio TIR es importante en las interacciones proteína-proteína y está asociado con la inmunidad innata. El dominio TIR también unifica una superfamilia de IL-1 R/TLR mayor que está compuesta por tres subgrupos. Los miembros del primer grupo poseen dominios de inmunoglobulina en sus regiones extracelulares e incluyen receptores de IL-1 e IL-18 y proteínas accesorias, así como ST2. El segundo grupo abarca los TLR. El tercer grupo incluye proteínas adaptadoras intracelulares importantes para la señalización.

Los TLR son un grupo de receptores de reconocimiento de patrones que se unen a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) de bacterias, hongos, protozoos y virus, y actúan como primera línea de defensa contra los patógenos invasores. Los TLR son esenciales para inducir la expresión de genes implicados en las respuestas inflamatorias, y los TLR y el sistema inmunitario innato son una etapa crítica en el desarrollo de la inmunidad adquirida específica de antígeno.

La inmunidad adaptativa (humoral o celular) está asociada con el mecanismo de señales de TLR de la inmunidad innata. La inmunidad innata es una respuesta protectora de células inmunitarias que actúa rápidamente para combatir las agresiones ambientales incluidas, pero no limitadas a, agentes bacterianos o virales. La inmunidad adaptativa es una respuesta más lenta, que implica la diferenciación y activación de los linfocitos T vírgenes a tipos de linfocitos T cooperadores 1 (Th1) o T cooperadores 2 (Th2). Los linfocitos Th1 promueven principalmente la inmunidad celular, mientras que los linfocitos Th2 promueven principalmente la inmunidad humoral. Aun siendo ante todo un sistema de protección del hospedador, la expresión patológica de las señales de la inmunidad innata que proceden de la vía de TLR están implicadas en el inicio de las enfermedades autoinmunitarias-inflamatorias.

Todos los TLR parecen actuar como un homodímero o como un heterodímero en el reconocimiento de un determinante molecular específico, o conjunto de determinantes moleculares específicos, presente en los organismos patógenos incluidas lipoproteínas, lipopolisacáridos bacterianos de superficie celular, flagelina bacteriana, ADN de bacterias y virus y ARN viral. La respuesta celular a la activación de TLR implica la activación de uno o más factores de transcripción, que conduce a la producción y secreción de citocinas y moléculas coestimuladoras tales como interferones, TNF-, interleucinas, MIP-1 y MCP-1 que contribuyen a la destrucción y eliminación de la invasión patógena.

La expresión espacial de TLR coincide con la interfaz ambiental del hospedador. Aunque se han clonado en *Drosophila* sólo otras pocas proteínas tipo Toll, la familia TLR humana está compuesta por al menos 11 miembros, de TLR1 a TLR11, que provocan respuestas biológicas superpuestas pero distintas debido a las diferencias en la expresión celular y las vías de señalización que inician. Cada uno de los TLR se expresa en un subconjunto diferente de leucocitos y cada uno de los TLR es específico en sus patrones de expresión y las sensibilidades a PAMP y detecta diferentes subconjuntos de patógenos, lo que permite una atenta vigilancia por parte del sistema inmunitario.

Receptor tipo Toll 1 (TLR1)

TLR1 se mapea en el cromosoma 4p14 y su secuencia codifica una supuesta proteína de 786 aminoácidos (aa) con 18 LRR N-terminales y un peso molecular calculado de 84 kDa. TLR1 está muy estrechamente relacionado con TLR6 y TLR10, con un 68% y un 48% de identidad de secuencia de aminoácidos global, respectivamente.

El ARNm de TLR1 se encuentra y se expresa ubicuamente a niveles más altos que los demás TLR. De las principales poblaciones de leucocitos, TLR1 es el más altamente expresado por los monocitos, pero también es expresado por los macrófagos, células dendríticas, leucocitos polimorfonucleares, linfocitos B, T y NK. *In vivo*, se observan dos transcritos de distinto tamaño para TLR1, lo que sugiere que el ARNm experimenta ajuste alternativo para generar dos formas diferentes de la proteína. *In vitro*, la expresión de proteínas y ARNm de TLR1 está aumentada en las células leucémicas monocíticas (THP-1) tras la diferenciación inducida por PMA. La expresión de TLR1 es aumentada por la IL-6 autocrina, y también es elevada por IFN- γ , IL-10 y TNF- α . Sin embargo, el nivel de TLR1 no se ve afectado por la exposición a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. *Ex vivo*, la expresión de TLR1 de monocitos y granulocitos se encuentra disminuida tras la exposición a bacterias Gram-negativas. TLR1 forma un heterodímero con TLR2. TLR1 también forma un heterodímero con TLR4, lo que inhibe la actividad de TLR4.

Receptor tipo Toll 2 (TLR2)

TLR2 se mapea en el cromosoma 4q31-32 y codifica una supuesta proteína de 784 aminoácidos con 19 LRR N-terminales y un peso molecular calculado de 84 kDa. TLR2 está muy estrechamente relacionado con TLR6, con un 31% de identidad de secuencia de aminoácidos global.

La expresión de ARNm de TLR2 se observa en los tejidos cerebrales, de corazón, pulmonares y de bazo y es más alta en los PBL, específicamente los de origen mielomonocítico. *In vivo*, se observan dos transcritos de distinto tamaño para TLR2, lo que sugiere que el ARNm experimenta ajuste alternativo. *In vitro*, la expresión de proteínas y ARNm de TLR2 está aumentada en las células leucémicas monocíticas (THP-1) tras la diferenciación inducida por PMA. La expresión de TLR2 es aumentada por TNF- α , IL-1 β , IL-10 e IL-6 autocrina. La expresión de ARNm de TLR2 se eleva tras la exposición a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. TLR2 forma heterodímeros con TLR1, TLR6 y posiblemente TLR10, en los que cada complejo es particularmente sensible a los subconjuntos de PAMP asociados a TLR2. Los complejos de TLR2 reconocen una amplia variedad de PAMP, principalmente de bacterias. Estos incluyen, pero no se limitan a, lipoarabinomano (LAM), lipopolisacárido (LPS), ácido lipoteicoico (LTA), peptidoglicano (PGN), y otros glicolípidos, glicoproteínas y lipoproteínas. Los complejos de TLR2 también son capaces de detectar virus, incluidos pero no limitados a, virus del sarampión (MV), citomegalovirus humano (CMVH), y virus de la hepatitis C (VHC), y PAMP de hongos, incluidos pero no limitados a cimosano. TLR2 reconoce diversas lipoproteínas/lipopéptidos de diversos patógenos, tales como, a modo de ejemplo solamente, bacterias Gram-positivas, micobacterias, *Trypanosoma cruzi*, hongos y *Treponema*. Además, TLR2 reconoce las preparaciones de LPS de no enterobacterias tales como, a modo de ejemplo solamente, *Leptospira interrogans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Helicobacter pylori*. Los complejos de TLR2 son capaces de detectar los patrones no propios y detectar los patrones propios modificados, tales como los que presentan las células necróticas. TLR2 es

atraído hacia los fagosomas y está implicado en la internalización de los productos microbianos por parte de las células.

Receptor tipo Toll 3 (TLR3)

5 TLR3 se mapea en el cromosoma 4q35 y su secuencia codifica una supuesta proteína de 904 aminoácidos con 24 LRR N-terminales y un peso molecular calculado de 97 kDa. TLR3 está muy estrechamente relacionado con TLR5, TLR7 y TLR8, cada uno con un 26% de identidad de secuencia de aminoácidos global.

10 El ARNm de TLR3 se expresa a niveles más altos en la placenta y en el páncreas. TLR3 es expresado por células dendríticas, linfocitos T y NK. *In vivo*, se observan dos trascritos de distinto tamaño para TLR3, lo que sugiere que el ARNm experimenta ajuste alternativo para generar dos formas diferentes de la proteína. *In vitro*, la expresión de TLR3 en THP-1 diferenciadas mediante PMA es aumentada moderadamente por IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α y IFN- γ autocrino. El ARNm de TLR3 se eleva tras la exposición a bacterias Gram-negativas y hasta un grado
15 aún mayor en respuesta a bacterias Gram-positivas. *Ex vivo*, la expresión de TLR3 está elevada en monocitos y granulocitos tras la exposición a bacterias Gram-negativas. TLR3 forma un homodímero y reconoce ARN viral bicatenario (ARNbc). Si bien en general se supone que los TLR se expresan en la superficie celular, sin embargo los TLR sensibles a los PAMP internos, tales como el ARNbc en el caso de TLR3, están localizados intracelularmente en el compartimento lisosomal.

Receptor tipo Toll 4 (TLR4)

20 TLR4 se mapea en el cromosoma 9q32-33 y muestra un alto grado de similitud con dToll por toda la secuencia de aminoácidos. La secuencia de TLR4 codifica una proteína de 839 aminoácidos con 22 regiones LRR N-terminales y un peso molecular calculado de 90 kDa. TLR4 está muy estrechamente relacionado con TLR1 y TLR6 cada uno con un 25% de identidad de secuencia de aminoácidos global.

25 *In vivo*, el ARNm de TLR4 se expresa como un solo transcrito y se encuentra a niveles más altos en el bazo y en los PBL. De entre las poblaciones de PBL, TLR4 es expresado por los linfocitos B, las células dendríticas, los monocitos, los macrófagos, los granulocitos y los linfocitos T. TLR4 se expresa también en células mielomonocíticas y está más elevado en las células mononucleares. *In vitro*, la expresión de proteínas y ARNm de TLR4 está aumentada en las células THP-1 tras la diferenciación inducida por PMA. TLR4 es aumentado moderadamente por IL-1 β , IFN- γ autocrino. La expresión del ARNm de TLR4 en las células THP-1 no se ve afectado por la exposición a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. *Ex vivo*, la expresión de TLR4 en los monocitos y granulocitos está
30 aumentada tras la exposición a bacterias Gram-negativas.

35 TLR4 forma un homodímero y requiere la asociación extracelular de un componente adicional, MD-2. Aunque los complejos de TLR2 son capaces de reconocer el lipopolisacárido (LPS), TLR4 se considera generalmente el receptor de LPS. Sin embargo, los homodímeros de TLR4 asociados a MD-2 no se unen directamente al LPS. El LPS debe estar unido primero mediante la proteína de unión de LPS soluble (LBP). A continuación, la LBP se une a CD14 soluble o unido a GPI. Los componentes adicionales dependientes del tipo celular necesarios para la detección de LPS por TLR4 incluyen CXCR4, GDF-5, CD55, diversas proteínas de choque térmico (HSP) y receptores del complemento (CR). El complejo TLR4 reconoce también algunos otros PAMP bacterianos incluido LTA. Además, el complejo TLR4 reconoce virus, incluidos el virus respiratorio sincicial (RSV), el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de tumor mamario de ratón (MMTV). El complejo TLR4 también puede reconocer ligandos endógenos, por ejemplo, proteínas de choque térmico (HSP60 y HSP70), fibrinógeno, el dominio A de la fibronectina, oligosacáridos de ácido hialurónico, sulfato de heparano, la proteína surfactante A (SP-A) y β -defensinas. TLR4 también forma heterodímeros con TLR5, lo que potencia su actividad, y también con TLR1, lo que inhibe su actividad.

Receptor tipo Toll 5 (TLR5)

40 TLR5 se mapea en el cromosoma 1q41-42 y el gen codifica una supuesta proteína de 858 aminoácidos con un peso molecular calculado de 91 kDa. Está más relacionado con TLR3, con un 26% de identidad de secuencia de aminoácidos global.

45 *In vivo*, el ARNm de TLR5 se expresa como un solo transcrito en ovario, próstata y en los PBL. TLR5 es expresado por varias poblaciones de PBL, encontrándose la expresión más alta en los monocitos. TLR5 también se expresa en el lado basolateral de las células epiteliales intestinales y en las células endoteliales intestinales del compartimento subepitelial. *In vitro*, la expresión de TLR5 es aumentada en las células THP-1 diferenciadas mediante PMA por IL-10, TNF- α , e IL-6 autocrina, pero también es elevada por el IFN- γ . La expresión del ARNm de TLR5 se eleva tras la exposición a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. *Ex vivo*, la expresión de TLR5 en monocitos y granulocitos está disminuida tras la exposición a bacterias Gram-negativas. TLR5 forma un homodímero, así como un heterodímero con TLR4. Ambos complejos actúan para reconocer la proteína flagelina de las bacterias flageladas. La expresión de TLR5 humano en células CHO confiere respuesta a la flagelina, un constituyente monomérico de los flagelos bacterianos. La flagelina activa las células epiteliales del pulmón para
50
55
60
65

inducir la producción de citocinas inflamatorias. Se ha asociado un polimorfismo del codón de terminación en TLR5 con la susceptibilidad a la neumonía debida a la bacteria flagelada *Legionella pneumophila*.

Receptor tipo Toll 6 (TLR6)

TLR6 se mapea en el cromosoma 4p14 y la secuencia de TLR6 codifica una proteína de 796 aminoácidos que contiene 20 motivos LRR N-terminales con un peso molecular calculado de 91 kDa. TLR6 está muy estrechamente relacionado con TLR1, TLR10 y TLR2, con 68%, 46% y 31% de identidad de secuencia de aminoácidos global, respectivamente.

In vivo, se observa transcripción de TLR6 en timo, bazo y pulmón. La expresión del ARNm de TLR6 es más alta en los linfocitos B y en los monocitos. *In vitro*, la expresión del ARNm de TLR6 está aumentada en las células THP-1 tras la diferenciación inducida por PMA. La expresión de TLR6 es moderadamente aumentada por IL-1 β , IFN- γ autocrino. Sin embargo, la expresión del ARNm de TLR6 en las células THP-1 no se ve afectada por la exposición a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. *Ex vivo*, la expresión de TLR6 en los monocitos y granulocitos está disminuida tras la exposición a bacterias Gram-negativas. TLR6 forma un heterodímero con TLR2. Al igual que TLR1, se piensa que TLR6 especifica o potencia la sensibilidad a PAMP de TLR2 y contribuye a sus capacidades de señalización a través de la heterodimerización.

Receptor tipo Toll 7 (TLR7)

TLR7 se mapea en el cromosoma humano Xp22, y la secuencia de TLR7 codifica una proteína de 1.049 aminoácidos que contiene 27 LRR N-terminales con un peso molecular calculado de 121 kDa. TLR7 está muy estrechamente relacionado con TLR8 y TLR9 con un 43% y un 36% de identidad de secuencia de aminoácidos global, respectivamente.

In vivo, el ARNm de TLR7 se expresa en pulmón, placenta, bazo, ganglios linfáticos y amígdala. La expresión del ARNm de TLR7 es más alta en monocitos, linfocitos B y células dendríticas plasmacitoides. *In vitro*, la expresión del ARNm de TLR7 está aumentada en las células THP-1 tras la diferenciación inducida por PMA. La expresión de TLR7 aumenta mucho por exposición a IL-6 y en una medida ligeramente menor por IL-1 β , IFN- γ autocrino. La expresión del ARNm de TLR7 en las células THP-1 se eleva tras la exposición a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. *Ex vivo*, la expresión de TLR7 se eleva tras la exposición a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas en los monocitos y en mayor medida en los granulocitos. TLR7 se expresa en el endosoma. El papel de TLR7 es detectar la presencia de ARN monocatenario "extraño" dentro de una célula, como medio para responder a la invasión viral. TLR7 es una proteína altamente conservada estructuralmente que reconoce el ARN monocatenario (ARNmc) rico en guanosina o en uridina de virus tales como el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de la estomatitis vesicular y el virus de la gripe.

Receptor tipo Toll 8 (TLR8)

TLR8 se mapea en el cromosoma Xp22, y la secuencia de TLR8 codifica una proteína de 1.041 aminoácidos que contiene 26 LRR N-terminales con un peso molecular calculado de 120 kDa. TLR8 está muy estrechamente relacionado con TLR7 y TLR9 con un 43% y un 35% de identidad de secuencia de aminoácidos global, respectivamente.

In vivo, el ARNm de TLR8 se expresa en pulmón, placenta, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea y los PBL, encontrándose la expresión más alta en las células de origen mieloide, tales como monocitos, granulocitos y células dendríticas mieloides. *In vitro*, la expresión del ARNm de TLR8 está aumentada en las células THP-1 tras la diferenciación inducida por PMA. La expresión de TLR8 es altamente aumentada por IL-6, IL-10, TNF- α e IL-1 β autocrina, y se encuentra aún más potenciada por exposición a IFN- γ . La expresión del ARNm de TLR8 en las células THP-1 se eleva tras la exposición a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. *Ex vivo*, la expresión de TLR8 en los monocitos aumenta, mientras que la expresión en los granulocitos disminuye al exponerse a bacterias Gram-negativas. TLR8 se expresa en el endosoma. El papel de TLR8 es detectar la presencia de ARN monocatenario "extraño" dentro de una célula, como medio para responder a la invasión viral. TLR8 es una proteína altamente conservada estructuralmente que reconoce el ARN monocatenario (ARNmc) rico en guanosina o en uridina de virus tales como el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de la estomatitis vesicular y el virus de la gripe.

Receptor tipo Toll 9 (TLR9)

TLR9 se mapea en el cromosoma 3p21, y la secuencia de TLR9 codifica una proteína de 1.032 aminoácidos que contiene 27 LRR N-terminales con un peso molecular calculado de 116 kDa. TLR9 está muy estrechamente relacionado con TLR7 y TLR8, con un 36% y un 35% de identidad de secuencia de aminoácidos global, respectivamente.

In vivo, el ARNm de TLR9 se expresa en bazo, ganglios linfáticos, médula ósea y los PBL. Específicamente, los mayores niveles de expresión del ARNm de TLR9 se dan en los linfocitos B y en las células dendríticas. *In vitro*, la expresión de TLR9 es moderadamente aumentada por IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α e IFN- γ autocrino en las células THP-1 diferenciadas mediante PMA. La expresión de ARNm de TLR9 en las células THP-1 no se ve afectada por la exposición a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. *Ex vivo*, la expresión de TLR9 en los monocitos y especialmente en los granulocitos se encuentra disminuida en respuesta a bacterias Gram-negativas. TLR9 forma un homodímero y reconoce el ADN bacteriano no metilado. TLR9 está implicado en la respuesta inflamatoria a oligonucleótidos y ADN bacteriano que contienen secuencias de ADN con CpG no metilados. TLR9 se localiza internamente, tal vez en compartimentos lisosómicos o endocíticos en los que con mayor probabilidad encontrará los PAMP, incluidas secuencias de ADN con CpG no metilados.

TLR9 es un receptor para el ADN con CpG, y reconoce el ADN con CpG bacteriano y viral. El ADN bacteriano y viral contiene motivos CpG no metilados, que le confieren su actividad inmunoestimuladora. En los vertebrados, la frecuencia de motivos CpG se reduce drásticamente y los residuos de citosina de los motivos CpG están altamente metilados, lo que conduce a la anulación de la actividad inmunoestimuladora. Estructuralmente, existen al menos dos tipos de ADN con CpG: el ADN con CpG de tipo B/K es un potente inductor de citocinas inflamatorias tales como IL-12 y TNF- α ; el ADN con CpG de tipo A/D tiene una mayor capacidad para inducir la producción de IFN- α de las células dendríticas plasmacitoides (PDC). TLR9 también está implicado en la patogénesis de los trastornos autoinmunitarios y puede ser importante en el hipertiroidismo autoinmunitario de Graves y en la producción de factor reumatoide por los linfocitos B autorreactivos. De forma similar, la internalización por el receptor Fc puede provocar la inducción de IFN- α en las PDC mediada por TLR9 por complejos inmunitarios que contienen IgG y cromatina, que están implicados en la patogénesis del lupus eritematoso sistémico (LES). TLR9 está implicado en la patogénesis de varias enfermedades autoinmunitarias a través del reconocimiento de la estructura de la cromatina.

Receptor tipo Toll 10 (TLR10)

La secuencia de TLR10 codifica una supuesta proteína de 811 aminoácidos con un peso molecular de 95 kDa. TLR10 está muy estrechamente relacionado con el TLR1 y TLR6, con un 48% y un 46% de identidad de aminoácidos global, respectivamente.

In vivo, la expresión del ARNm de TLR10 es más alta en los tejidos relacionados con el sistema inmunitario, incluidos bazo, ganglios linfáticos, timo y amígdalas. La mayor expresión de ARNm de TLR10 se da en los linfocitos B y en las células dendríticas plasmacitoides (PDC). *In vitro*, la expresión de TLR10 es moderadamente aumentada por IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α e IFN- γ autocrino en las células THP-1 diferenciadas mediante PMA. La expresión del ARNm TLR10 en las células THP-1 se eleva tras la exposición a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. *Ex vivo*, la expresión de TLR10 en los monocitos aumenta, mientras que la expresión en los granulocitos disminuye al exponerse a bacterias Gram-negativas.

Receptor tipo Toll 11 (TLR11)

TLR11 se expresa en las células epiteliales de la vejiga e interviene en la resistencia frente a la infección por bacterias uropatógenas en ratón.

Tal como se presentado anteriormente, TLR2 y TLR4 reconocen los productos de la pared celular de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, respectivamente; TLR5 reconoce un epítipo estructural de la flagelina bacteriana; TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 reconocen diferentes formas de ácido nucleico microbiano.

Los dominios TIR interactúan con varias moléculas adaptadoras que contienen el dominio TIR (MyD88), la proteína adaptadora que contiene el dominio TIR (TIRAP), el adaptador inductor de IFN- β que contienen el dominio TIR (TRIF) y la molécula adaptadora relacionada con TRIF (TRAM) que activan una cascada de eventos que dan como resultado la inducción de factores de transcripción.

Vías de señalización de TLR

Los TLR están distribuidos por toda la célula. TLR1, TLR2, TLR3 y TLR4 se expresan en la superficie celular, mientras que, TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 se expresan en compartimentos intracelulares tales como los endosomas. El reconocimiento mediado por TLR3, TLR7 o TLR9 de sus ligandos requiere la maduración y el procesamiento endosomal. Cuando los macrófagos, monocitos, células dendríticas o células no inmunitarias que se convierten en células presentadoras de antígenos ingieren las bacterias por fagocitosis, degradan las bacterias y el ADN con CpG se libera en fagosomas-lisosomas o en endosomas-lisosomas en los que puede interactuar con TLR9 que ha sido atraído desde el retículo endoplásmico tras la captación no específica de ADN con CpG. Además, cuando los virus invaden las células por endocitosis mediada por receptor, el contenido viral se expone al citoplasma por la fusión de la membrana viral con la membrana endosomal. Esto da como resultado la exposición de ligandos de TLR tales como ARNbc, ARNmc y ADN con CpG a TLR9 en los compartimentos fagosomales/lisosomales o endosomales/lisosomales.

En las vías de señalización cadena abajo del dominio TIR, un adaptador que contiene el dominio TIR, MyD88, es esencial para la inducción de citocinas inflamatorias tales como TNF- α e IL-12 a través de todos los TLR. Aunque las moléculas adaptadoras que contienen el dominio TIR (MyD88) son comunes a todos los TLR, las vías de señalización de TLR individuales son divergentes y la activación de TLR específicos conduce a patrones ligeramente diferentes de perfiles de expresión génica. A modo de ejemplo solamente, la activación de las vías de señalización de TLR3 y TLR4 da como resultado la inducción de los interferones de tipo I (IFN), mientras que la activación de las vías dependientes de TLR2 y TLR5 no lo hace. Sin embargo, la activación de las vías de señalización de TLR7, TLR8 y TLR9 también conduce a la inducción de IFN de tipo I, aunque esto se produce a través de mecanismos distintos de la inducción dependiente de TLR3/4.

Una vez ocupados, los TLR inician una cascada de transducción de señales que conduce a la activación de NF κ B a través de la proteína adaptadora codificada por el gen de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (MyD88) y la atracción de la quinasa asociada al receptor IL-1 (IRAK). La vía dependiente de MyD88 es análoga a la señalización por los receptores de IL-1, y se considera que MyD88, que alberga un dominio TIR C-terminal y un dominio de muerte N-terminal, se asocia con el dominio TIR de los TLR. Tras la estimulación, MyD88 atrae a IRAK-4 hacia los TLR a través de la interacción de los dominios de muerte de ambas moléculas y facilita la fosforilación mediada por IRAK-4 de IRAK-1. A continuación, la fosforilación de IRAK-1 ocasiona la atracción del factor 6 asociado al receptor de TNF (TRAF6), que conduce a la activación de dos vías de señalización distintas. Una vía conduce a la activación de factores de transcripción AP-1 a través de la activación de las MAP quinasa. Otra vía activa el complejo TAK1/TAB, que potencia la actividad del complejo I κ B quinasa (IKK). Una vez activado, el complejo IKK induce la fosforilación y posterior degradación del inhibidor de NF κ B, I κ B, que conduce a la translocación nuclear del factor de transcripción NF κ B y la iniciación de la transcripción de los genes cuyos promotores contienen sitios de unión a NF κ B, tal como las citocinas. La vía dependiente de MyD88 juega un papel fundamental y es esencial para la producción de citocinas inflamatorias a través de todos los TLR.

La estimulación de las células que expresan TLR8, tal como las PBMC da como resultado la producción de altos niveles de IL-12, IFN- γ , IL-1, TNF- α , IL-6 y otras citocinas inflamatorias. De forma similar, la estimulación de las células que expresan TLR7, tales como las células dendríticas plasmacitoides, da como resultado la producción de altos niveles de interferón- α (IFN α) y bajos niveles de citocinas inflamatorias. Por lo tanto, a través de la activación de las células dendríticas y otras células presentadoras de antígenos, se espera que la ocupación de TLR7, TLR8 o TLR9 y la producción de citocinas active diversos mecanismos de respuesta inmunitaria innata y adquirida que conduzca a la destrucción de patógenos, células infectadas o células tumorales.

Los compuestos de Fórmula (I), sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, las composiciones farmacéuticas y/o las combinaciones proporcionadas en el presente documento son agonistas de la actividad del receptor tipo Toll 7 y se utilizan en el tratamiento de las enfermedades y/o trastornos asociados con tales receptores TLR7.

Los compuestos de Fórmula (I), sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, las composiciones farmacéuticas y/o las combinaciones proporcionadas en el presente documento pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos respiratorios incluidos, pero no limitados al asma, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma inducido por el ejercicio, asma inducido por fármacos (incluidos el inducido por aspirina y por AINE) y asma inducido por polvo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluidas la bronquitis infecciosa y la eosinófila; enfisema; bronquiectasias; fibrosis quística, sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluidas alveolitis criptogénica fibrosante, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la tratamiento antineoplásico e infección crónica, incluida la tuberculosis y la aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva incluido el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y la tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica, incluidas la rinitis medicamentosa y la rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional, incluida la rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda incluido el resfriado común, e infección debida al virus respiratorio sincicial, gripe, coronavirus (incluido el SARS) y adenovirus.

Los compuestos de Fórmula (I), sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, las composiciones farmacéuticas y/o las combinaciones proporcionadas en el presente documento pueden utilizarse en el tratamiento de trastornos dermatológicos incluidos, pero no limitados a, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoidosis cutánea, carcinoma de células basales, queratosis actínica, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, alopecia androgénica, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, infecciosa y no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos, incluidas las erupciones fijas medicamentosas.

Los compuestos de Fórmula (I), sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, las composiciones farmacéuticas y/o las combinaciones proporcionadas en el presente documento pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos oculares, incluidos, pero no limitados a, blefaritis; conjuntivitis, incluidas conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmítis incluida la oftalmítis simpática; sarcoidosis; infecciones, incluidas las víricas, fúngicas y bacterianas.

Los compuestos de Fórmula (I), sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, las composiciones farmacéuticas y/o las combinaciones proporcionadas en el presente documento pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos del aparato genitourinario que incluyen, pero no se limitan a, nefritis incluida la intersticial y la glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis, incluida la cistitis (intersticial) aguda y la crónica y la úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto en hombres como en mujeres).

Los compuestos de Fórmula (I), sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, las composiciones farmacéuticas y/o las combinaciones proporcionadas en el presente documento pueden utilizarse en el tratamiento del rechazo de aloinjerto incluido, pero no limitado a, agudo o crónico, por ejemplo después de un trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de una transfusión de sangre; o de la enfermedad crónica de injerto contra hospedador.

Los compuestos de Fórmula (I), sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, las composiciones farmacéuticas y/o las combinaciones proporcionadas en el presente documento pueden utilizarse en el tratamiento de otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos incluidos, pero no limitados a, artritis reumatoide, síndrome de intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinófila, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido y síndrome de Sazary.

Los compuestos de Fórmula (I), sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden utilizarse en el tratamiento del cáncer, incluido, pero no limitado a, de próstata, de mama, de pulmón, de ovario, de páncreas, de intestino y colon, de estómago, de piel y tumores cerebrales y tumores malignos que afectan a la médula ósea (incluidas las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgkin y no Hodgkin; incluidos la prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y la reaparición de tumorales, y síndromes paraneoplásicos. Los compuestos de Fórmula (I), sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento son útiles como moduladores de la actividad del receptor tipo toll, y se utilizan en el tratamiento de neoplasias, incluidas, pero no limitadas a, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, queratosis actínica, melanoma, carcinomas, sarcomas, leucemias, carcinoma de células renales, sarcoma de Kaposi, leucemia mielógena, leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple.

Los compuestos de Fórmula (I), sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, las composiciones farmacéuticas y/o las combinaciones proporcionadas en el presente documento pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades infecciosas incluidas, pero no limitadas a, enfermedades virales tales como verrugas genitales, verrugas comunes, verrugas plantares, virus respiratorio sincicial (RSV), hepatitis B, hepatitis C, virus del dengue, herpesvirus simple (a modo de ejemplo solamente, HSV-I, HSV-II, CMV o VZV), molusco contagioso, vaccinia, viruela, lentivirus, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), papilomavirus humano (HPV), citomegalovirus (CMV), virus de la varicela zoster (VZV), rinovirus, enterovirus, adenovirus, coronavirus (por ejemplo, SARS), gripe, parainfluenza, virus de la parotiditis, virus del sarampión, papovavirus, hepadnavirus, flavivirus, retrovirus, arenavirus (a modo de ejemplo solamente, LCM, virus Junín, virus Machupo, virus Guanarito y fiebre de Lassa) y filovirus (a modo de ejemplo solamente, virus Ebola o virus Marbug).

Los compuestos de Fórmula (I), sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, las composiciones farmacéuticas y/o las combinaciones proporcionadas en el presente documento puede utilizarse en el tratamiento de infecciones bacterianas, fúngicas y protozoarias incluidas, pero no limitadas a, tuberculosis y *Mycobacterium avium*, lepra; *Pneumocystis carinii*, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por tripanosoma, leishmaniasis, infecciones causadas por bacterias del género *Escherichia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus* y *Chlamydia*, e infecciones fúngicas tales como candidiasis, aspergilosis, histoplasmosis, meningitis criptocócica.

Los compuestos de Fórmula (I), sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse como inmunopotenciadores. Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden incluirse en composiciones inmunógenas o se utilizan en combinación con las composiciones inmunógenas. Las composiciones inmunógenas son útiles como vacunas, y el compuesto está presente en una cantidad suficiente para potenciar una respuesta inmunitaria a la vacuna, o a un antígeno mezclado

con el compuesto. La vacuna comprende al menos un antígeno, que puede ser un antígeno bacteriano o un antígeno asociado al cáncer, o un antígeno viral. Los compuestos de Fórmula (I), sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden incluirse en vacunas terapéuticas o se utilizan en combinación con vacunas terapéuticas. Los compuestos de Fórmula (I), sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden incluirse en vacunas profilácticas o utilizarse en combinación con vacunas profilácticas. Los compuestos de Fórmula (I), sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden incluirse en, o se utilizan en combinación con, vacunas virales terapéuticas. Los compuestos de Fórmula (I), sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden incluirse en, o se utilizan en combinación con, vacunas contra el cáncer.

Los compuestos de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, descritos en el presente documento pueden ser útiles para tratar la piel dañada o el envejecimiento de la piel tal como las cicatrices y las arrugas.

Administración y composiciones farmacéuticas

Para los usos terapéuticos de los compuestos de Fórmula (I), o sales, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, descritos en el presente documento, tales compuestos se administran en cantidades terapéuticamente eficaces como parte de una composición farmacéutica. Por consiguiente, en el presente documento se describen composiciones farmacéuticas, que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de las mismas, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales compuestos y composiciones pueden administrarse por separado o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El método de administración de tales compuestos y composiciones incluye, pero no se limita a, la administración oral, la administración rectal, la parenteral, la administración intravenosa, la administración intravítrea, la administración intramuscular, la inhalación, la administración intranasal, la administración tópica, la administración oftálmica o la administración ótica.

La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de, entre otros, la enfermedad indicada, la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto administrado, el modo de administración y el tratamiento deseado. La dosis diaria de un compuesto de Fórmula (I), puede indicarse que pueden obtenerse sistemáticamente resultados satisfactorios a dosis diarias de aproximadamente 0,03 mg a 2,5 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria de un compuesto de Fórmula (I), administrada por inhalación, puede estar en el intervalo comprendido entre 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) y 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$). La dosis diaria de un compuesto de Fórmula (I), administrado por vía oral, puede estar en el intervalo comprendido entre 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) y 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg). Una dosis diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo, en seres humanos, está en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de Fórmula (I), administrados convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma de liberación controlada. En determinada forma de realización, las formas farmacéuticas unitarias para la administración oral comprenden de aproximadamente 1 mg a 50 mg de un compuesto de Fórmula (I).

También se describen procesos para preparar la composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o sales y/o solvatos del mismo farmacéuticamente aceptables. Tales procesos pueden incluir mezclar un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento y sales y solvatos del mismo farmacéuticamente aceptables, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) en forma libre o en forma de sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en asociación con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable pueden ser fabricadas mediante métodos de mezcla, granulación y/o recubrimiento. Tales composiciones contienen opcionalmente excipientes, tales como conservantes, estabilizadores, humectantes o emulsionantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Tales composiciones pueden esterilizarse.

Formas farmacéuticas orales

Las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden administrarse por vía oral como formas farmacéuticas discretas, en las que tales formas farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos oblongos, comprimidos, comprimidos masticables, polvos, gránulos, jarabes, jarabes aromatizados, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas o batidos comestibles y emulsiones líquidas de aceite-en-agua o emulsiones líquidas de agua-en-aceite.

Las cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos oblongos, comprimidos, comprimidos masticables, polvos o gránulos, utilizados para la administración oral de al menos un compuesto de Fórmula (I), se preparan mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) (principio activo) junto con al menos un excipiente utilizando técnicas farmacéuticas convencionales de preparación de compuestos. Los ejemplos no limitativos de excipientes utilizados en las formas farmacéuticas orales descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, disgregantes, lubricantes, absorbentes, colorantes, saporíferos, conservantes y edulcorantes.

Los ejemplos no limitativos de tales aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, pasta de almidón, almidón pregelatinizado u otros almidones, azúcares, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato sódico, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto, goma guar, celulosa y sus derivados (a modo de ejemplo solamente, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcico, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa y celulosa microcristalina), silicato de aluminio y magnesio, polivinilpirrolidona y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos no limitativos de tales cargas incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato cálcico (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o carga en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden estar presentes en una cantidad de entre aproximadamente un 50 y aproximadamente un 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma farmacéutica.

Los ejemplos no limitativos de tales disgregantes incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, alginato sódico, carbonato cálcico, carbonato sódico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o de tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y combinaciones de los mismos. En determinadas formas de realización, la cantidad de disgregante utilizado en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento es de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 15 por ciento en peso de disgregante, mientras que en otras formas de realización la cantidad es de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 5 por ciento en peso de disgregante.

Los ejemplos no limitativos de tales lubricantes incluyen, pero no se limitan a, estearato sódico, estearato cálcico, estearato magnésico, ácido esteárico, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, lauril sulfato sódico, talco, aceite vegetal hidrogenado (a modo de ejemplo solamente, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de cinc, oleato sódico, oleato de etilo, laurato de etilo, agar, sílice, un gel de sílice Syloid (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, Md.), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, Tex.), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirógeno comercializado por Cabot Co., de Boston, Mass.) y combinaciones de los mismos. En determinadas formas de realización, la cantidad de lubricantes utilizada en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento es una cantidad inferior a aproximadamente un 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas.

Los ejemplos no limitativos de tales diluyentes incluyen, pero no se limitan a, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicina o combinaciones de los mismos.

En determinadas formas de realización, los comprimidos y cápsulas se preparan mezclando de manera uniforme al menos un compuesto de Fórmula (I) (principios activos) con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos y a continuación dando forma al producto en la presentación deseada, en caso necesario. En determinadas formas de realización, los comprimidos se preparan por compresión. En otras formas de realización, los comprimidos se preparan por moldeo.

Al menos un compuesto de Fórmula (I) puede administrarse por vía oral como una forma farmacéutica de liberación controlada. Tales formas farmacéuticas se utilizan para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más compuestos de Fórmula (I). La liberación controlada se obtiene utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos. Las formas farmacéuticas de liberación controlada pueden utilizarse para ampliar la actividad del compuesto de Fórmula (I), reducir la frecuencia de dosificación y aumentar el cumplimiento por parte del paciente.

La administración de compuestos de Fórmula (I) como fluidos orales tales como solución, jarabes y elixires se preparan en formas farmacéuticas unitarias de manera que una cantidad determinada de solución, jarabes o elixires contenga una cantidad predeterminada de un compuesto de Fórmula (I). Los jarabes se preparan disolviendo el compuesto en una solución acuosa convenientemente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se formulan dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. Los ejemplos no limitativos de excipientes utilizados en los fluidos orales para la administración oral incluyen, pero no se limitan a, solubilizadores, emulsionantes, saporíferos, conservantes y colorantes. Los

ejemplos no limitativos de solubilizadores y emulsionantes incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, alcoholes de isoestearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol. Los ejemplos no limitativos de conservantes incluyen, pero no se limitan a, benzoato sódico. Los ejemplos no limitativos de saboríferos incluyen, pero no se limitan a, esencia de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales.

5

Formas farmacéuticas parenterales

Las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden administrarse por vía parenteral mediante diversas vías incluidas, pero no limitadas a, subcutánea, intravenosa (incluida la inyección en bolo), intramuscular e intraarterial.

10

Dichas formas farmacéuticas parenterales se administran en forma de suspensiones, productos secos y/o liofilizados listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección (polvos reconstituibles), emulsiones y soluciones inyectables esterilizables o estériles. Los vehículos utilizados en estas formas farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero no limitados a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitados a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

15

20

Formas farmacéuticas transdérmicas

Las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden administrarse por vía transdérmica. Tales formas farmacéuticas transdérmicas incluyen parches de "tipo depósito" o "tipo matriz", que se aplican a la piel y se llevan durante un período específico de tiempo para permitir la penetración de una cantidad deseada de un compuesto de Fórmula (I). A modo de ejemplo solamente, tales dispositivos transdérmicos están en forma de vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para administrar el compuesto a la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y un medio para fijar el dispositivo a la piel. Pueden utilizarse formulaciones transdérmicas de matriz.

25

30

Las formulaciones para la administración transdérmica de un compuesto de Fórmula (I) incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), un vehículo y un diluyente opcional. Un vehículo incluye, pero no se limita a, disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para facilitar el paso a través de la piel del hospedador, tales como agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y combinaciones de los mismos.

35

Tales sistemas de administración transdérmica pueden incluir potenciadores de la penetración para facilitar la administración de uno o más compuestos de Fórmula (I) al tejido. Tales potenciadores de la penetración incluyen, pero no se limitan a, acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo y tetrahidrofurilo; alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; calidades de Kollidon (povidona, polividona); urea; y diversos ésteres de azúcar no solubles o solubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

40

El pH de tal composición farmacéutica o forma farmacéutica transdérmica, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma farmacéutica, se ajusta para mejorar la administración de uno o más compuestos de Fórmula (I). En otras formas de realización, se ajustan la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica o tonicidad para mejorar la administración. En otras formas de realización, se añaden compuestos tales como estearatos para modificar ventajosamente el carácter hidrófilo o lipófilo de uno o más compuestos de Fórmula (I) para mejorar la administración. En determinadas formas de realización, tales estearatos sirven como vehículo de lípidos para la formulación, como tensioactivo o agente emulsionante y como potenciador de la administración o de la penetración. En otras formas de realización, se utilizan diferentes sales, hidratos o solvatos de los compuestos de Fórmula (I) para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

45

Formas farmacéuticas tópicas

Al menos un compuesto de Fórmula (I) puede administrarse mediante aplicación tópica de la composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) en forma de lociones, geles, soluciones, pomadas, emulsiones, suspensiones o cremas. Las formulaciones adecuadas para la aplicación tópica a la piel son soluciones acuosas, pomadas, cremas o geles, mientras que las formulaciones para la administración oftálmica son soluciones acuosas. Tales formulaciones contienen opcionalmente solubilizadores, estabilizadores, potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

60

65

Tales formulaciones tópicas incluyen al menos un vehículo y opcionalmente al menos un diluyente. Tales vehículos y diluyentes incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y combinaciones de los mismos.

5 Tales formulaciones tópicas pueden incluir potenciadores de la penetración para facilitar la administración de uno o más compuestos de Fórmula (I) al tejido. Tales potenciadores de la penetración incluyen, pero no se limitan a, acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo y tetrahidrofurilo; alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; calidades de Kollidon (povidona, polividona); urea; y diversos ésteres de azúcar hidrosolubles o no hidrosolubles tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

15 Las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden administrarse por inhalación. Las formas farmacéuticas para la administración inhalada pueden formularse como aerosoles o polvos secos. Las formulaciones en aerosol para la administración por inhalación comprenden una solución o suspensión fina de al menos un compuesto de Fórmula (I) en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Además, tales composiciones farmacéuticas comprenden opcionalmente una base en polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, y opcionalmente un modificador del rendimiento tal como L-leucina u otro aminoácido, y/o sales de metales de ácido esteárico tales como estearato cálcico o magnésico.

20 Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse directamente al pulmón por inhalación utilizando un inhalador de dosis medida ("MDI"), que utiliza recipientes que contienen un propelente de bajo punto de ebullición adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado, o un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI), que utiliza una ráfaga de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un recipiente, que a continuación es inhalado por el paciente. Las cápsulas y los cartuchos de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de Fórmula (I) y una base en polvo tal como lactosa o almidón. Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse a los pulmones utilizando un dispositivo de pulverización de líquido, en el que tales dispositivos utilizan orificios de boquilla extremadamente pequeños para aerosolizar formulaciones farmacológicas líquidas que a continuación pueden inhalarse directamente al pulmón. Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse al pulmón utilizando un dispositivo nebulizador, en el que un nebulizador crea un aerosol de formulaciones farmacológicas líquidas mediante el uso de energía ultrasónica para formar partículas finas que pueden inhalarse fácilmente. Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse al pulmón utilizando un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD") en el que tales dispositivos de aerosol EHD utilizan energía eléctrica para aerosolizar las suspensiones o soluciones farmacológicas líquidas.

35 La composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, descrito en el presente documento, también puede contener uno o más potenciadores de la absorción. Tales potenciadores de la absorción incluyen, pero no se limitan a, glicocolato sódico, caprato sódico, N-lauril- β -D-maltopiranosido, EDTA y micelas mixtas.

40 Las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden administrarse por vía nasal. Las formas farmacéuticas para la administración nasal se formulan como aerosoles, soluciones, gotas, geles o polvos secos.

45 Las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden administrarse por vía rectal en forma de supositorios, enemas, ungüento, cremas, espumas rectales o geles rectales. Tales supositorios pueden prepararse a partir de suspensiones o emulsiones grasas, manteca de cacao u otros glicéridos.

50 Las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden administrarse por vía oftálmica como gotas para los ojos. Tales formulaciones son soluciones acuosas que contienen opcionalmente solubilizadores, estabilizadores, potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

55 Las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden administrarse óticamente como gotas para los oídos. Tales formulaciones son soluciones acuosas que contienen opcionalmente solubilizadores, estabilizadores, potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

60 Las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden formularse como una preparación depot. Tales formulaciones se administran mediante implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Tales formulaciones incluyen materiales poliméricos o hidrófobos (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, en forma de sal poco soluble.

65

Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden adaptarse para la administración oral para tratar enfermedades y/o trastornos virales asociados con la actividad de TLR7.

5 Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden adaptarse para la administración oral para tratar enfermedades y/o trastornos infecciosos asociados con TLR7.

10 Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden adaptarse para la administración oral para tratar enfermedades y/o trastornos bacterianos asociados con TLR7.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden adaptarse para la administración oral para tratar enfermedades y/o trastornos fúngicos asociados con TLR7.

15 Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden adaptarse para la administración oral para tratar el cáncer asociado con TLR7.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden adaptarse para administrarse intravenosa para tratar el cáncer asociado con TLR7.

20 Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden adaptarse para la administración oral para tratar las enfermedades y/o trastornos de rechazo de aloinjerto asociados con TLR7.

25 Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden adaptarse para la administración oral para tratar enfermedades y/o trastornos genitourinarios asociados con TLR7.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden adaptarse para administrarse como gotas para los ojos para tratar enfermedades y/o trastornos oftálmicos asociados con TLR7.

30 Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden adaptarse para administrarse tópica para tratar enfermedades y/o trastornos dermatológicos asociados con TLR7.

35 Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden adaptarse para administrarse tópica para tratar la queratosis actínica. Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden adaptarse para administrarse tópica en forma de crema para tratar la queratosis actínica.

40 Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden adaptarse para administrarse tópica para tratar el carcinoma de células basales. Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden adaptarse para administrarse tópica en forma de crema para tratar el carcinoma de células basales.

45 Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) pueden adaptarse para administrarse por inhalación para tratar enfermedades y/o trastornos respiratorios asociados con TLR7. En determinadas formas de realización, la enfermedad respiratoria es el asma alérgico.

50 En el presente documento se describen compuestos de Fórmula (I), sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, para su uso en la activación de la actividad de TLR7, y por lo tanto se utilizan para prevenir o tratar enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de TLR7. Tales compuestos de Fórmula (I), sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas, son agonistas de TLR7.

55 En el presente documento también se describen métodos para tratar a un sujeto que padece una enfermedad y/o trastorno asociado con la actividad de TLR7, en el que los métodos incluyen administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable, en solitario o como parte de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

60 En el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de TLR7.

65 ***Tratamiento de combinación***

5 Un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, puede administrarse en solitario (sin un agente terapéutico adicional) para tratar una o más de las enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de TLR descritos en el presente documento.

10 Un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, puede administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para tratar una o más de las enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de TLR7 descritos en el presente documento.

15 Un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, puede formularse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales y administrarse para tratar una o más de las enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de TLR7 descritos en el presente documento.

20 Un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, puede administrarse secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para tratar una o más de las enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de TLR7 descritos en el presente documento.

25 Los tratamientos de combinación descritos en el presente documento pueden incluir la administración de un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I), antes de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, para tratar una o más de las enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de TLR7 descritos en el presente documento.

30 Los tratamientos de combinación descritos en el presente documento pueden incluir la administración de un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I), tras su administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, para tratar una o más de las enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de TLR7 descritos en el presente documento.

35 Los tratamientos de combinación descritos en el presente documento pueden incluir la administración de un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I), de manera concurrente con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para tratar una o más de las enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de TLR7 descritos en el presente documento.

40 Los tratamientos de combinación descritos en el presente documento pueden incluir la administración de un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I) formulado con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para tratar una o más de las enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de TLR7 descritos en el presente documento.

45 En los tratamientos de combinación descritos en el presente documento, los compuestos de Fórmula (I), o las sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, son agonistas de la actividad de TLR7.

50 Las terapias de combinación descritas en el presente documento, los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento, o las sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, y el agente o los agentes terapéuticos adicionales actúan de manera aditiva. En las terapias de combinación descritas en el presente documento, los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento, o las sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, y el agente o los agentes terapéuticos adicionales pueden actuar sinérgicamente.

55 Un compuesto de Fórmula (I) descrito en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I), puede administrarse a un paciente que no se ha sometido anteriormente o no se está sometiendo actualmente a un tratamiento con otro agente terapéutico.

60 Los agentes terapéuticos adicionales utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, incluyen, pero no se limitan a, antibióticos o antibacterianos, antieméticos, antifúngicos, antiinflamatorios, antivirales, inmunomoduladores, citocinas, antidepresivos, hormonas, agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, antimitóticos,

65

inhibidores de la topoisomerasa, citostáticos, antiinvasivos, antiangiogénicos, inhibidores de la función del factor de crecimiento, inhibidores de la replicación viral, inhibidores de las enzimas virales, anticancerosos, α -interferones, β -interferones, ribavirina y otros moduladores de los receptores tipo Toll.

5 Los antibióticos o antibacterianos utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de valganciclovir, metronidazol, una beta-lactama, macrólidos (tales como, a modo de ejemplo solamente, azitromicina, tobramicina (TOBI™)), cefalosporinas (tales como, a modo de ejemplo solamente, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefradina, cefamandol, cefaticina, cefazedona, cefixima, cefozopran, cefpimizol, cefuroxima, cefpiramida, cefprozil, cefpiroma, KEFLEX™, VELOSEF™, CEFTIN™, CEFZIL™, CECLOR™, SUPRAX™ y DURICEF™), una claritromicina (tales como, a modo de ejemplo solamente, claritromicina y BIAxin™), un eritromicina (tales como, a modo de ejemplo solamente, eritromicina y EMYCIN™), ciprofloxacino, CIPRO™, un norfloxacino (tal como, a modo de ejemplo solamente, NOROXIN™), antibióticos aminoglucósidos (tales como, a modo de ejemplo solamente, apramicina, arbekacina, bambermicinas, butirosina, dibecacina, neomicina, undecilenato, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina y espectinomicina), antibióticos de anfenicol (tales como, a modo de ejemplo solamente, acidanfenicol, cloranfenicol, florfenicol y tianfenicol), antibióticos de ansamicina (tales como, a modo de ejemplo solamente, rifamida y rifampicina), carbacefemos (tal como, a modo de ejemplo solamente, loracarbef), carbapenemes (tales como, a modo de ejemplo solamente, biapenem e imipenem), cefamicinas (tales como, a modo de ejemplo solamente, cefbuperazona, cefmetazol y cefminox), monobactams (tales como, a modo de ejemplo solamente, aztreonam, carumonam y tigemonam), oxacefems (tales como, a modo de ejemplo solamente, flomoxef y moxalactam), penicilinas (tales como, a modo de ejemplo solamente, amdinocilina, amdinocilina pivoxil, amoxicilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina sódica, epicilina, fenbencilina, floxacilina, penamcilina, yodhidrato de penetamato, penicilina o-benetamina, penicilina O, penicilina V, penicilina V benzatina, penicilina V hidrabamina, penimepiciclina, fencihicilina de potasio, V-CILLIN K™ y PEN VEE K™), lincosamidas (tales como, a modo de ejemplo solamente, clindamicina y lincomicina), anfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, enduracidina, enviomicina, tetraciclinas (tales como, a modo de ejemplo solamente, apiciclina, clortetraciclina, clomociclina y demeclociclina), 2,4-diaminopirimidinas (tales como, a modo de ejemplo solamente, brodimoprim), nitrofuranos (tales como, a modo de ejemplo solamente, furaltadona y cloruro de furazolio), quinolonas y análogos de las mismas (tales como, a modo de ejemplo solamente, una fluoroquinolona, ofloxacino, cinoxacina, clinafloxacino, flumequina, gregpagloxacina y FLOXIN™), sulfonamidas (tales como, a modo de ejemplo solamente, acetil sulfametoxipiracina, bencilsulfamida, noprilsulfamida, ftalilsulfacetamida, sulfacrisoidina y sulfacitina), sulfonas (tales como, a modo de ejemplo solamente, diatimosulfona, glucosulfona sódico y solasulfona), cicloserina, mupirocina, tuberina y combinaciones de los mismos.

35 Los antieméticos utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, incluyen, pero no se limitan a, metoclopramida, domperidona, proclorperacina, prometacina, clorpromacina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetrón, hidroxicina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclicina, cleboprida, ciclicina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimacina, nabilona, oxiperndilo, pipamacina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinoles, tietilperacina, tioproperacina, tropisetrón y combinaciones de los mismos.

45 Los antifúngicos utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, incluyen, pero no se limitan a, anfotericina B, itraconazol, ketoconazol, fluconazol, fosfluconazol, intratecal, flucitosina, miconazol, butoconazol, itraconazol, clotrimazol, nistatina, terconazol, tioconazol, voriconazol, ciclopirox, econazol, haloprogrin, naftifina, terbinafina, undecilenato y griseofulvina.

50 Los antiinflamatorios utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, incluyen, pero no se limitan a, fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalacina, sulfasalacina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, etodolac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprocina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, nabumetoma, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona y nimesulida, antagonistas de leucotrienos, incluidos, pero no limitados a, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro y auranofina, esteroides incluidos, pero no limitados a, dipropionato de alclometasona, aminonida, dipropionato de beclometasona, betametasona, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, clocortolona pivalato, hidrocortisona, derivados de hidrocortisona, desonida, desoximetasona, dexametasona, flunisolida, flucoxinolida, flurandrenolida, halcinocida, medris-5-ona, metilprednisolona, acetato de metprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, furoato de mometasona, acetato de parametasona, prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, tebutato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, diacetato de triamcinolona y hexacetónido de triamcinolona y otros antiinflamatorios, incluidos, pero no limitados a, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, talidomida o un derivado del mismo, ácido 5-aminosalicílico, retinoide, ditranol o calcipotriol, sulfipirazona y benzbromarona.

Los antivirales utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de proteasas, inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos/nucleótidos (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa de no nucleósidos (NNRTI), antagonista de CCR1, antagonistas del CCR5 y análogos de nucleósidos. Los antivirales incluyen, pero no se limitan a fomivirsén, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, ganciclovir, cidofovir, zanamivir, oseltamivir, vidarabina, idoxuridina, trifluridina, levovirina, anciclovir, vicriviroc, maravirina, así como foscarnet, amantadina, rimantadina, saquinavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, ritonavir, los α -interferones; β -interferones; adefovir, clevidina, entecavir, pleconaril, VHC-086, EMZ702, emtricitabina, celgosivir, valopicitabina, inhibidores de la proteasa del VHC, tales como BILN 2061, SCH-503034, ITMN-191 o VX-950, inhibidores de la polimerasa de NS5B tales como NM107 (y su profármaco NM283), R1626, R7078, BILN1941, GSK625433, GILD9128 o VHC-796, efavirenz, HBY-097, nevirapina, TMC-120 (dapivirina), TMC-125, BX-471, etravirina, delavirdina, DPC-083, DPC-961, capravirina, rilpivirina, 5-[[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxil]isofalonitrilo, GW-678248, GW-695634, MIV-150, calanidina, TAK-779, SC-351125, anciclovir, vicriviroc, maravirina, PRO-140, aplaviroc 40, Ono-4128, AK-602), AMD-887 CMPD-167, 1-endo-[8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de metilo, 3-endo-[8-[(3S)-3-(acetamido)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de metilo, 1-endo-[8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de etilo y N-[(1S)-3-[3-endo-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]acetamida), BMS-806, BMS-488043, metilamida del ácido 5-[(1S)-2-[(2R)-4-benzoil-2-metil-piperacina-1-il]-1-metil-2-oxo-etoxi]-4-metoxi-piridina-2-carboxílico y 4-[(1S)-2-[(2R)-4-benzoil-2-metil-piperacina-1-il]-1-metil-2-oxo-etoxi]-3-metoxi-N-metil-benzamida, enfuvirtida (T-20), sifuvirtida SP-01A, T1249, PRO 542, AMD-3100, CD4 soluble, inhibidores de la HMG CoA reductasa, atorvastatina, ácido 3-O-(3'-3'-dimetilsuccinil)betúlico (también conocido como PA-457) y α HGA.

Los inmunomoduladores utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, incluyen, pero no se limitan a, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina metotrexato, leflunomida, corticosteroides, ciclofosfamida, ciclosporina A, ciclosporina G, micofenolato de mofetilo, ascomicina, rapamicina (sirolimus), FK-506, mizoribina, desoxiespergualina, brequinar, ácido micofenólico, malononitrilamidas (tales como, a modo de ejemplo solamente, leflunamida), moduladores de los receptores de linfocitos T y moduladores de los receptores de citocinas, miméticos de péptidos y anticuerpos (tales como, a modo de ejemplo solamente, fragmentos de unión a epítipo o fragmentos Fv, ScFv, Fab o F(ab)2 humanos, humanizados, híbridos, monoclonales o policlonales), moléculas de ácidos nucleicos (tales como, a modo de ejemplo solamente, moléculas de ácidos nucleicos antisentido y hélices triples), moléculas pequeñas, compuestos orgánicos y compuestos inorgánicos. Los ejemplos de moduladores de los receptores de linfocitos T incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos contra los receptores de linfocitos T (tales como, a modo de ejemplo solamente, anticuerpos contra CD4 (tales como, a modo de ejemplo solamente, CM-T412 (Boehringer), IDEC-CE9.1™ (IDEC y SKB), mAB 4162W94, Orthoclone y OKTcdr4a (Janssen-Cilag)), anticuerpos contra CD3 (tales como, a modo de ejemplo solamente, Nuvion (Product Design Labs), OKT3 (Johnson & Johnson) o Rituxan (IDEC)), anticuerpos contra CD5 (tal como, a modo de ejemplo solamente, un inmunoconjugado unido a ricina contra CD5), anticuerpos contra CD7 (tal como, a modo de ejemplo solamente, CHH-380 (Novartis)), anticuerpos contra CD8, anticuerpos monoclonales contra el ligando de CD40 (tal como, a modo de ejemplo solamente, IDEC-131 (IDEC)), anticuerpos contra CD52 (tal como, a modo de ejemplo solamente, CAMPATH 1H (Ilex)), anticuerpos contra CD2, anticuerpos contra CD11a (tal como, a modo de ejemplo solamente, Xanelim (Genentech)), anticuerpos contra B7 (tal como, a modo de ejemplo solamente, IDEC-114 (IDEC)), CTLA4-inmunoglobulina, y otros moduladores de los receptores tipo Toll (TLR). Los ejemplos de moduladores de los receptores de citocinas incluyen, pero no se limitan a, receptores de citocinas solubles (tales como, a modo de ejemplo solamente, el dominio extracelular de un receptor de TNF- α o un fragmento del mismo, el dominio extracelular de un receptor de IL-1 β o un fragmento del mismo y el dominio extracelular de un receptor de IL-6 o un fragmento del mismo), citocinas o fragmentos de las mismas (tales como, a modo de ejemplo solamente, interleucina (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL11, IL-12, IL-15, TNF- α , interferón (IFN)- α , IFN- β , IFN- γ , y GM-CSF), anticuerpos contra los receptores de citocinas (tales como, a modo de ejemplo solamente, anticuerpos contra los receptores de IFN, anticuerpos contra el receptor de IL-2 (tal como, a modo de ejemplo solamente, Zenapax (Protein Design Labs)), anticuerpos contra el receptor de IL-4, anticuerpos contra el receptor de IL-6, anticuerpos contra el receptor de IL-10 y anticuerpos contra el receptor de IL-12), anticuerpos contra citocinas (tales como, a modo de ejemplo solamente, anticuerpos contra IFN, anticuerpos contra TNF- α , anticuerpos contra IL-1 β , anticuerpos contra IL-6, anticuerpos contra IL-8 (tal como, a modo de ejemplo solamente, ABX-IL-8 (Abgenix)) y anticuerpos contra IL-12).

Las citocinas o el modulador de la función citocina utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, incluyen, pero no se limitan a, interleucina-2 (IL-2), interleucina-3 (IL-3), interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-6 (IL-6), interleucina-7 (IL-7), interleucina-9 (IL-9), interleucina-10 (IL-10), interleucina-12 (IL-12), interleucina 15 (IL-15), interleucina 18 (IL-18), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), eritropoyetina (Epo), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF),

factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), prolactina, interferón alfa, beta y gamma, interferón β -1a, interferón β -1b, interferón α -1, interferón α -2a (roferón), interferón α -2b, interferones pegilados (a modo de ejemplo solamente, peginterferón α -2a y peginterferón α -2b), Intron, Peg-Intron, Pegasys, interferón de consenso (infergen), albúmina-interferón α y albuferón.

Los antidepresivos utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, incluyen, pero no se limitan a, binedalina, caroxazona, citalopram, dimetazano, fencamina, indalpina, clorhidrato de indeloxacina, nefopam, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiacesim, trazodona, benmoxina, yoduro de echinopsidina, etriptamina, iproclocida, iproniacida, isocarboxacida, mebanacina, metfendracina, nialamida, pargilina, octamoxina, fenelcina, fenipracina, fenoxipropacina, pivhidracina, safracina, selegilina, 1-deprenil, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtacepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacicina, imipramina, imipramina N-óxido, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propicepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benacticina, bupropión, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fempentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnacipran, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirisuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptófano, venlafaxina, viloxacina y zimeldina.

Los antidepresivos utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, pueden ser inhibidores de MAO, incluidos, pero no limitados a, benmoxin, yoduro de echinopsidina, etriptamina, iproclocida, iproniacida, isocarboxacida, mebanacina, metfendracina, moclobamida, nialamida, pargilina, fenelcina, fenipracina, fenoxipropacina, pivhidracina, safracina, selegilina, 1-deprenil, toloxatona y tranilcipromina.

Las hormonas utilizadas en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, incluyen, pero no se limitan a, hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), hormona de crecimiento (GH), hormona liberadora de la hormona del crecimiento, ACTH, somatostatina, somatotropina, somatomedina, hormona paratiroidea, factores de liberación hipotalámicos, insulina, glucagón, encefalinas, vasopresina, calcitonina, heparina, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, timoestimulina, opioides naturales y sintéticos, insulina, hormonas estimuladoras de la tiroides y endorfinas.

Los agentes de alquilación utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno, etileniminas, metilmelaminas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, carmustina, lomustina, triacenos, melfalán, mecloretamina, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucilo, hexametilmelamina, tiotepa, busulfán, estreptoizocina, dacarbacina y temozolomida.

Los antimetabolitos utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, incluyen, pero no se limitan a, citarabino, gemcitabina y antifolatos tales como, a modo de ejemplo solamente, fluoropirimidinas (a modo de ejemplo solamente, 5-fluorouracilo y tegafur), raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiaurea.

Los antibióticos antitumorales en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, incluyen, pero no se limitan a, antraciclina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina.

Los antimetabólicos utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de la vinca (a modo de ejemplo solamente, vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina), taxoides (a modo de ejemplo solamente, taxol, paclitaxel y taxotere) e inhibidores de poloquinasa.

Los inhibidores de la topoisomerasa utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, incluyen, pero no se limitan a, epipodofilotoxinas a modo de ejemplo solamente, etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan, irinotecan y camptotecina.

Los citostáticos utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, incluyen, pero no se limitan a, antiestrógenos (tales como, a modo de ejemplo solamente, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (tales como, a modo de ejemplo solamente, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (tales como, a modo de ejemplo

solamente, goserelina, leuprorelina, leuprolida y buserelina), progestágenos (tal como, a modo de ejemplo solamente, acetato de megestrol), inhibidores de la aromataasa (tales como, a modo de ejemplo solamente, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa (tal como, a modo de ejemplo solamente, finasterida).

5

Los antiinvasivos utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la familia de quinasas c-Src (tales como, a modo de ejemplo solamente, 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530) y N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825)) e inhibidores de las metaloproteinasas (tales como, a modo de ejemplo solamente, marimastat, inhibidores de la función receptora del activador del plasminógeno tipo uroquinasa y anticuerpos contra la heparanasa).

10

15

Los antiangiogénicos utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, incluyen, pero no se limitan a, los que inhiben los efectos del factor de crecimiento del endotelio vascular tales como, a modo de ejemplo solamente, el anticuerpo contra el factor de crecimiento de las células del endotelio vascular bevacizumab (AVASTINTM) y los inhibidores de la tirosina quinasa del receptor de VEGF, tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171), vatalanib (PTK787) y SU1 1248 (sunitinib), linomida, y los inhibidores de la función de la integrina $\alpha v\beta 3$ y angiostatina.

20

25

Los inhibidores de la función del factor de crecimiento utilizados en combinación con al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos contra el factor de crecimiento y anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento (tales como, a modo de ejemplo solamente, el anticuerpo contra erbB2 trastuzumab (HERCEPTINTM), el anticuerpo contra EGFR panitumumab, el anticuerpo contra erbB1 cetuximab (Erbix, C225), inhibidores de la tirosina quinasa, tales como, a modo de ejemplo solamente, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la tirosina quinasa de la familia EGFR tales como, a modo de ejemplo solamente, N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-orfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1 839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis (2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de la tirosina quinasa de erbB2, tal como, a modo de ejemplo solamente, lapatinib, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas tales como imatinib, GLEEVECTM, inhibidores de serina/treonina quinasas (tales como, a modo de ejemplo solamente, inhibidores de la señalización Ras/Raf tales como inhibidores de la farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)), inhibidores de la señalización celular a través de MEK y/o AKT quinasas, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de c-kit, inhibidores de la quinasa abl, inhibidores de la quinasa del receptor de IGF (factor de crecimiento insulinoide), inhibidores de la quinasa aurora (por ejemplo, AZDI 152, PH739358, VX-680, MLv8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina tales como los inhibidores de CDK2 y/o de CDK4.

30

35

40

45

Al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, puede utilizarse en combinación con agentes que ocasionan daño vascular, tal como, a modo de ejemplo solamente, combretastatina A4.

50

Al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, puede utilizarse en combinación con terapias antisentido, tales como, a modo de ejemplo solamente, ISIS 2503, un antisentido contra ras.

55

Al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, puede utilizarse en combinación con abordajes de terapia génica, incluidos por ejemplo abordajes para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, abordajes mediante GDEPT (terapia con profármacos de enzimas dirigidas contra genes) tales como los que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y abordajes para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos.

60

Al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, puede utilizarse en combinación con abordajes mediante inmunoterapia, que incluyen por ejemplo métodos *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como la transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, abordajes para disminuir la anergia de los linfocitos T, abordajes que utilizan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, abordajes que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citocinas y abordajes que utilizan anticuerpos antiidiotípicos.

65

Al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, puede utilizarse en combinación con otros métodos de tratamiento, incluidos, pero no limitados a, la cirugía y la radioterapia (radiación y, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos).

Los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento, o sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse o formularse en combinación con un potenciador de la absorción, incluidos, pero no limitados a, glicocolato sódico, caprato sódico, N-lauril- β -D-maltopiranosido, EDTA y micelas mixtas. Tales potenciadores de la absorción pueden dirigirse al sistema linfático.

El agente terapéutico o los agentes terapéuticos adicionales utilizados en las terapias de combinación descritas en el presente documento pueden incluir, pero no se limitan a, agentes tales como inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (tales como anticuerpos monoclonales contra TNF (a modo de ejemplo solamente, Remicade, CDP-870 y adalimumab) y moléculas de inmunoglobulina contra receptores de TNF (a modo de ejemplo solamente, Enbrel)); inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa COX-1/COX-2 (a modo de ejemplo solamente, piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina), inhibidores de la COX-2 (a modo de ejemplo solamente, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); glucocorticosteroides; metotrexato, lefunomida; hidroxicloquinina, d-penicilamina, auranofina u otras preparaciones de oro parenterales u orales.

Las combinaciones descritas en el presente documento pueden incluir la combinación de un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o un antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileuton; ABT-761; fenileuton; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alkilsulfonamida; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de 2-cianonaftaleno sustituido con piridinilo, tal como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746, 530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886 y BAYx1005.

Las combinaciones descritas en el presente documento pueden incluir la combinación de un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, con un antagonista del receptor de leucotrienos (LT B₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄) seleccionado del grupo que consiste en las fenotiazin-3-Is tal como L-651,392; compuestos de amidino tal como CGS-25019c; benzoxalaminas tal como ontazolast; bencenocarboximidamidas tal como BIII 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, SINGULAIR™, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) y BAYx7195.

Las combinaciones descritas en el presente documento pueden incluir la combinación de un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, con un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantantina incluidas teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE incluido un inhibidor de PDE₄, incluido, pero no limitado a, cilomilast o roflumilast, un inhibidor de la isoforma PDE_{4D} o un inhibidor de PDE₅.

Las combinaciones descritas en el presente documento pueden incluir la combinación de un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, con un antagonista de los receptores tipo 1 de la histamina tal como cetiricina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometacina, ciclicina o mizolastina.

Las combinaciones descritas en el presente documento pueden incluir la combinación de un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, con un antagonista de los receptores tipo 2 de la histamina gastroprotector. Las combinaciones descritas en el presente documento pueden incluir la combinación de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, descrito en el presente documento, con un antagonista de los receptores tipo 4 de la histamina.

Las combinaciones descritas en el presente documento pueden incluir la combinación de un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, con un simpaticomimético vasoconstrictor agonista de los receptores adrenérgicos alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina.

Las combinaciones descritas en el presente documento pueden incluir la combinación de un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, con un anticolinérgico, incluidos antagonistas de los receptores muscarínicos (M1, M2 y M3) tales como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telencepina.

Las combinaciones descritas en el presente documento pueden incluir la combinación de un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, con un agonista beta-adrenérgico (incluidos los subtipos de receptores beta 1-4) tales como isoprenalina, salbutamol, albuterol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pirbuterol.

Las combinaciones descritas en el presente documento pueden incluir la combinación de un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, con una cromona, tal como cromoglicato sódico o nedocromilo sódico.

Las combinaciones descritas en el presente documento pueden incluir la combinación de un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, con un mimético del factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-I).

Las combinaciones descritas en el presente documento pueden incluir la combinación de un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

Las combinaciones descritas en el presente documento pueden incluir la combinación de un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, con un inhibidor de metaloproteasas de la matriz (MMP), es decir, las estromelisinias, las colagenasas y las gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10) y estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12.

Las combinaciones descritas en el presente documento pueden incluir la combinación de un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, con moduladores de la función de los receptores de quimiocinas tales como antagonistas de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX3CR1 para la familia C-X3-C.

Las combinaciones descritas en el presente documento pueden incluir la combinación de un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, con una inmunoglobulina (Ig), una gammaglobulina, una preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de la Ig tal como contra IgE (omalizumab).

Compuestos de Fórmula (I) como inmunopotenciadores

Las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, pueden ser composiciones inmunógenas. Tales composiciones inmunógenas pueden ser útiles como vacunas. Tales vacunas pueden ser profilácticas (es decir, para prevenir la infección), o como alternativa, dichas vacunas son terapéuticas (es decir, para tratar la infección).

El compuesto o los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden ser inmunopotenciadores y conferir un efecto inmunoestimulador tras su administración cuando se comparan con formulaciones inmunógenas que no contienen compuesto(s) de Fórmula (I). Los compuestos de Fórmula (I) confieren un efecto inmunoestimulador tras su administración cuando se incluyen en una composición inmunógena que tiene uno o más inmunorreguladores, o como alternativa, los compuestos de Fórmula (I) confieren un efecto inmunoestimulador tras su administración cuando se incluyen en una composición inmunógena sin la presencia de otros inmunorreguladores.

El efecto inmunoestimulador mencionado en el presente documento suele ser una potenciación del efecto de la composición inmunógena. En determinadas formas de realización, la potenciación de la eficacia de la composición inmunógena es de al menos un 10% con respecto al efecto de la composición inmunógena en ausencia del inmunopotenciador. En determinadas formas de realización, la potenciación de la eficacia de la composición inmunógena es de al menos un 20% con respecto al efecto de la composición inmunógena en ausencia del inmunopotenciador. En determinadas formas de realización, la potenciación de la eficacia de la composición inmunógena es de al menos un 30% con respecto al efecto de la composición inmunógena en ausencia del inmunopotenciador. En determinadas formas de realización, la potenciación de la eficacia de la composición inmunógena es de al menos un 40% con respecto al efecto de la composición inmunógena en ausencia del inmunopotenciador. En determinadas formas de realización, la potenciación de la eficacia de la composición

5 inmunógena es de al menos un 50% con respecto al efecto de la composición inmunógena en ausencia del inmunopotenciador. En determinadas formas de realización, la potenciación de la eficacia de la composición inmunógena es de al menos un 60% con respecto al efecto de la composición inmunógena en ausencia del inmunopotenciador. En determinadas formas de realización, la potenciación de la eficacia de la composición inmunógena es de al menos un 70% con respecto al efecto de la composición inmunógena en ausencia del inmunopotenciador. En determinadas formas de realización, la potenciación de la eficacia de la composición inmunógena es de al menos un 80% con respecto al efecto de la composición inmunógena en ausencia del inmunopotenciador. En determinadas formas de realización, la potenciación de la eficacia de la composición inmunógena es de al menos un 90% con respecto al efecto de la composición inmunógena en ausencia del inmunopotenciador. En determinadas formas de realización, la potenciación de la eficacia de la composición inmunógena es de al menos el 100% con respecto al efecto de la composición inmunógena en ausencia del inmunopotenciador.

15 En determinadas formas de realización, la potenciación del efecto de la composición inmunógena se mide por el aumento de la eficacia de la composición inmunógena para conseguir sus efectos protectores. En determinadas formas de realización, este aumento de la eficacia se mide como una disminución de la probabilidad de que un sujeto que recibe la composición inmunógena experimente una afección para la cual la composición inmunógena se considera protectora, o una disminución de la duración o la gravedad de los efectos de tal afección. En otras formas de realización, este aumento de la eficacia se mide como un aumento de un título de un anticuerpo provocado por la composición inmunógena en un sujeto tratado.

25 Junto con uno o más compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento, o una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable, tales composiciones inmunógenas incluyen una cantidad eficaz de uno o más antígenos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tales vehículos incluyen, pero no se limitan a, proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos, sacarosa, trehalosa, lactosa, agregados lipídicos (tales como gotitas de aceite o liposomas) y partículas virales inactivas. Las composiciones inmunógenas también contienen por lo general diluyentes, tales como agua, solución salina y glicerol, y contienen opcionalmente otros excipientes, tales como humectantes o emulsionantes y sustancias amortiguadoras del pH.

30 Las composiciones inmunógenas incluyen opcionalmente uno o más inmunorreguladores. En determinadas formas de realización, uno o más de los inmunorreguladores incluyen uno o más adyuvantes. Tales adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, un adyuvante de TH1 y/o un adyuvante de TH2, que se analizan más adelante. En determinadas formas de realización, los adyuvantes utilizados en las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a:

- 35 A. Composiciones que contienen minerales;
- 40 B. Emulsiones oleosas;
- C. Formulaciones de saponina;
- D. Virosomas y partículas viroides;
- 45 E. Derivados bacterianos o microbianos;
- F. Inmunomoduladores humanos;
- 50 G. Bioadhesivos y mucoadhesivos;
- H. Micropartículas;
- I. Liposomas;
- 55 J. Formulaciones de éter de polioxietileno y éster de polioxietileno;
- K. Polifosfaceno (PCPP);
- 60 L. Péptidos de muramilo, y
- M. Compuestos de imidazoquinolona.

65 Las composiciones que contienen minerales adecuadas para su uso como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, sales minerales, tales como sales de aluminio y sales de calcio. A modo de ejemplo solamente, tales sales minerales incluyen hidróxidos (por ejemplo oxihidróxidos, incluidos hidróxidos de aluminio y oxihidróxidos de aluminio), fosfatos (por ejemplo, hidroxifosfatos y ortofosfatos, incluidos fosfatos de aluminio, hidroxifosfatos de

aluminio, ortofosfatos de aluminio y fosfato cálcico), sulfatos (por ejemplo sulfato de aluminio), o mezclas de diferentes compuestos minerales. Tales sales minerales se encuentran en cualquier forma adecuada, tal como, a modo de ejemplo solamente, de gel, cristalina y formas amorfas. En determinadas formas de realización, tales composiciones que contienen minerales se formulan como una partícula de la sal metálica. En determinadas formas de realización, los componentes de las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento se adsorben a tales sales minerales. En las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento se utiliza un adyuvante de hidróxido de aluminio y/o de fosfato de aluminio. En otras formas de realización, los antígenos utilizados en una composición inmunógena descrita en el presente documento se adsorben a tales adyuvantes de hidróxido de aluminio y/o de fosfato de aluminio. En determinadas formas de realización, en las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento se utiliza un adyuvante de fosfato cálcico. En otras formas de realización, los antígenos utilizados en una composición inmunógena descrita en el presente documento se adsorben a tales adyuvantes de fosfato cálcico.

En determinadas formas de realización, en las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento se utilizan como adyuvante fosfatos de aluminio. En otras formas de realización, en las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento se utilizan como adyuvante fosfatos de aluminio, en las que tales composiciones incluyen un antígeno sacárido de *H. influenzae*. En determinadas formas de realización, el adyuvante es hidroxifosfato de aluminio amorfo con una relación molar PO_4/Al entre 0,84 y 0,92, incluido a 0,6 mg de Al^{3+}/ml . En otras formas de realización, se utiliza la adsorción con una dosis baja de fosfato de aluminio, a modo de ejemplo solamente, entre 50 μg y 100 μg de Al^{3+} por conjugado por dosis. Cuando hay más de un conjugado en una composición, no es necesario que todos los conjugados estén adsorbidos.

Las emulsiones oleosas adecuadas para su uso como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, emulsiones de escualeno-agua (tales como MF59 (escualeno al 5%, Tween 80 al 0,5% y Span 85 al 0,5%, formulados en partículas submicrométricas utilizando un microfluidizador), adyuvante completo de Freund (CFA) y adyuvante incompleto de Freund (IFA).

Las saponinas son un grupo heterólogo de glucósidos de esteroles y glucósidos triterpenoides que se encuentran en la corteza, hojas, tallos, raíces e incluso flores de una amplia variedad de especies de plantas. Las formulaciones de saponina adecuadas para su uso como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, saponinas de la corteza del árbol *Quillaja saponaria* Molina, de *Smilax ornata* (zarparrilla), *Gypsophilla paniculata* (velo de novia) y *Saponaria officinalis* (jabonera). En determinadas formas de realización, las formulaciones de saponina adecuadas para su uso como adyuvante incluyen, pero no se limitan a, formulaciones purificadas que incluyen, pero no se limitan a, QS7, QS17, QS18, QS21, QH-A, QH-B y QH-C. QS21 se comercializa como STIMULOM™. En otras formas de realización, Las formulaciones de saponina incluyen esteroides, colesterolos y formulaciones lipídicas, tales como partículas únicas formadas por las combinaciones de saponinas y colesterolos denominadas complejos inmunoestimuladores (ISCOM). En determinadas formas de realización, los ISCOM también incluyen un fosfolípido tal como fosfatidiletanolamina o fosfatidilcolina. En los ISCOM puede utilizarse cualquier saponina conocida. En determinadas formas de realización, el ISCOM incluye uno o más de entre QuilA, QHA y QHC. En otras formas de realización, los ISCOM están opcionalmente desprovistos de un detergente adicional.

Los virosomas y la partículas viroides (VLP) adecuadas para su uso como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, una o más proteínas de un virus opcionalmente combinadas o formuladas con un fosfolípido. Tales virosomas y VLP son generalmente no patógenos, no replicantes y generalmente no contienen nada del genoma viral natural. En determinadas formas de realización, las proteínas virales se producen por recombinación, mientras que en otras formas de realización las proteínas virales se aíslan a partir de virus completos.

Las proteínas virales adecuadas para su uso en virosomas o VLP incluyen, pero no se limitan a, proteínas derivadas del virus de la gripe (tales como HA o NA), virus de la hepatitis B (tales como proteínas del núcleo o de la cápsida), virus de la hepatitis E, virus del sarampión, virus Sindbis, rotavirus, virus de la fiebre aftosa, retrovirus, virus de Norwalk, papilomavirus humano, VIH, fagos de ARN, fago Q β (tales como proteínas de la cubierta), fago GA, fago fr, fago AP205 y Ty (tal como la proteína pl del retrotrasposón Ty).

Los derivados bacterianos o microbianos adecuados para su uso como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, derivados bacterianos o microbianos tales como derivados no tóxicos de lipopolisacárido enterobacteriano (LPS), derivados de lípido A, oligonucleótidos inmunoestimuladores y toxinas de ribosilación de ADP y derivados detoxificados de las mismas. Tales derivados no tóxicos de LPS incluyen, pero no se limitan a, monofosforil lípido A (MPL) y MPL 3-O-desacilado (3dMPL). El 3dMPL es una mezcla de 3 monofosforil lípido A des-O-acilado con 4, 5 ó 6 cadenas aciladas. Otros derivados no tóxicos de LPS incluyen miméticos de monofosforil lípido A, tales como derivados fosfato de aminoalquil glucosaminida (por ejemplo, RC-529). Los derivados de lípido A incluyen, pero no se limitan a, derivados de lípido A de *Escherichia coli* (por ejemplo, OM-174).

Los oligonucleótidos inmunoestimuladores utilizados como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, secuencias nucleotídicas que contienen un motivo CpG (una secuencia dinucleotídica que contiene una citosina no metilada unida por un enlace fosfato a una guanosina). Tales secuencias CpG pueden ser bicatenarias o monocatenarias. En determinadas formas de realización, tales secuencias nucleotídicas son ARN bicatenarios u

oligonucleótidos que contienen secuencias poli(DG) o palindrómicas. En otras formas de realización, los CpG incluyen análogos/modificaciones de nucleótidos tales como modificaciones de fosforotioato.

5 En determinadas formas de realización, la secuencia CpG se dirige a TLR9, y en determinadas formas de realización el motivo es GTCGTT o TTCGTT. En determinadas formas de realización, la secuencia CpG es específica para inducir una respuesta inmunitaria TH1, tal como, a modo de ejemplo solamente, un ODN CpG-A, o en otras formas de realización la secuencia CpG es más específica para inducir una respuesta de linfocitos B, tal como, a modo de ejemplo solamente, un ODN CpG-B. En determinadas formas de realización, el CpG es un ODN CpG-A.

10 En determinadas formas de realización, el oligonucleótido CpG se construye de manera que el extremo 5' sea accesible para el reconocimiento del receptor. En otras formas de realización, se fijan opcionalmente dos secuencias de oligonucleótidos CpG en sus extremos 3' para formar "inmunómeros".

15 Un adyuvante especialmente útil basado en oligonucleótidos inmunoestimuladores se conoce como IC31™. En determinadas formas de realización, un adyuvante utilizado con las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento, incluye una mezcla de (i) un oligonucleótido (tal como, a modo de ejemplo solamente, entre 15-40 nucleótidos) que incluye al menos un (y preferentemente múltiples) motivo(s) Cpl (tales como, a modo de ejemplo solamente, una citosina unida a una inosina para formar un dinucleótido), y (ii) un polímero policatiónico, tal como, a modo de ejemplo solamente, un oligopéptido (tal como, a modo de ejemplo solamente, entre 5-20 aminoácidos) que incluye al menos una (y preferentemente múltiples) secuencia(s) de tripéptidos Lys-Arg-Lys. En determinadas formas de realización, el oligonucleótido es un desoxinucleótido que comprende una secuencia 26-mero 5'-(IC)₁₃-3' (SEQ ID N°: 7). En otras formas de realización, el polímero policatiónico es un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos 11-mero KKLKLLKLLK (SEQ ID N°: 8).

25 En determinadas formas de realización, en las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento se utilizan como adyuvantes toxinas de ribosilación de ADP bacterianas y derivados detoxificados de las mismas. En determinadas formas de realización, tales proteínas se derivan de *E. coli* (enterotoxina termolábil "LT" de *E. coli*), cólera ("CT") o *pertussis* ("PT"). En otras formas de realización, la toxina o el toxoide está en forma de holotoxina, que comprende las subunidades A y B. En otras formas de realización, la subunidad A contiene una mutación detoxificante; mientras que la subunidad B no está mutada. En otras formas de realización, el adyuvante es un mutante de LT detoxificado tal como LT-K63, LT-R72 y LT-G 192.

30 Los inmunomoduladores humanos adecuados para su uso como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, citocinas, tales como, a modo de ejemplo solamente, interleucinas (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12), interferones (tal como, a modo de ejemplo solamente, interferón-γ), factor estimulador de colonias de macrófagos y factor de necrosis tumoral.

35 Los bioadhesivos y mucoadhesivos utilizados como adyuvantes en las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, microesferas de ácido hialurónico esterificado y derivados reticulados de poli(ácido acrílico), alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polisacáridos y carboximetilcelulosa. En determinadas formas de realización, en las composiciones de vacuna descritas en el presente documento se utilizan como adyuvantes quitosano y derivados del mismo.

40 Las micropartículas adecuadas para su uso como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, micropartículas hechas de materiales biodegradables y no tóxicos (por ejemplo, un poli(alfa-hidroxiácido), un ácido polihidroxibutírico, un polioctoéster, un polianhídrido, una policaprolactona, etc.), con poli(lactida-co-glicólido). En determinadas formas de realización, tales micropartículas se tratan para que tengan una superficie cargada negativamente (por ejemplo con SDS) o una superficie cargada positivamente (por ejemplo, con un detergente catiónico, tal como CTAB). Las micropartículas adecuadas para su uso como adyuvantes tienen un diámetro de partícula de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 150 μm de diámetro. En determinadas formas de realización, el diámetro de partícula es de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 30 μm, y en otras formas de realización el diámetro de partícula es de aproximadamente 500 nm a 10 μm.

45 Las formulaciones de éter de polioxietileno y éster de polioxietileno adecuadas para su uso como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos de ésteres de polioxietilensorbitán en combinación con un octoxinol, y éteres de alquilo de polioxietileno o tensioactivos de éster en combinación con al menos un tensioactivo no iónico adicional tal como un octoxinol. En determinadas formas de realización, los éteres de polioxietileno están seleccionados de entre éter de polioxietilen-9-laurilo (laureth 9), éter de polioxietilen-9-estearilo, éter de polioxietilen-8-estearilo, éter de polioxietilen-4-laurilo, éter de polioxietilen-35-laurilo y éter de polioxietilen-23-laurilo.

50 Los péptidos de muramilo adecuados para su uso como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, N-acetil-muramil-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-normuramil-L-alanil-D-isoglutamina (nor-MDP) y N-acetil-muramil-L-alanil-D-isoglutaminil-L-alanina-2-(1'-2'-dipalmitoil-s-n-glicer-3-hidroxi-fosforiloxi)-etilamina MTP-PE).

Pueden incluirse en las composiciones uno o más compuestos de Fórmula (I) utilizados como inmunopotenciadores que tengan combinaciones de uno o más de los adyuvantes identificados anteriormente. Tales combinaciones incluyen, pero no se limitan a,

- 5 (1) una saponina y una emulsión de aceite-en-agua;
 (2) una saponina (por ejemplo QS21) + un derivado no tóxico de LPS (por ejemplo, 3dMPL);
 (3) una saponina (por ejemplo QS21) + un derivado no tóxico de LPS (por ejemplo 3dMPL) + un colesterol;
 (4) una saponina (por ejemplo QS21) + 3dMPTL + IL-12 (incluyendo opcionalmente un esteroles);
 (5) combinaciones de 3dMPL con, por ejemplo, QS21 y/o emulsiones de aceite-en-agua;
 10 (6) SAF, que contiene escualeno al 10%, Tween 80.TM. al 0,4%, polímero de bloque plurónico L121 al 5% y thr-MDP, microfluidizado en una emulsión submicrométrica o agitado en vórtex para generar una emulsión de mayor tamaño de partícula.
 (7) Sistema de adyuvantes RIBI™ (RAS), (Ribi Immunochem) que contiene escualeno al 2%, Tween 80 al 0,2% y uno o más componentes de la pared celular bacteriana del grupo que consiste en monofosforil lípido A (MPL), dimicolato de trehalosa (TDM) y esqueleto de la pared celular (CWS), preferentemente MPL + CWS (Detox.TM.); y
 15 (8) una o más sales minerales (tal como en una sal de aluminio) + un derivado no tóxico de LPS (tal como 3dMPL).

20 En otras formas de realización, las combinaciones de adyuvantes utilizadas en las combinaciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento incluyen combinaciones de adyuvantes de TH1 y Th2, tales como, a modo de ejemplo solamente, CpG y alumbre o resiquimod y alumbre.

25 En determinadas formas de realización, las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento provocan una respuesta inmunitaria celular, así como una respuesta inmunitaria humoral. En otras formas de realización, la respuesta inmunitaria induce anticuerpos (por ejemplo, neutralizantes) de larga duración y una inmunidad celular que responde rápidamente tras la exposición al agente infeccioso.

30 Se cree que se necesitan generalmente dos tipos de linfocitos T, los linfocitos CD4 y CD8, para iniciar y/o potenciar la inmunidad celular y la inmunidad humoral. Los linfocitos T CD8 pueden expresar un correceptor CD8 y se conocen comúnmente como linfocitos T citotóxicos (CTL). Los linfocitos T CD8 son capaces de reconocer o interactuar con los antígenos presentados en las moléculas del MHC de clase I.

35 Los linfocitos T CD4 pueden expresar un correceptor CD4 y se conocen comúnmente como linfocitos T cooperadores. Los linfocitos T CD4 son capaces de reconocer los péptidos antigénicos unidos a moléculas del MHC de clase II. Tras la interacción con una molécula de MHC de clase II, los linfocitos CD4 pueden secretar factores tales como las citocinas. Estas citocinas secretadas pueden activar los linfocitos B, los linfocitos T citotóxicos, los macrófagos y otras células que participan en una respuesta inmunitaria. Los linfocitos T cooperadores o linfocitos CD4+ pueden subdividirse adicionalmente en dos subconjuntos funcionalmente distintos: fenotipo TH1 y fenotipo TH2 que difieren en su citocinas y en la función efectora.

40 Los linfocitos TH1 activados potencian la inmunidad celular (incluido un aumento de la producción de CTL específicos de antígeno) y son por lo tanto especialmente valiosos en la respuesta a las infecciones intracelulares. Los linfocitos TH1 activados pueden secretar una o más de entre IL-2, IFN- γ y TNF- β . Una respuesta inmunitaria TH1 puede dar como resultado reacciones inflamatorias locales por parte de los macrófagos, la activación de los linfocitos NK (citotóxicos naturales) y los linfocitos T citotóxicos CD8 (CTL). Una respuesta inmunitaria TH1 también puede actuar para ampliar la respuesta inmunitaria, estimulando el crecimiento de los linfocitos B y T con IL-12. Los linfocitos B estimulados por TH1 pueden secretar IgG2a.

45 Los linfocitos TH2 activados potencian la producción de anticuerpos y son lo tanto valiosos en la respuesta a las infecciones extracelulares. Los linfocitos TH2 activados pueden secretar una o más de entre IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Una respuesta inmunitaria TH2 puede dar como resultado la producción de IgG1, IgE, IgA y linfocitos B de memoria para la protección futura.

50 Una respuesta inmunitaria potenciada puede incluir una o más de entre una respuesta inmunitaria TH1 y una respuesta inmunitaria TH2 potenciadas.

55 Una respuesta inmunitaria TH1 puede incluir uno o más de un aumento de CTL, un aumento de una o más de las citocinas asociadas con una respuesta inmunitaria TH1 (tales como IL-2, IFN- γ y TNF- β), un aumento de los macrófagos activados, un aumento de la actividad de NK o un aumento de la producción de IgG2a. Preferentemente, la respuesta inmunitaria TH1 potenciada incluirá un aumento de la producción de IgG2a.

60 Pueden utilizarse adyuvantes de TH1 para provocar una respuesta inmunitaria TH1. Un adyuvante de TH1 provocará generalmente un aumento de los niveles de producción de IgG2a con respecto a la inmunización del antígeno sin adyuvante. Los adyuvantes de TH1 adecuados para su uso en las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, formulaciones de saponina, virosomas y

65

partículas viroides, derivados no tóxicos de lipopolisacárido enterobacteriano (LPS), oligonucleótidos inmunoestimuladores. En determinadas formas de realización, los oligonucleótidos inmunoestimuladores utilizados como adyuvantes de TH1 en las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento contienen un motivo CpG.

5 Una respuesta inmunitaria TH2 puede incluir uno o más de un aumento de una o más de las citocinas asociadas con una respuesta inmunitaria TH2 (tales como IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10) o un aumento de la producción de IgG1, IgE, IgA y linfocitos B de memoria. Preferentemente, la respuesta inmunitaria TH2 potenciada incluirá un aumento de la producción de IgG1.

10 Pueden utilizarse adyuvantes de TH2 para provocar una respuesta inmunitaria TH2. Un adyuvante de TH2 provocará generalmente un aumento de los niveles de producción de IgG1 con respecto a la inmunización del antígeno sin adyuvante. Los adyuvantes de TH2 adecuados para su uso en las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, composiciones que contienen minerales, emulsiones oleosas y toxinas de ribosilación de ADP y derivados detoxificados de las mismas. En determinadas formas de realización, las composiciones que contienen minerales utilizados como adyuvantes de TH2 en las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento son sales de aluminio.

15 En determinadas formas de realización, las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento incluyen un adyuvante de TH1 y un adyuvante de TH2. En otras formas de realización, tales composiciones provocan una respuesta TH1 potenciada y TH2 potenciada, tal como un aumento de la producción de IgG1 y de IgG2a con respecto a la inmunización sin un adyuvante. En otras formas de realización más, tales composiciones que comprenden una combinación de un adyuvante de TH1 y de TH2 provocan un aumento de la respuesta inmunitaria TH1 y/o TH2 con respecto a la inmunización con un único adyuvante (es decir, con respecto a la inmunización con un adyuvante de TH1 solo o la inmunización con un adyuvante de TH2 solo).

20 En determinadas formas de realización, la respuesta inmunitaria es una o ambas de entre una respuesta inmunitaria TH1 y una respuesta TH2. En otras formas de realización, la respuesta inmunitaria proporciona una o ambas de entre una respuesta TH1 potenciada y una respuesta TH2 potenciada.

25 En determinadas formas de realización, la respuesta inmunitaria potenciada es una o ambas de entre una respuesta inmunitaria sistémica y una respuesta inmunitaria de la mucosa. En otras formas de realización, la respuesta inmunitaria proporciona una o ambas de entre una respuesta inmunitaria sistémica potenciada y una respuesta inmunitaria de la mucosa potenciada. En determinadas formas de realización, la respuesta inmunitaria de la mucosa es una respuesta inmunitaria TH2. En determinadas formas de realización, la respuesta inmunitaria de la mucosa incluye un aumento de la producción de IgA.

30 En determinadas formas de realización, las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento se utilizan como vacunas, en las que tales composiciones incluyen una cantidad inmunitariamente eficaz de uno o más antígenos.

35 Los antígenos para su uso en las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento pueden proporcionarse en una cantidad eficaz (por ejemplo, una cantidad eficaz para su uso en métodos terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico). Por ejemplo, las composiciones inmunógenas de la invención pueden utilizarse para tratar o prevenir infecciones causadas por cualquiera de los patógenos que se enumeran más adelante.

40 Los antígenos para su uso en las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento son por lo general macromoléculas (por ejemplo, polipéptidos, polisacáridos, polinucleótidos) que son extraños para el hospedador, e incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los antígenos que se presentan a continuación, o antígenos derivados de uno o más de los patógenos que se presentan a continuación.

Antígenos bacterianos

45 Los antígenos bacterianos adecuados para su uso en las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, proteínas, polisacáridos, lipopolisacáridos, polinucleótidos y vesículas de membrana externa que se aíslan, se purifican o se derivan de una bacteria. En determinadas formas de realización, los antígenos bacterianos incluyen formulaciones de bacterias inactivadas y lisados bacterianos. En determinadas formas de realización, los antígenos bacterianos se producen mediante expresión recombinante. En determinadas formas de realización, los antígenos bacterianos incluyen epítomos que están expuestos en la superficie de las bacterias durante al menos una etapa de su ciclo vital. Los antígenos bacterianos se conservan preferentemente a través de múltiples serotipos. En determinadas formas de realización, los antígenos bacterianos incluyen antígenos derivados de una o más de las bacterias que se presentan a continuación, así como los ejemplos de antígenos específicos identificados a continuación:

50

5 *Neisseria meningitidis*: los antígenos de *meningitidis* incluyen, pero no se limitan a, proteínas, sacáridos (incluidos un polisacárido, oligosacárido, lipooligosacárido o lipopolisacárido) o vesículas de membrana externa purificadas o derivadas de *N. meningitidis* de serogrupos tales como A, C, W 135, Y, X y/o B. En determinadas formas de realización los antígenos proteicos de *meningitidis* pueden seleccionarse de entre adherencias, autotransportadores, toxinas, proteínas de adquisición de Fe y proteínas asociadas a la membrana (preferentemente proteína integral de la membrana externa).

10 *Streptococcus pneumoniae*: los antígenos de *Streptococcus pneumoniae* incluyen, pero no se limitan a, un sacárido (incluido un polisacárido o un oligosacárido) y/o proteína de *Streptococcus pneumoniae*. El sacárido puede ser un polisacárido con un tamaño que aparece durante la purificación del sacárido a partir de las bacterias, o puede ser un oligosacárido obtenido por fragmentación de un polisacárido de ese tipo. En el producto PREVENAR™ 7-valente, por ejemplo, 6 de los sacáridos están presentes como polisacáridos intactos mientras que uno (el serotipo 18C) está presente como un oligosacárido. En determinadas formas de realización los antígenos sacarídicos están seleccionados de entre uno o más de los siguientes serotipos neumocócicos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y/o 33F. Una composición inmunógena puede incluir múltiples serotipos, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o más serotipos. Ya se conocen en la técnica combinaciones conjugadas 7-valentes, 9-valentes, 10-valentes, 11-valentes y 13-valentes, al igual que una combinación no conjugada 23-valente. Por ejemplo, una combinación 10-valente puede incluir sacárido de los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Una combinación 11-valente puede incluir adicionalmente sacárido del serotipo 3. Una combinación 12-valente puede añadir a la mezcla 10-valente: los serotipos 6A y 19A; 6A y 22F; 19A y 22F; 6A y 15B; 19A y 15B; r 22F y 15B. Una combinación 13-valente puede añadir a la mezcla 11-valente: los serotipos 19A y 22F; 8 y 12F; 8 y 15B; 8 y 19A; 8 y 22F; 12F y 15B; 12F y 19A; 12F y 22F; 15B y 19A; 15B y 22F, etc. En determinadas formas de realización, los antígenos proteicos pueden seleccionarse de una proteína identificada en los documentos WO98/18931, WO98/18930, patente de EE.UU. 6.699.703, patente de EE.UU. 6.800.744, WO97/43303, WO97/37026, WO 02/079241, WO 02/34773, WO 00/06737, WO 00/06738, WO 00/58475, WO 2003/082183, WO 00/37105, WO 02/22167, WO 02/22168, WO 2003/104272, WO 02/08426, WO 01/12219, WO 99/53940, WO 01/81380, WO 2004/092209, WO 00/76540, WO 2007/116322, LeMieux *et al.*, Infect. Imm. (2006) 74:2453-2456, Hoskins *et al.*, J. Bacteriol. (2001) 183:5709-5717, Adamou *et al.*, Infect. Immun. (2001) 69 (2):949-958, Briles *et al.*, J. Infect. Dis. (2000) 182:1694-1701, Talkington *et al.*, Microb. Pathog. (1996) 21(1):17-22, Bethe *et al.*, FEMS Microbiol. Lett. (2001) 205(1):99-104, Brown *et al.*, Infect. Immun. (2001) 69:6702-6706, Whalen *et al.*, FEMS Immunol. Med. Microbiol. (2005) 43:73-80, Jomaa *et al.*, Vaccine (2006) 24(24):5133-5139. En otras formas de realización, las proteínas de *Streptococcus pneumoniae* pueden seleccionarse de la familia de la tríada de polihistidina (PhtX), la familia de proteínas de unión a colina (CbpX), formas truncadas de CbpX, la familia LytX, formas truncadas de LytX, proteínas híbridas de formas truncadas de CbpX- formas truncadas de LytX, neumolisina (Ply), PspA, PsaA, Sp128, SplO1, Spl30, Spl25, Spl33, subunidades de pilus neumocócicos.

40 *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* del grupo A): los antígenos de *Streptococcus* del grupo A incluyen, pero no se limitan a, una proteína identificada en el documento WO 02/34771 o en el documento WO 2005/032582 (incluida GAS 40), fusiones de fragmentos de proteínas GAS M (incluidas las descritas en el documento WO 02/094851, y Dale, Vaccine (1999) 17:193-200, y Dale, Vaccine 14(10):944-948), proteína de unión a fibronectina (Sfbl), proteína estreptocócica asociada al grupo hemo (Shp) y estreptolisina S (SagA).

45 *Moraxella catarrhalis*: los antígenos de *Moraxella* incluyen, pero no se limitan a, antígenos identificados en los documentos WO 02/18595 y WO 99/58562, antígenos proteicos de la membrana externa (HMW-OMP), antígeno C y/o LPS.

50 *Bordetella pertussis*: los antígenos de *pertussis* incluyen, pero no se limitan a, holotoxina de *pertussis* (PT) y hemaglutinina filamentosa (FHA) de *B. pertussis*, opcionalmente también en combinación con pertactina y/o aglutinógenos 2 y 3.

55 *Burkholderia*: los antígenos de *Burkholderia* incluyen, pero no se limitan a *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei* y *Burkholderia cepacia*.

60 *Staphylococcus aureus*: los antígenos de *Staphylococcus aureus* incluyen, pero no se limitan a, un polisacárido y/o proteína de *S. aureus*. Los polisacáridos de *S. aureus* incluyen, pero no se limitan a, polisacáridos capsulares de tipo 5 y tipo 8 (CP5 y CP8) opcionalmente conjugados con exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa* recombinante no tóxica, tal como Staph-VAX™, polisacáridos de tipo 336 (336PS), polisacárido de adherencia intercelular (PIA, también conocido como PNAG). Las proteínas de *S. aureus* incluyen, pero no se limitan a, antígenos derivados de proteínas de superficie, invasinas (leucocidina, quinasas, hialuronidasa), factores de superficie que inhiben la ingestión fagocítica (cápsula, Proteína A), carotenoides, producción de catalasa, Proteína A, coagulasa, factor de coagulación y/o toxinas que dañan la membrana (opcionalmente detoxificadas) que lisan las membranas de las células eucariotas (hemolisinas, leucotoxina, leucocidina). En determinadas formas de realización, los antígenos de *S. aureus* pueden seleccionarse de una proteína identificada en los documentos WO 02/094868, WO 2008/019162, WO 02/059148, WO 02/102829, WO 03/011899,

- 5 WO 2005/079315, WO 02/077183, WO 99/27109, WO 01/70955, WO 00/12689, WO 00/12131, WO 2006/032475, WO 2006/032472, WO 2006/032500, WO 2007/113222, WO 2007/113223, WO 2007/113224. En otras formas de realización, los antígenos de *S. aureus* pueden seleccionarse de entre lsdA, lsdB, lsdC, SdrC, SdrD, SdrE, ClfA, ClfB, SasF, SasD, SasH (AdsA), Spa, EsaC, EsxA, EsxB, Emp, HlaH35L, CP5, CP8, PNAG, 336PS.
- Staphylococcus epidermis*: los antígenos de *S. epidermidis* incluyen, pero no se limitan a, antígeno asociado al slime (SAA).
- 10 *Clostridium tetani* (tétanos): los antígenos del tétanos incluyen, pero no se limitan a, toxoide tetánico (TT). En determinadas formas de realización tales antígenos se utilizan como proteína transportadora junto con/conjugados con las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento.
- 15 *Clostridium perfringens*: los antígenos incluyen, pero no se limitan a, toxina épsilon de *Clostridium perfringens*.
- Clostridium botulinum* (botulismo): los antígenos del botulismo incluyen, pero no se limitan a, los derivados de *C. botulinum*.
- 20 *Corynebacterium diphtheriae* (difteria): los antígenos de la difteria incluyen, pero no se limitan a, toxina diftérica, preferentemente detoxificada, tal como CRM₁₉₇. Además, se contemplan antígenos capaces de modular, inhibir o asociados con la ribosilación de ADP para la combinación/administración conjunta/conjugación con las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento. En determinadas formas de realización, los toxoides diftéricos se utilizan como proteínas transportadoras.
- 25 *Haemophilus influenzae B* (Hib): los antígenos de Hib incluyen, pero no se limitan a, un antígeno sacarídico de Hib.
- Pseudomonas aeruginosa*: los antígenos de *Pseudomonas* incluyen, pero no se limitan a, endotoxina A, proteína Wzz, LPS de *P. aeruginosa*, LPS aislado de PAO1 (serotipo 05) y/o proteínas de membrana externa, incluidas las proteínas F de la membrana externa (OprF).
- 30 *Legionella pneumophila*. Antígenos bacterianos derivados de *Legionella pneumophila*.
- Coxiella burnetii*. Antígenos bacterianos derivados de *Coxiella burnetii*.
- 35 *Brucella*. Antígenos bacterianos derivados de *Brucella*, incluidas pero no limitadas a, *B. abortus*, *B. canis*, *B. melitensis*, *B. neotomae*, *B. ovis*, *B. suis* y *B. pinnipediae*.
- Francisella*. Los antígenos bacterianos derivados de *Francisella*, incluidas pero no limitadas a, *F. novicida*, *F. philomiragia* y *F. tularensis*.
- 40 *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* del grupo B): los antígenos de *Streptococcus* del grupo B incluyen, pero no se limitan a, un antígeno proteico o sacarídico identificado en los documentos WO 02/34771, WO 03/093306, WO 04/041157 o WO 2005/002619 (incluidas las proteínas GBS 80, GBS 104, GBS 276 y GBS 322, e incluidos antígenos sacarídicos derivados de los serotipos Ia, Ib, Ia/c, II, III, IV, V, VI, VII y VIII).
- 45 *Neisseria gonorrhoeae*: los antígenos de *gonorrhoeae* incluyen, pero no se limitan a, proteína Por (o porina), tal como PorB (véase Zhu *et al*, Vaccine (2004)22:660-669), una proteína de unión a transferrina, tal como TbpA y TbpB (véase Price *et al*, Infection and Immunity (2004) 71(1): 277-283), una proteína de opacidad (tal como Opa), una proteína modificable por reducción (Rmp) y preparaciones de vesícula de membrana externa (OMV) (véase Plante *et al*, J Infectious Disease (2000) 182:848-855), véanse también, por ejemplo, los documentos WO99/24578, WO99/36544, WO99/57280, WO02/079243).
- 50 *Chlamydia trachomatis*: los antígenos de *Chlamydia trachomatis* incluyen, pero no se limitan a, antígenos derivados de los serotipos A, B, Ba y C (agentes de tracoma, una causa de ceguera), los serotipos L1, L2 y L3 (asociados con el linfogranuloma venéreo) y los serotipos D-K. En determinadas formas de realización, los antígenos de *Chlamydia trachomatis* incluyen, pero no se limitan a, un antígeno identificado en los documentos WO 00/37494, WO 03/049762, WO 03/068811 o WO 05/002619, incluidos PepA (CT045), LcrE (CT089), ArtJ (CT381), DnaK (CT396), CT398, similar a OmpH (CT242), L7/L12 (CT316), OmcA (CT444), AtosS (CT467), CT547, Eno (CT587), HrtA (CT823) y MurG (CT761).
- 60 *Treponema pallidum* (sífilis): los antígenos de la sífilis incluyen, pero no se limitan a, antígeno TmpA.
- 65 *Haemophilus ducreyi* (que provoca chancroide): los antígenos de *ducreyi* incluyen, pero no se limitan a, proteína de membrana externa (DsrA).

Enterococcus faecalis o *Enterococcus faecium*: los antígenos incluyen, pero no se limitan a, una repetición de trisacáridos u otros antígenos derivados de *Enterococcus*.

5 *Helicobacter pylori*: los antígenos de *H. pylori* incluyen, pero no se limitan a, Cag, Vac, Nap, HopX, HopY y/o antígeno ureasa.

Staphylococcus saprophyticus: los antígenos incluyen, pero no se limitan al antígeno hemaglutinina de 160 kDa de *S. saprophyticus*.

10 *Yersinia enterocolitica*: los antígenos incluyen, pero no se limitan a, LPS.

15 *E. coli*: los antígenos de *E. coli* pueden derivarse de *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. coli* enteroagregativa (EAggEC), *E. coli* de adherencia difusa (DAEC), *E. coli* enteropatógena (EPEC), *E. coli* enteropatógena extraintestinal (ExPEC) y/o *E. coli* enterohemorrágica (EHEC). Los antígenos de ExPEC incluyen, pero no se limitan a, factor de colonización accesorio (orf3526), orf353, proteína de dominio de tipo Ig bacteriana (grupo 1) (orf405), orf1364, transportador de eflujo lipoproteína factor de membrana externa de la familia NodT (orf1767), gspK (orf3515), gspJ (orf3516), receptor sideróforo dependiente de tonB (orf3597), proteína de las fimbrias (orf3613), upec-948, upec -1232, precursor de la cadena A de la proteína de las fimbrias tipo 1 (upec-1875), homólogo de yap H (upec -2820) y hemolisina A (recp-3768).

20 *Bacillus anthracis* (ántrax): los antígenos de *B. anthracis* incluyen, pero no se limitan a, componentes A (factor letal (LF) y factor de edema (EF)), pudiendo ambos compartir un componente B común conocido como antígeno protector (PA). En determinadas formas de realización, los antígenos de *B. anthracis* están opcionalmente detoxificados.

25 *Yersinia pestis* (peste): los antígenos de la peste incluyen, pero no se limitan a, antígeno capsular F1, LPS, antígeno V de *Yersinia pestis*.

30 *Mycobacterium tuberculosis*: los antígenos de la tuberculosis incluyen, pero no se limitan a, lipoproteínas, LPS, antígenos de BCG, una proteína de fusión del antígeno 85B (Ag85B), ESAT-6 opcionalmente formulado en vesículas de lípidos catiónicos, antígenos asociados a la isocitrato deshidrogenasa de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) y antígenos MPT51.

35 *Rickettsia*: los antígenos incluyen, pero no se limitan a, proteínas de membrana externa, incluidas la proteína de membrana externa A y/o B (OmpB), LPS y el antígeno de proteína de superficie (SPA).

Listeria monocytogenes: los antígenos bacterianos incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de *Listeria monocytogenes*.

40 *Chlamydia pneumoniae*: los antígenos incluyen, pero no se limitan a, los identificados en el documento WO 02/02606.

45 *Vibrio cholerae*: los antígenos incluyen, pero no se limitan a, antígenos de proteinasa, LPS, especialmente los lipopolisacáridos de *Vibrio cholerae* II, polisacáridos específicos de O1 Inaba O, O139 de *V. cholerae*, antígenos de la vacuna IEM108 y la toxina de zonula occludens (Zot).

Salmonella typhi (fiebre tifoidea): los antígenos incluyen, pero no se limitan a, polisacáridos capsulares preferentemente conjugados (Vi, es decir, vax-TyVi).

50 *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme): los antígenos incluyen, pero no se limitan a, lipoproteínas (tales como OspA, OspB, Osp C y Osp D), otras proteínas de superficie tales como las proteínas relacionadas con OspE (Erps), proteínas de unión a decorina (tales como DbpA) y proteínas VI antigénicamente variables, tales como los antígenos asociados a P39 y P13 (una proteína de membrana integral, proteína de variación antigénica VIsE).

55 *Porphyromonas gingivalis*: los antígenos incluyen, pero no se limitan a, proteína de membrana externa de *P. gingivalis* (OMP).

60 *Klebsiella*: los antígenos incluyen, pero no se limitan a, una OMP, incluida OMP A, o un polisacárido opcionalmente conjugado a toxoide tetánico.

65 Otros antígenos bacterianos utilizados en las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, antígenos capsulares, antígenos polisacáridicos, antígenos proteicos o antígenos polinucleotídicos de cualquiera de los anteriores. Otros antígenos bacterianos utilizados en las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, una preparación de vesícula de membrana externa (OMV). Además, otros antígenos bacterianos utilizados en las

composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, versiones vivas, atenuadas y/o purificadas de cualquiera de las bacterias anteriormente mencionadas. En determinadas formas de realización, los antígenos bacterianos utilizados en las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento se derivan de bacterias gram-negativas, mientras que en otras formas de realización se derivan de bacterias gram-positivas. En determinadas formas de realización, los antígenos bacterianos utilizados en las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento se derivan de bacterias aerobias, mientras que en otras formas de realización se derivan de bacterias anaerobias.

En determinadas formas de realización, cualquiera de los anteriores sacáridos derivadas de bacterias (polisacáridos, LPS, LOS u oligosacáridos) se conjugan a otro agente o antígeno, tal como una proteína transportadora (por ejemplo CRM₁₉₇). En determinadas formas de realización, tales conjugaciones son conjugaciones directas efectuadas mediante aminación reductora de restos carbonilo en el sacárido a grupos amino en la proteína. En otras formas de realización, los sacáridos se conjugan a través de un conector, tal como con succinamida u otros enlaces proporcionados en Bioconjugate Techniques, 1996 y CRC, Chemistry of Protein Conjugation and Cross-Linking, 1993.

En determinadas formas de realización útiles para el tratamiento o la prevención de la infección por *Neisseria* y enfermedades y trastornos relacionados, pueden encontrarse proteínas recombinantes de *N. meningitidis* para su uso en las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento en los documentos WO99/24578, WO99/36544, WO99/57280, WO00/22430, WO96/29412, WO01/64920, WO03/020756, WO2004/048404 y WO2004/032958. Tales antígenos pueden utilizarse en solitario o en combinaciones. Cuando se combinan múltiples proteínas purificadas, resulta útil utilizar una mezcla de 10 antígenos purificados o menos (por ejemplo, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2).

Una combinación de antígenos especialmente útil para su uso en las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento se describe en Giuliani *et al.* (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 103 (29):10834-9 y en el documento WO2004/032958, y por tanto una composición inmunógena puede incluir 1, 2, 3, 4 ó 5 de: (1) una proteína "NadA" (también conocida como GNA1994 y NMB1994); (2) una proteína "fHBP" (también conocida como "741", LP2086, GNA 1870 y NMB1870); (3) una proteína "936" (también conocida como GNA2091 y NMB2091); (4) una proteína "953" (también conocida como GNA1030 y NMB1030); y (5) una proteína "287" (también conocida como GNA2132 y NMB2132). Otras combinaciones posibles de antígeno pueden comprender una proteína de unión a transferrina (por ejemplo, TbpA y/o TbpB) y un antígeno Hsf. Otros antígenos purificados posibles para su uso en las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento incluyen proteínas que comprenden una de las siguientes secuencias de aminoácidos: SEC ID N°: 650 del documento WO99/24578; SEQ ID N°: 878 del documento WO99/24578; SEQ ID N°: 884 del documento WO99/24578; SEQ ID N°: 4 del documento WO99/36544; SEC ID N°: 598 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 818 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 864 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 866 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 1196 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 1272 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 1274 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 1640 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 1788 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 2288 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 2466 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 2554 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 2576 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 2606 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 2608 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 2616 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 2668 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 2780 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 2932 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 2958 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 2970 del documento WO99/57280; SEC ID N°: 2988 del documento WO99/57280 o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que: (a) tiene una identidad de un 50% o más (por ejemplo, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% o más) con dichas secuencias; y/o (b) comprende un fragmento de al menos N aminoácidos consecutivos de dichas secuencias, en el que N es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferentes para (b) comprenden un epítipo de la secuencia pertinente. En las composiciones inmunógenas pueden incluirse más de uno (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6) de estos polipéptidos.

El antígeno fHBP se divide en tres variantes distintas (WO2004/048404). Una vacuna frente a un serogrupo de *N. meningitidis* basada en las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento que utiliza uno de los compuestos descritos en el presente documento puede incluir una sola variante de fHBP, pero resultará útil incluir un fHBP de dos variantes o de las tres. Por lo tanto, la composición inmunógena puede incluir una combinación de dos o tres fHBP purificados diferentes, seleccionados de entre: (a) una primera proteína, que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un a% de identidad de secuencia con la SEQ ID N°: 1 y/o que comprende una secuencia de aminoácidos que consiste en un fragmento de al menos x aminoácidos contiguos de la SEQ ID N°: 1; (b) una segunda proteína, que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un b% de identidad de secuencia con la SEQ ID N°: 2 y/o que comprende una secuencia de aminoácidos que consiste en un fragmento de al menos y aminoácidos contiguos de la SEQ ID N°: 2; y/o (c) una tercera proteína, que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un c% de identidad de secuencia con la SEQ ID N°: 3 y/o que comprende una secuencia de aminoácidos que consiste en un fragmento de al menos z aminoácidos contiguos de la SEQ ID N°: 3

SEC ID N°: 1

5 VAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQSLTLDQSVRKNEKLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSRFDI
 DGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFQTEQIQDSEHSGKMAKQFRIGDIAGEHTSFDKLPEGGRATYRG'
 AGGKLTYYTIDFAAKQGNKIEHLKSPELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAQEKGSYSLGI FGGKA
 EVKTVNGIRHIGLAAKQ

10 **SEC ID Nº: 2**

15 VAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLKLAQAQGAEKTYGNGDSLNTGKLNKDKVSRFDI
 DGQLITLESGEFQIYKQDHSVVALQIEKINNPDKIDSLINQRSFLVSGLGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKI
 GGKLTYYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVELAAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQI
 VKIGEKVHEIGIAGKQ

20 **SEC ID Nº: 3**

25 VAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDSIPQNGTLTLSAQAQGAEKTFKAGDKDNLNTGKLNKDKISI
 IEVDGQTITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPDKTDSLINQRSFLVSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYI
 DDPNGRLHYSIDFTKQGYGRIEHLKTLEQNVELAAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDI
 SATVKIGEKVHEIGIAGKQ.

30 El valor de a es al menos 85, por ejemplo, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 o más.
 El valor de b es al menos 85, por ejemplo, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 o más. El valor
 de c es al menos 85, por ejemplo, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 o más. Los valores de a,
 b y c no están intrínsecamente relacionados entre sí.

35 El valor de x es al menos 7, por ejemplo, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25,
 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 225, 250). El valor de y es al menos
 7, por ejemplo, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50,
 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 225, 250). El valor de z es al menos 7, por ejemplo, 8, 9, 10, 11, 12, 13,
 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160,
 180, 200, 225, 250). Los valores de x, y, y z no están intrínsecamente relacionados entre sí.

40 En algunas formas de realización, las composiciones inmunógenas tal como se describen en el presente
 documento incluirán una(s) proteína(s) fHBP que está(n) lipidada(s) por ejemplo, en una cisteína N-terminal. En
 otras formas de realización no estará(n) lipidada(s).

45 Una composición inmunógena útil como se describe en el presente documento incluye proteínas
 purificadas; comprende una mezcla de: (i) un primer polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID Nº:
 4; (ii) un segundo polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID Nº: 5; y (iii) un tercer polipéptido que
 tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID Nº: 6. Véanse Giuliani *et al.* (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 103
 (29):10834-9 y el documento WO2004/032958. Una composición inmunógena útil como se describe en el presente
 documento incluye proteínas purificadas; comprende una mezcla de: (i) un primer polipéptido que tiene una identidad
 50 de secuencia de al menos un a% con la secuencia de aminoácidos SEQ ID Nº: 4; (ii) un segundo polipéptido que
 tiene una identidad de secuencia de al menos un b% con la secuencia de aminoácidos SEQ ID Nº: 5; y (iii) un tercer
 polipéptido que tiene una identidad de secuencia de al menos un a% con la secuencia de aminoácidos SEQ ID Nº: 6.

55 **SEC ID Nº: 4**

60 MASPDVKSADTLSKPAAPVVSEKETEAKEDAPQAGSQGQAPSAQGGQDMAAVSEENTGNGGAAATDKPKI
 NDMPQNAADTDSLTPNHTPASNMPAGNMENQAPDAGESEQPANQPDMANTADGMQGGDDPSAGGENAGNTAJ
 ENNQTAGSQNPASSTNPSATNSGGDFGRTNVGNSSVIDGSPQNI TLTHCKGDSCSGNNFLDEEVQLKSEFI
 65 KISNYKKDGNKNDGKDFVGLVADSVQMKGINQYIIFYKPKPTS FARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQAI
 EAVSLTGHSGNIFAPEGNYRYLTYGAEKLPGGSYALRVQGEPSKGEMLAGTAVYNGEVLHFHTENGRPSP
 KVDFGSKSVLDGIIDSGDGLHMGTKQKFAAIDGNGFKGTWTENGGDVSQKFGYPAGEEVAGKYSYRPTDAI
 FAGKKEQDGSQGGGATYKVDEYHANARFAIDHFNTSTNVGGFYGLTGSVEFDQAKRDGKIDITIPVANLQ
 70 DHLKSADIFDAAQYPDIRFVSTKFNFNKGLVSVGDNLTMHGKTA PVKLLKAEKFNQYQSPMAKTEVCGGDI
 TKWGVLDYLVNVGMTKSVRIDIQIEAAKQ

SEC ID Nº: 5

5 M V S A V I G S A A V G A K S A V D R R T T G A Q T D D N V M A L R I E T T A R S Y L R Q N N Q T K G Y T P Q I S V V G Y N R H L L L L G Q V
 Q F V G Q I A R S E Q A A E G V Y N Y I T V A S L P R T A G D I A G D T W N T S K V R A T L L G I S P A T Q A R V K I V T Y G N V T Y V M G I
 A Q I T Q K V S T T V G V Q K V I T L Y Q N Y V Q R G S G G G G V A A D I G A G L A D A L T A P L D H K D K G L Q S L T L D Q S V R K N E K I
 A E K T Y G N G D S L N T G K L K N D K V S R F D F I R Q I E V D G Q L I T L E S G E F Q V Y K Q S H S A L T A F Q T E Q I Q D S E H S G K I
 R I G D I A G E H T S F D K L P E G G R A T Y R G T A F G S D D A G G K L T Y T I D F A A K Q G N G K I E H L K S P E L N V D L A A A D I K I
 10 V I S G S V L Y N Q A E K G S Y S L G I F G G K A Q E V A G S A E V K T V N G I R H I G L A A K Q

SEC ID Nº: 6

15 A T N D D D V K K A A T V A I A A A Y N N G Q E I N G F K A G E T I Y D I D E D G T I T K K D A T A A D V E A D D F K G L G L K K V V T N L '
 K Q N V D A K V K A A E S E I E K L T T K L A D T D A A L A D T D A A L D A T T N A L N K L G E N I T T F A E E T K T N I V K I D E K L E A '
 H A E A F N D I A D S L D E T N T K A D E A V K T A N E A K Q T A E E T K Q N V D A K V K A A E T A A G K A E A A A G T A N T A A D K A E A '
 I K A D I A T N K D N I A K K A N S A D V Y T R E E S D S K F V R I D G L N A T T E K L D T R L A S A E K S I A D H D T R L N G L D K T V S '
 20 Q G L A E Q A A L S G L F Q P Y N V G .

Antígenos de vesícula bacteriana

25 Las composiciones inmunógenas como las descritas en el presente documento pueden incluir vesículas de
 membrana externa. Tales vesículas de membrana externa pueden obtenerse a partir de una amplia variedad de
 bacterias patógenas y se utilizan como componentes antigénicos de las composiciones inmunógenas tal como se
 describe en el presente documento. Las vesículas para su uso como componentes antigénicos de tales
 30 composiciones inmunógenas incluyen cualquier vesícula proteoliposómica obtenida alterando una membrana
 externa bacteriana para que forme vesículas a partir de la misma que incluyan componentes proteicos de membrana
 externa. Por lo tanto, el término incluye las OMV (a veces denominadas "ampollas"), microvesículas (MV, véase, por
 ejemplo, el documento WO02/09643) y las "OMV naturales" ("NOMV", véase, por ejemplo, Katial *et al.* (2002) Infect.
 Immun. 70:702-707). Las composiciones inmunógenas como se describen en el presente documento que incluyen
 35 vesículas de una o más bacterias patógenas pueden utilizarse en el tratamiento o la prevención de la infección por
 tales bacterias patógenas y enfermedades y trastornos relacionados.

Las MV y las NOMV son vesículas de membrana de origen natural que se forman de manera espontánea
 durante el crecimiento bacteriano y se liberan en el medio de cultivo. Las MV pueden obtenerse cultivando bacterias
 40 tales como *Neisseria* en un caldo de cultivo, separando las células completas de las MV más pequeñas en el caldo
 de cultivo (por ejemplo, por filtración o por centrifugación a baja velocidad para que sedimenten solamente las
 células y no las vesículas más pequeñas), y recogiendo a continuación las MV del medio empobrecido en células
 (por ejemplo, por filtración, por precipitación diferencial o agregación de las MV, por centrifugación a alta velocidad
 para sedimentar las MV). Las cepas para su uso en la producción de las MV pueden seleccionarse generalmente en
 45 base a la cantidad de MV producidas en el cultivo (véanse, por ejemplo, la patente de EE.UU. 6180111 y el
 documento WO01/34642 que describen *Neisseria* con una elevada producción de MV).

Las OMV se preparan artificialmente a partir de bacterias, y pueden prepararse mediante tratamiento con
 detergente (por ejemplo, con desoxicolato) o con medios sin detergente (véase, por ejemplo, el documento
 50 WO04/019977). Los métodos para obtener preparaciones de OMV adecuadas son bien conocidos en la técnica. Las
 técnicas para formar OMV incluyen el tratamiento de las bacterias con un detergente de sales de ácidos biliares (por
 ejemplo, sales de ácido litocólico, ácido quenodesoxicólico, ácido ursodesoxicólico, ácido desoxicólico, ácido cólico,
 ácido ursocólico, etc., siendo preferente el desoxicolato sódico (documento EP0011243 y Fredriksen *et al.* (1991)
 NIPH Ann. 14 (2):67-80) para tratar *Neisseria* a un pH suficientemente alto como para que no precipite el detergente
 55 (véase, por ejemplo, el documento WO01/91788). Pueden llevarse a cabo otras técnicas prácticamente en ausencia
 de detergente (véase, por ejemplo, el documento WO04/019977) utilizando técnicas tales como la sonicación, la
 homogeneización, la microfluidización, la cavitación, el choque osmótico, la trituración, la prensa francesa, la mezcla,
 etc. Los métodos que utilizan poco detergente o que no lo utilizan pueden retener antígenos útiles tales como NspA
 en las OMV de *Neisseria*. Por lo tanto, un método puede utilizar un tampón de extracción de OMV con
 60 aproximadamente desoxicolato al 0,5% o menos, por ejemplo, aproximadamente un 0,2%, aproximadamente un
 0,1%, < 0,05% o cero.

En el documento WO05/004908 se describe un proceso útil para preparar las OMV e implica la
 ultrafiltración en las OMV brutas, más que la centrifugación a alta velocidad. El proceso puede implicar una etapa de
 65 ultracentrifugación después de llevar a cabo la ultrafiltración.

Pueden prepararse vesículas a partir de cualquier cepa patógena tal como *Neisseria meningitidis* para su uso con la invención. Las vesículas de *Neisseria meningitidis* serogrupo B pueden ser de cualquier serotipo (por ejemplo, 1, 2a, 2b, 4, 14, 15, 16, etc.), cualquier serosubtipo y cualquier inmunotipo (por ejemplo, L1; L2; L3; L3,3,7; L10, etc.) El meningococo puede ser de cualquier linaje adecuado, incluidos los linajes hiperinvasivo e hipervirulento, por ejemplo, cualquiera de los siguientes siete linajes hipervirulentos: subgrupo I; subgrupo III; subgrupo IV 1; complejo ET 5; complejo ET 37; grupo A4; linaje 3. Estos linajes se han definido mediante electroforesis de enzimas multilocus (MLEE), pero también se ha utilizado la tipificación de secuencia de multilocus (MLST) para clasificar los meningococos, por ejemplo, el complejo ET 37 es el complejo ST 11 por MLST, el complejo ET 5 es ST-32 (ET-5), el linaje 3 es ST 41/44, etc. Pueden prepararse vesículas a partir de cepas que tengan de uno de los siguientes subtipos: P1.2; P1.2,5; P1.4; P1.5; P1.5,2; P1.5,c; P1.5,c,10; P1.7,16; P1.7,16b; P1.7h,4; P1.9; P1.15; P1.9,15; P1.12,13; P1.13; P1.14; P1.21,16; P1.22,14.

Las vesículas incluidas en las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento pueden prepararse a partir de cepas patógenas naturales tales como cepas de *N. meningitidis* o a partir de cepas mutantes. A modo de ejemplo, en el documento WO98/56901 se describen preparaciones de vesículas obtenidas a partir de *N. meningitidis* con un gen *fur* modificado. En el documento WO02/09746 se ilustra que debe aumentarse la expresión de *nspA* con una inactivación concomitante de *porA* y *cps*. En los documentos WO02/0974, WO02/062378 y WO04/014417 se describen otros mutantes knock-out de *N. meningitidis* para la producción de OMV. En el documento WO06/081259 se describen vesículas en las que la expresión de *fHBP* está aumentada. Claassen *et al.* (1996) 14(10):1001-8, describen la construcción de vesículas a partir de cepas modificadas para que expresen seis subtipos diferentes de *PorA*. También pueden utilizarse *Neisseria* mutantes con bajos niveles de endotoxina, conseguidos mediante la inactivación de genes que codifican las enzimas implicadas en la biosíntesis de LPS (véanse, por ejemplo, el documento WO99/10497 y Steeghs *et al.* (2001):6937-i20 6945). Pueden utilizarse todos estos mutantes u otros con la invención.

Por lo tanto, las cepas de *N. meningitidis* serogrupo B incluidas en las composiciones inmunógenas descritas en la presente pueden, en algunas formas de realización, expresar más de un subtipo de *PorA*. Se han construido anteriormente cepas de *PorA* seis-valentes y nueve-valentes. La cepa puede expresar 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 de los subtipos de *PorA*: P1.7,16; P1.5-1,2-2; P1.19,15-1; P1.5-2,10; P1.12 1,13; P1.7-2,4; P1.22,14; P1.7-1,1 y/o P1.18-1,3,6. En otras formas de realización puede haberse disminuido la expresión de *PorA* de una cepa, por ejemplo, en la que la cantidad de *PorA* se ha reducido en al menos un 20% (por ejemplo, > 30%, > 40%, > 50%, > 60%, > 70%, > 80%, > 90%, > 95%, etc.), o incluso inactivarse, con respecto a los niveles naturales (por ejemplo, con respecto a la cepa H44/76, como se describe en el documento WO03/105890).

En algunas formas de realización las cepas de *N. meningitidis* serogrupo B pueden tener aumentada la expresión (con respecto a la correspondiente cepa natural) de determinadas proteínas. Por ejemplo, las cepas pueden tener aumentada la expresión de *NspA*, la proteína 287 (WO01/52885 - también conocida como NMB2132 y GNA2132), uno o más *fHBP* (WO06/081259 y la patente publicada de EE.UU. 2008/0248065 - también conocida como proteína 741, NMB 1870 y GNA 1870), *TbpA* y/o *TbpB* (WO00/25811), *Cu,Zn-superóxido dismutasa* (WO00/25811), etc.

En algunas formas de realización las cepas de *N. meningitidis* serogrupo B pueden incluir una o más de las mutaciones de inactivación génica y/o de aumento de la expresión. Los genes preferentes para la disminución de la expresión y/o la inactivación génica incluyen: (a) *Cps*, *CtrA*, *CtrB*, *CtrC*, *CtrD*, *FrpB*, *GalE*, *HtrB/MsbB*, *LbpA*, *LbpB*, *LpxK*, *Opa*, *Opc*, *PilC*, *PorB*, *SiaA*, *SiaB*, *SiaC*, *SiaD*, *TbpA* y/o *TbpB* (WO01/09350); (b) *CtrA*, *CtrB*, *CtrC*, *CtrD*, *FrpB*, *GalE*, *HtrB/MsbB*, *LbpA*, *LbpB*, *LpxK*, *Opa*, *Opc*, *PhoP*, *PilC*, *PmrE*, *PmrF*, *SiaA*, *SiaB*, *SiaC*, *SiaD*, *TbpA* y/o *TbpB* (WO02/09746); (c) *ExbB*, *ExbD*, *rmpM*, *CtrA*, *CtrB*, *CtrD*, *GalE*, *LbpA*, *LpbB*, *Opa*, *Opc*, *PilC*, *PorB*, *SiaA*, *SiaB*, *SiaC*, *SiaD*, *TbpA* y/o *TbpB* (WO02/062378); y (d) *CtrA*, *CtrB*, *CtrD*, *FrpB*, *OpA*, *OpC*, *PilC*, *PorB*, *SiaD*, *SynA*, *SynB* y/o *SynC* (WO04/014417).

Cuando se utiliza una cepa mutante, en algunas formas de realización puede tener una o más o todas las características siguientes: (i) *LGTB* y/o *GalE* inactivado o con expresión disminuida para truncar el LOS meningocócico; (ii) *TbpA* con expresión aumentada; (iii) *Hsf* con expresión aumentada; (iv) *Omp85* con expresión aumentada; (v) *LbpA* con expresión aumentada; (vi) *NspA* con expresión aumentada; (vii) *PorA* inactivado; (viii) *FrpB* inactivado o con expresión disminuida; (ix) *Opa* inactivado o con expresión disminuida; (x) *Opc* inactivado o con expresión disminuida; (xii) complejo de genes *cps* deletado. Un LOS truncado puede ser uno que no incluya un epítipo sialil-lacto-N-neotetraosa, por ejemplo, podría ser un LOS deficiente en galactosa. El LOS puede no tener una cadena.

Si el LOS está presente en una vesícula, entonces es posible tratar la vesícula con el fin de unir sus LOS y las proteínas componentes (conjugación "intra-ampolla" (WO04/014417)).

Las composiciones inmunógenas tal como se describen en el presente documento pueden incluir mezclas de vesículas de diferentes cepas. A modo de ejemplo, en el documento WO03/105890 se describe una vacuna que comprende composiciones de vesículas meningocócicas multivalentes, que comprende una primera vesícula derivada de una cepa meningocócica con una serosubtipo prevalente en un país en el que se utiliza, y una segunda

vesícula derivada de una cepa que no necesita tener un serosubtipo prevalente en un país en el que se utiliza. En el documento WO06/024946 se describen combinaciones útiles de diferentes vesículas. En algunas formas de realización puede utilizarse una combinación de vesículas de cepas en cada uno de los inmunotipos L2 y L3.

5 Pueden prepararse antígenos basados en vesículas a partir de serogrupos de *N. meningitidis* distintos del serogrupo B (por ejemplo, en el documento WO01/91788 se describe un proceso para el serogrupo A). Por consiguiente, las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento pueden incluir vesículas preparadas a partir de serogrupos distintos de B (por ejemplo, A, C, W135 y/o Y) y a partir de patógenos bacterianos distintos de *Neisseria*.

10

Antígenos virales

15 Los antígenos virales adecuados para su uso en las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, virus inactivados (o muertos), virus atenuados, formulaciones de virus fraccionados, formulaciones de subunidades purificadas, proteínas virales que pueden aislarse, purificarse o derivarse de un virus, partículas viroides (VLP) y antígenos polinucleotídicos que pueden aislarse, purificarse o derivarse de un virus o sintetizarse por recombinación. En determinadas formas de realización, los antígenos virales se derivan de virus propagados en cultivo celular u otro sustrato. En otras formas de realización, los antígenos virales se expresan por recombinación. En determinadas formas de realización, los antígenos virales incluyen preferentemente epítomos que están expuestos en la superficie del virus durante al menos una etapa de su ciclo vital. Los antígenos virales se conservan preferentemente a través de múltiples serotipos o aislados. Los antígenos virales adecuados para su uso en las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, antígenos derivados de uno o más de los virus que se presentan a continuación, así como los ejemplos de antígenos específicos identificados a continuación:

25

Ortomixovirus: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de un ortomixovirus, tal como la gripe A, B y C. En determinadas formas de realización, los antígenos de ortomixovirus están seleccionados de entre una o más de las proteínas virales, incluidas hemaglutinina (HA), neuraminidasa (NA), nucleoproteína (NP), proteína de la matriz (M1), proteína de membrana (M2), uno o más de los componentes de la transcriptasa (PB1, PB2 y PA). En determinadas formas de realización los antígenos virales incluyen HA y NA. En determinadas formas de realización, los antígenos de la gripe se derivan de cepas de gripe interpandémicas (anuales), mientras que en otras formas de realización, los antígenos de la gripe se derivan de cepas con el potencial para provocar un brote pandémico (es decir, las cepas de gripe con una nueva hemaglutinina en comparación con la hemaglutinina en las cepas circulantes, o cepas de gripe que son patógenas en aves y tienen el potencial de transmitirse horizontalmente en la población humana, o cepas de gripe que son patógenas para los seres humanos).

30

35

Virus *Paramyxoviridae*: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de virus *Paramyxoviridae*, tales como neumovirus (RSV), paramixovirus 2 (PIV), metaneumovirus y morbilivirus (sarampión).

40

Neumovirus: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de un neumovirus, tales como el virus respiratorio sincicial (RSV), el virus respiratorio sincicial bovino, el virus de la neumonía de ratones y el virus de la rinotraqueitis del pavo. Preferentemente, el neumovirus es RSV. En determinadas formas de realización, los antígenos de neumovirus están seleccionados de entre una o más de las siguientes proteínas, incluidas las proteínas de superficie de fusión (F), glicoproteína (G) y proteína hidrófoba pequeña (SH), las proteínas de la matriz M y M2, las proteínas de la nucleocápside N, P y L y las proteínas no estructurales NS1 y NS2. En otras formas de realización, los antígenos de neumovirus incluyen F, G y M. En determinadas formas de realización, los antígenos de neumovirus también se formulan en o se derivan de virus híbridos, tales como, a modo de ejemplo solamente, virus RSV/PIV híbridos que comprenden componentes de RSV y de PIV.

45

50

Paramixovirus: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de un paramixovirus, tales como virus de la parainfluenza tipos 1-4 (PIV), parotiditis, virus Sendai, virus 5 de simio, virus de la parainfluenza bovina, virus Nipah, Henipavirus y virus de la enfermedad de Newcastle. En determinadas formas de realización, el paramixovirus es PIV o de la parotiditis. En determinadas formas de realización, los antígenos de paramixovirus están seleccionados de entre una o más de las siguientes proteínas: hemaglutinina-neuraminidasa (HN), proteínas de fusión F1 y F2, nucleoproteína (NP), fosfoproteína (P), proteína grande (L) y proteína de la matriz (M). En otras formas de realización, las proteínas de paramixovirus incluyen HN, F1 y F2. En determinadas formas de realización, los antígenos de paramixovirus también se formulan en o se derivan de virus híbridos, tales como, a modo de ejemplo solamente, virus RSV/PIV híbridos que comprenden componentes de RSV y de PIV. Las vacunas contra la parotiditis disponibles en el mercado incluyen virus de la parotiditis vivos atenuados, ya sea en forma monovalente o en combinación con las vacunas del sarampión y de la rubéola (MMR). En otras formas de realización, el paramixovirus es el virus Nipah o Henipavirus y los antígenos están seleccionados de entre una o más de las siguientes proteínas: proteína de fusión (F), proteína glicoproteína (G), proteína de la matriz (M), proteína de la nucleocápside (N), proteína grande (L) y fosfoproteína (P).

55

60

65

Poxviridae: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de ortopoxvirus tales como *Variola vera*, incluido pero no limitado a, *Variola major* y *Variola minor*.

5 Metaneumovirus: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, metaneumovirus tales como el metaneumovirus humano (hMPV) y el metaneumovirus aviar (aMPV). En determinadas formas de realización, los antígenos de metaneumovirus están seleccionados de entre una o más de las siguientes proteínas, incluidas las proteínas de superficie de fusión (F), glicoproteína (G) y proteína hidrófoba pequeña (SH), las proteínas de la matriz M y M2, las proteínas de la nucleocápside N, P y L. En otras formas de realización, los antígenos de metaneumovirus incluyen F, G y M. En determinadas formas de realización, los antígenos de metaneumovirus también se formulan en o se derivan de virus híbridos.

10 Morbillivirus: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de un morbillivirus tal como el sarampión. En determinadas formas de realización, los antígenos de morbillivirus están seleccionados de entre una o más de las siguientes proteínas: hemaglutinina (H), glicoproteína (G), factor de fusión (F), proteína grande (L), nucleoproteína (NP), polimerasa fosfoproteína (P) y de la matriz (M). Las vacunas contra el sarampión disponibles en el mercado incluyen virus del sarampión vivos atenuados, por lo general en combinación con parotiditis y rubéola (MMR).

15 Picornavirus: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de picornavirus tales como enterovirus, rinovirus, heparnavirus, cardiovirus y aftovirus. En determinadas formas de realización, los antígenos se derivan de enterovirus, mientras que en otras formas de realización el enterovirus es poliovirus. En otras formas de realización más, los antígenos se derivan de rinovirus. En determinadas formas de realización, los antígenos se formulan en partículas viroides (VLP).

20 Enterovirus: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de un enterovirus, tal como poliovirus tipos 1, 2 ó 3, virus Coxsackie A tipos 1 al 22 y 24, virus Coxsackie B tipos 1 al 6, echovirus (virus ECHO) tipos 1 al 9, 11 al 27 y 29 al 34 y enterovirus 68 al 71. En determinadas formas de realización, los antígenos se derivan de enterovirus, mientras que en otras formas de realización, el enterovirus es poliovirus. En determinadas formas de realización, los antígenos de enterovirus están seleccionados de entre una o más de las siguientes proteínas de la cápside VP0, VP1, VP2, VP3 y VP4. Las vacunas antipoliomielíticas disponibles en el mercado incluyen la vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV) y la vacuna antipoliomielítica oral (OPV). En determinadas formas de realización, los antígenos se formulan en partículas viroides.

25 Bunyavirus: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de un Orthobunyavirus, tales como el virus de la encefalitis de California, un flebovirus tal como el virus de la Fiebre del Valle del Rift o un Nairovirus, tal como el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.

30 Rinovirus: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de rinovirus. En determinadas formas de realización, los antígenos de rinovirus están seleccionados de entre una o más de las siguientes proteínas de la cápside: VP0, VP1, VP2, VP2 y VP4. En determinadas formas de realización, los antígenos se formulan en partículas viroides (VLP).

35 Heparnavirus: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de un heparnavirus, tal como, a modo de ejemplo solamente, el virus de la hepatitis A (VHA). Las vacunas contra el VHA disponibles en el mercado incluyen la vacuna contra el VHA inactivada.

40 Togavirus: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de un togavirus tal como un tubivirus, un alfavirus o un arterivirus. En determinadas formas de realización, los antígenos se derivan de un rubivirus, tal como a modo de ejemplo solamente, el virus de la rubéola. En determinadas formas de realización, los antígenos de togavirus están seleccionados de entre E1, E2, E3, C, NSP-1, NSPO-2, NSP-3 o NSP-4. En determinadas formas de realización, los antígenos de togavirus están seleccionados de entre E1, E2 o E3. Las vacunas contra la rubéola disponibles en el mercado incluyen un virus vivo adaptado al frío, por lo general en combinación con vacunas contra la parotiditis y el sarampión (MMR).

45 Flavivirus: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de un flavivirus, tal como el virus de la encefalitis transmitido por garrapatas (TBE), el virus del dengue (tipos 1, 2, 3 ó 4), el virus de la fiebre amarilla, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de Kyasanur Forest, el virus de la encefalitis del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis de San Luis, el virus de la encefalitis rusa de primavera-verano, el virus de la encefalitis de Powassan. En determinadas formas de realización, los antígenos de flavivirus están seleccionados de entre PrM, M, C, E, NS-1, NS-2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b y NS5. En determinadas formas de realización, los antígenos de flavivirus están seleccionados de entre PrM, M y E. La vacuna contra la TBE disponible en el mercado incluye vacunas de virus inactivados. En determinadas formas de realización, los antígenos se formulan en partículas viroides (VLP).

50 Pestivirus: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de un pestivirus, tal como la diarrea viral bovina (BVDV), la fiebre porcina clásica (CSFV) o la enfermedad de la frontera (BDV).

- 5 Hepadnavirus: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de un hepadnavirus, tal como el virus de la hepatitis B. En determinadas formas de realización, los antígenos de hepadnavirus están seleccionados de entre los antígenos de superficie (L, M y S), los antígenos del núcleo (HBc, HBe). Las vacunas contra el VHB disponibles en el mercado incluyen vacunas de subunidades que comprenden la proteína S del antígeno de superficie.
- 10 Virus de la hepatitis C: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de un virus de la hepatitis C (VHC). En determinadas formas de realización, los antígenos de VHC están seleccionados de entre uno o más de E1, E2, E1/E2, poliproteína NS345, poliproteína del núcleo NS-345, núcleo y/o péptidos de las regiones no estructurales. En determinadas formas de realización, los antígenos del virus de la hepatitis C incluyen uno o más de los siguientes: proteínas E2 y/o E1 de VHC, complejos heterodiméricos E1/E2, proteínas del núcleo y proteínas no estructurales, o fragmentos de estos antígenos, en los que las proteínas no estructurales pueden estar opcionalmente modificadas para eliminar la actividad enzimática pero conservar la inmunogenicidad. En determinadas formas de realización, los antígenos se formulan en partículas viroides (VLP).
- 15 Rabdovirus: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de un rabdovirus, tal como un lisavirus (virus de la rabia) y vesiculovirus (VSV). Los antígenos de rabdovirus pueden seleccionarse de entre glicoproteína (G), nucleoproteína (N), proteína grande (L), proteínas no estructurales (NS). La vacuna antirrábica disponible en el mercado comprende virus muertos cultivados en células diploides humanas o en células pulmonares fetales de Rhesus.
- 20 *Caliciviridae*: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de *Caliciviridae*, tales como el virus de Norwalk y los virus de tipo Norwalk, tales como el virus de Hawaii y el virus Snow Mountain. En determinadas formas de realización, los antígenos se formulan en partículas viroides (VLP).
- 25 Coronavirus: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de un coronavirus, SARS, coronavirus respiratorio humano, bronquitis infecciosa aviar (IBV), virus de la hepatitis de ratón (MHV) y virus de la gastroenteritis transmisible porcina (TGEV). En determinadas formas de realización, los antígenos de coronavirus están seleccionados de entre la glicoproteína hemaglutinina-esterasa (HE), la espícula (S), la envoltura (E), la matriz (M) y la nucleocápside (N). En determinadas formas de realización, el antígeno de coronavirus se deriva de un virus del SARS. En determinadas formas de realización, el coronavirus se deriva de un antígeno viral de SARS como se describe en el documento WO 04/92360.
- 30 Retrovirus: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de un retrovirus, tal como un oncovirus, un lentivirus o un spumavirus. En determinadas formas de realización, los antígenos de oncovirus se derivan de HTLV-1, HTLV-2 o HTLV-5. En determinadas formas de realización, los antígenos de lentivirus se derivan de VIH-1 o VIH-2. En determinadas formas de realización, los antígenos se derivan de subtipos (o clados) de VIH-1, incluidos, pero no limitados a, los subtipos (o clados) de VIH-1 A, B, C, D, F, G, H, J, K, O. En otras formas de realización, los antígenos se derivan de formas recombinantes circulantes (CRF) de VIH-1, incluidas, pero no limitadas a, A/B, A/E, A/G, A/G/1, etc. En determinadas formas de realización, los antígenos de retrovirus están seleccionados de entre gag, pol, env, tax, tat, rex, rev, nef, vif, vpu y vpr. En determinadas formas de realización, los antígenos de VIH están seleccionados de entre gag (p24gag y p55gag), env (gp160 y gp41), pol, tat, nef, rev vpu, miniproteínas (preferentemente delección de p55 gag y gp140v). En determinadas formas de realización, los antígenos de VIH se derivan de una o más de las siguientes cepas: HIVIIIb, HIVSF2, HIVLAV, HIVLAI, HIVMN, HIV-1CM235, HIV-1US4, HIV-1SF162, HIV-1TV1, HIV-1MJ4. En determinadas formas de realización, los antígenos se derivan de retrovirus humanos endógenos, incluidos, pero no limitados a, HERV-K (HERV-K "viejo" y HERV-K "nuevo").
- 35 Reovirus: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de un reovirus, tal como un Orthoreovirus, un rotavirus, un orbivirus o un coltivirus. En determinadas formas de realización, los antígenos de reovirus están seleccionados de entre las proteínas estructurales $\lambda 1$, $\lambda 2$, $\lambda 3$, $\mu 1$, $\mu 2$, $\sigma 1$, $\sigma 2$ u $\sigma 3$, o las proteínas no estructurales σNS , μNS u σIs . En determinadas formas de realización, los antígenos de reovirus se derivan de un rotavirus. En determinadas formas de realización, los antígenos de rotavirus están seleccionados de entre VP1, VP2, VP3, VP4 (o el producto escindido VP5 y VP8), NSP 1, VP6, NSP3, NSP2, VP7, NSP4 o NSP5. En determinadas formas de realización, los antígenos de rotavirus incluyen VP4 (o el producto escindido VP5 y VP8) y VP7.
- 40 Parvovirus: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de un parvovirus, tal como el parvovirus B19. En determinadas formas de realización, los antígenos de parvovirus están seleccionados entre de VP-1, VP-2, VP-3, NS-1 y NS-2. En determinadas formas de realización, el antígeno de parvovirus es la proteína de la cápside VP1 o VP-2. En determinadas formas de realización, los antígenos se formulan en partículas viroides (VLP).
- 45 Virus de la hepatitis delta (VHD): los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de VHD, especialmente el antígeno δ de VHD.
- 50
- 55
- 60
- 65

Virus de la hepatitis E (VHE): los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de VHE.

Virus de la hepatitis G (VHG): los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados del VHG.

Herpesvirus humano: los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de un herpesvirus humano, tales como, a modo de ejemplo solamente, herpesvirus simple (HSV), virus de la varicela-zóster (VZV), virus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), herpesvirus humano 6 (HHV6), herpesvirus humano 7 (HHV7) y herpesvirus humano 8 (VHH-8). En determinadas formas de realización, los antígenos de herpesvirus humano están seleccionados de entre proteínas inmediatas tempranas (α), proteínas tempranas (β) y proteínas tardías (γ). En determinadas formas de realización, los antígenos de HSV se derivan de las cepas HSV-1 o HSV-2. En determinadas formas de realización, los antígenos de HSV están seleccionados de entre las glicoproteínas gB, gC, gD y gH, la proteína de fusión (gB) o las proteínas de escape inmunitario (gC, gE o gI). En determinadas formas de realización, los antígenos de VZV están seleccionados de entre las proteínas del núcleo, de la nucleocápside, del tegumento o de la envoltura. Existe una vacuna viva atenuada contra el VZV disponible en el mercado. En determinadas formas de realización, los antígenos de EBV están seleccionados de entre proteínas de antígeno temprano (EA), antígeno cápside viral (VCA) y antígeno glicoproteínas de membrana (MA). En determinadas formas de realización, los antígenos de CMV están seleccionados de entre proteínas de la cápside, glicoproteínas de la envoltura (tales como gB y gH) y proteínas del tegumento. En otras formas de realización, los antígenos de CMV pueden estar seleccionados de entre una o más de las siguientes proteínas: pp65, IE1, gB, gD, gH, gL, gM, gN, gO, UL128, UL129, gUL130, UL150, UL131, UL33, UL78, US27, US28, RL5A, RL6, RL10, RL11, RL12, RL13, UL1, UL2, UL4, UL5, UL6, UL7, UL8, UL9, UL10, UL11, UL14, UL15A, UL16, UL17, UL18, UL22A, UL38, UL40, UL41A, UL42, UL116, UL119, UL120, UL121, UL124, UL132, UL147A, UL148, UL142, UL144, UL141, UL140, UL135, UL136, UL138, UL139, UL133, UL135, UL148A, UL148B, UL148C, UL148D, US2, US3, US6, US7, US8, US9, US10, US11, US12, US13, US14, US15, US16, US17, US18, US19, US20, US21, US29, US30 y US34A. Los antígenos de CMV también pueden ser fusiones de una o más proteínas de CMV, tales como, a modo de ejemplo solamente, pp65/IE1 (Reap *et al.*, Vaccine (2007) 25:7441-7449). En determinadas formas de realización, los antígenos se formulan en partículas viroides (VLP).

Papovavirus: los antígenos incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de papovavirus, tales como papilomavirus y poliomavirus. En determinadas formas de realización, los papilomavirus incluyen los serotipos de HPV 1, 2, 4, 5, 6, 8, 11, 13, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 41, 42, 47, 51, 57, 58, 63 y 65. En determinadas formas de realización, los antígenos de HPV se derivan de los serotipos 6, 11, 16 ó 18. En determinadas formas de realización, los antígenos de HPV están seleccionados de entre proteínas de la cápside (L1) y (L2), o E1-E7, o fusiones de las mismas. En determinadas formas de realización, los antígenos de HPV se formulan en partículas viroides (VLP). En determinadas formas de realización, los virus poliomavirus incluyen del virus BK y el virus JK. En determinadas formas de realización, los antígenos de poliomavirus están seleccionados de entre VP1, VP2 o VP3.

Adenovirus: los antígenos incluyen aquellos derivados de adenovirus. En determinadas formas de realización, los antígenos de adenovirus se derivan del adenovirus de serotipo 36 (Ad-36). En determinadas formas de realización, el antígeno se deriva de una proteína o secuencia peptídica que codifica una proteína de la cubierta de Ad-36 o fragmento de la misma (documento WO 2007/120362).

Se proporcionan adicionalmente los antígenos, composiciones, métodos y microbios incluidos en Vaccines, 4ª edición (Plotkin y Orenstein ed. 2004); Medical Microbiology 4ª edición (Murray *et al.* 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 inmunógenas proporcionadas en el presente documento.

Antígenos fúngicos

Los antígenos fúngicos para su uso en las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de uno o más de los hongos que se presentan a continuación.

Los antígenos fúngicos se derivan de *Dermatophytes*, incluidos: *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium audouini*, *Microsporium canis*, *Microsporium distortum*, *Microsporium equinum*, *Microsporium gypsum*, *Microsporium 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*; y

Los antígenos fúngicos se derivan 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 lusitanae*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida guilliermondi*, *Cladosporium carrionii*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatidis*,

5 *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum clavatum*, *Histoplasma capsulatum*, *Klebsiella pneumoniae*,
Microsporidia, *Encephalitozoon spp.*, *Septata intestinalis* y *Enterocytozoon bieneusi*; los menos comunes son
Brachiola spp., *Microsporidium spp.*, *Nosema spp.*, *Pleistophora spp.*, *Trachipleistophora spp.*, *Vittaforma spp.*
10 *Paracoccidioides brasiliensis*, *Pneumocystis carinii*, *Pythium insidiosum*, *Pityrosporum ovale*, *Sacharomyces*
cerevisiae, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces pombe*, *Scedosporium apiosperum*, *Sporothrix schenckii*,
Trichosporon beigeli, *Toxoplasma gondii*, *Penicillium mameffeii*, *Malassezia spp.*, *Fonsecaea spp.*, *Wangiella*
spp., *Sporothrix spp.*, *Basidiobolus spp.*, *Conidiobolus spp.*, *Rhizopus spp.*, *Mucor spp.*, *Absidia spp.*, *Mortierella*
spp., *Cunninghamella spp.*, *Saksenaea spp.*, *Alternaria spp.*, *Curvularia spp.*, *Helminthosporium spp.*, *Fusarium*
spp., *Aspergillus spp.*, *Penicillium spp.*, *Monolinia spp.*, *Rhizoctonia spp.*, *Paecilomyces spp.*, *Pithomyces spp.* y
Cladosporium spp.

15 El proceso para producir un antígeno fúngico puede incluir un método en el que una fracción solubilizada
extraída y separada de una fracción insoluble que puede obtenerse a partir de células fúngicas a las que se ha
eliminado sustancialmente o al menos retirado parcialmente la pared celular, caracterizado porque el proceso
comprende las etapas de: obtener células fúngicas vivas; obtener células fúngicas a las que se ha eliminado
sustancialmente o al menos retirado parcialmente la pared celular; romper las células fúngicas a las que se ha
eliminado sustancialmente o al menos retirado parcialmente la pared celular; obtener una fracción insoluble; y
extraer y separar una fracción solubilizada a partir de la fracción insoluble.

20 Patógenos/antígenos protozoarios

Los patógenos/antígenos protozoarios para su uso en las composiciones inmunógenas proporcionadas en
el presente documento incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de uno o más de los siguientes protozoos:
25 *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayatanensis* y *Toxoplasma*.

25 Patógenos/antígenos vegetales

Los patógenos/antígenos vegetales para su uso en las composiciones inmunógenas proporcionadas en el
presente documento incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de *Ricinus communis*.

30 Antígenos de ETS

En determinadas formas de realización, las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente
documento incluyen uno o más antígenos derivados de una enfermedad de transmisión sexual (ETS). En
35 determinadas formas de realización, tales antígenos proporcionan profilaxis para enfermedades de transmisión
sexual tales como la clamidia, el herpes genital, la hepatitis (tal como VHC), las verrugas genitales, la gonorrea, la
sífilis y/o el chancroide. En otras formas de realización, tales antígenos proporcionan un tratamiento para ETS tales
como la clamidia, el herpes genital, la hepatitis (tal como VHC), las verrugas genitales, la gonorrea, la sífilis y/o el
40 chancroide. Tales antígenos se derivan de una o más ETS virales o bacterianas. En determinadas formas de
realización, los antígenos de ETS viral se derivan del VIH, herpesvirus simple (HSV-1 y HSV-2), papilomavirus
humano (HPV) y de la hepatitis (VHC). En determinadas formas de realización, los antígenos de ETS bacteriana se
derivan de *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, *E. coli* y
Streptococcus agalactiae. Anteriormente se han descrito ejemplos de antígenos específicos derivados de estos
patógenos.

45 Antígenos respiratorios

En determinadas formas de realización, las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente
documento incluyen uno o más antígenos derivados de un patógeno que provoca una enfermedad respiratoria. A
50 modo de ejemplo solamente, tales antígenos respiratorios se derivan de un virus respiratorio tal como ortomixovirus
(gripe), neumovirus (RSV), paramixovirus (PIV), morbillivirus (sarampión), togavirus (rubéola), VZV y coronavirus
(SARS). En determinadas formas de realización, los antígenos respiratorios se derivan de una bacteria que provoca
una enfermedad respiratoria, tal como, a modo de ejemplo solamente, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas*
aeruginosa, *Bordetella pertussis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*,
55 *Bacillus anthracis* y *Moraxella catarrhalis*. Anteriormente se han descrito ejemplos de antígenos específicos
derivados de estos patógenos.

Antígenos para vacunas pediátricas

60 En determinadas formas de realización, las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente
documento incluyen uno o más antígenos adecuados para su uso en pacientes pediátricos. Los pacientes
pediátricos tienen por lo general menos de aproximadamente 3 años de edad, o menos de aproximadamente 2 años
de edad, o menos de aproximadamente 1 año de edad. Los antígenos pediátricos se administran varias veces a lo
largo de 6 meses, 1, 2 ó 3 años. Los antígenos pediátricos se derivan de un virus que puede dirigirse a poblaciones
65 pediátricas y/o un virus susceptible de infectar a poblaciones pediátricas. Los antígenos virales pediátricos incluyen,
pero no se limitan a, antígenos derivados de uno o más de entre ortomixovirus (gripe), neumovirus (RSV),

paramixovirus (PIV y parotiditis), morbillivirus (sarampión), togavirus (rubéola), enterovirus (poliomielitis), VHB, coronavirus (SARS) y virus de la varicela-zóster (VZV), virus de Epstein Barr (EBV). Los antígenos bacterianos pediátricos incluyen antígenos derivados de uno o más de entre *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pyogenes* (estreptococos del grupo A), *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium tetani* (tétanos), *Corynebacterium diphtheriae* (difteria), *Haemophilus influenzae B* (Hib), *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus agalactiae* (estreptococo del grupo B), y *E. coli*. Anteriormente se han descrito ejemplos de antígenos específicos derivados de estos patógenos.

Antígenos adecuados para su uso en individuos de edad avanzada o inmunocomprometidos

En determinadas formas de realización, las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento incluyen uno o más antígenos adecuados para su uso en individuos de edad avanzada o inmunocomprometidos. Puede ser necesario vacunar a tales individuos con más frecuencia, con dosis más altas o con formulaciones con adyuvantes para mejorar su respuesta inmunitaria frente a los antígenos diana. Los antígenos diana para su uso en individuos de edad avanzada o inmunocomprometidos incluyen antígenos derivados de uno o más de los siguientes patógenos: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (estreptococos del grupo A), *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Clostridium tetani* (tétanos), *Corynebacterium diphtheriae* (difteria), *Haemophilus influenzae B* (Hib), *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus agalactiae* (estreptococo del grupo B), *Enterococcus faecalis*, *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, ortomixovirus (gripe), neumovirus (RSV), paramixovirus (PIV y parotiditis), morbillivirus (sarampión), togavirus (rubéola), enterovirus (poliomielitis), VHB, coronavirus (SARS), virus de la varicela-zoster (VZV), virus de Epstein Barr (EBV), citomegalovirus (CMV). Anteriormente se han descrito ejemplos de antígenos específicos derivados de estos patógenos.

Antígenos adecuados para su uso en vacunas para adolescentes

En determinadas formas de realización, las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento incluyen uno o más antígenos adecuados para su uso en adolescentes. Los adolescentes necesitan un refuerzo de un antígeno pediátrico administrado con anterioridad. Los antígenos pediátricos adecuados para su uso en adolescentes se han descrito anteriormente. Además, los adolescentes son una población diana para recibir antígenos derivados de un patógeno ETS con el fin de asegurar la inmunidad protectora o terapéutica antes del inicio de la actividad sexual. Los antígenos de ETS adecuados para su uso en adolescentes se han descrito anteriormente.

Antígenos tumorales

En determinadas formas de realización, se utiliza un antígeno tumoral junto con las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento. En determinadas formas de realización, el antígeno tumoral es un antígeno tumoral que contiene péptido, tal como un antígeno tumoral polipeptídico o antígenos tumorales glicoproteicos. En determinadas formas de realización, el antígeno tumoral es un antígeno tumoral que contiene sacáridos, tal como un antígeno tumoral glicolipídico o un antígeno tumoral gangliósido. En determinadas formas de realización, el antígeno tumoral es un antígeno tumoral que contiene un polinucleótido que expresa un antígeno tumoral que contiene polipéptido, por ejemplo, un constructo vector de ARN o un constructo vector de ADN, tal como ADN plasmídico.

Los antígenos tumorales apropiados para el uso junto con las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento abarcan una amplia variedad de moléculas, tales como (a) antígenos tumorales que contienen polipéptido, incluidos polipéptidos (que pueden variar, por ejemplo, desde 8 hasta 20 aminoácidos ácidos de longitud, aunque las longitudes fuera de este intervalo también son comunes), lipopolipéptidos y glicoproteínas, (b) antígenos tumorales que contienen sacáridos, incluidos polisacáridos, mucinas, gangliósidos, glicolípidos y glicoproteínas, y (c) polinucleótidos que expresan polipéptidos antigénicos.

En determinadas formas de realización, los antígenos tumorales son, por ejemplo, (a) moléculas de longitud completa asociadas con células cancerosas, (b) homólogos y formas modificadas de las mismas, incluidas moléculas con porciones suprimidas, añadidas y/o sustituidas, y (c) fragmentos de las mismas. En determinadas formas de realización, los antígenos tumorales se proporcionan en forma recombinante. En determinadas formas de realización, los antígenos tumorales incluyen, por ejemplo antígenos restringidos por clase I reconocidos por los linfocitos CD8+ o antígenos restringidos por clase II reconocidos por los linfocitos CD4+.

En determinadas formas de realización, los antígenos tumorales incluyen, pero no se limitan a, (a) antígenos tumorales de testículo, tales como NY-ESO-1, SSX2, SCPI, así como los polipéptidos de la familia MAGE, RAGE, BAGE y GAGE, por ejemplo, GAGE-1, GAGE-2, MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6 y MAGE-12 (que pueden utilizarse, por ejemplo, para tratar el melanoma, NSCLC, tumores de pulmón, de cabeza y cuello, de mama, gastrointestinales y de la vejiga), (b) antígenos mutados, por ejemplo, p53 (asociado con diversos tumores sólidos, por ejemplo, cáncer colorrectal, de pulmón, de cabeza y cuello), p21/Ras (asociado, por ejemplo, con el melanoma, el cáncer de páncreas y el cáncer colorrectal), CDK4 (asociado, por ejemplo, con el melanoma),

5 MUM1 (asociado, por ejemplo, con el melanoma), caspasa-8 (asociado, por ejemplo, con el cáncer de cabeza y 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 Hodgkin de linfocitos T), BCR-*abl* (asociado, por ejemplo, con la leucemia mielógena crónica), triosafosfato isomerasa, KIA 0205, CDC-27 y LDLR-FUT, (c) antígenos con expresión aumentada, 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 mielógena 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 mama, de colon, de pulmón y de ovario), alfa-fetoproteína (asociada, por ejemplo, con el hepatoma), KSA (asociado, por ejemplo, con el cáncer colorrectal), gastrina (asociada, por ejemplo, con el cáncer de páncreas y gástrico), proteína catalítica de telomerasa, MUC-1 (asociada, por ejemplo, con el cáncer de mama y de ovario), G-250 (asociado, por ejemplo, con el carcinoma de células renales), p53 (asociado, por ejemplo, con el cáncer de mama, de colon) y el antígeno carcinoembrionario (asociado, por ejemplo, con el cáncer de mama, el cáncer de pulmón y los cánceres del tracto gastrointestinal tales como el cáncer colorrectal), (d) antígenos compartidos, por ejemplo, antígenos de diferenciación de melanocitos-melanoma tales como MART-1/Melan A, gp100, MC1R, receptor de la hormona estimuladora de melanocitos, tirosinasa, proteína 1 relacionada con la tirosinasa/TRP1 y proteína 2 relacionada con la tirosinasa/TRP2 (asociadas, por ejemplo, con el melanoma), (e) antígenos asociados a la próstata tales como PAP, PSA, PSMA, PSH-P1, PSM-P1, PSM-P2, asociados, por ejemplo, con el cáncer de próstata, (f) idiotipos de inmunoglobulina (asociados con el mieloma y los linfomas de linfocitos B, por ejemplo), y (g) otros antígenos tumorales, tales como antígenos que contienen polipéptidos y sacáridos incluidos (i) glicoproteínas tales como sialil Tn y sialil Le^x (asociadas, por ejemplo, con el cáncer de mama y colorrectal), así como diversas mucinas; las glicoproteínas se acoplan a una proteína transportadora (por ejemplo, MUC-1 se acopla a KLH); (ii) lipopolipéptidos (por ejemplo, MUC-1 unida a un resto lipídico); (iii) polisacáridos (por ejemplo, hexasacárido sintético Globo H), que se acoplan a proteínas transportadoras (por ejemplo, a KLH), (iv) gangliósidos tales como GM2, GM12, GD2, GD3 (asociados, por ejemplo, con el cáncer de pulmón, de cerebro, el melanoma), que también se acoplan a proteínas transportadoras (por ejemplo, KLH).

30 En determinadas formas de realización, los antígenos tumorales incluyen, pero no se limitan a, p15, Hom/Mel-40, H-Ras, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, antígenos del virus de Epstein Barr, EBNA, antígenos del papilomavirus humano (HPV), incluidos E6 y E7, antígenos del virus de la hepatitis B y C, antígenos del virus linfotrópico de linfocitos T humanos, TSP-180, p185erbB2, p180erbB-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 unión a Mac-2\proteína asociada a ciclofilina C), TAAL6, TAG72, TLP, TPS y similares.

40 Los antígenos que contiene polinucleótidos utilizados junto con las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento incluyen polinucleótidos que codifican antígenos tumorales polipeptídicos tales como los que se han enumerados anteriormente. En determinadas formas de realización, los antígenos que contienen polinucleótidos incluyen, pero no se limitan a, constructos vectores de ADN o ARN, tales como vectores plasmídicos (por ejemplo, pCMV), que son capaces de expresar antígenos tumorales polipeptídicos *in vivo*.

45 En determinadas formas de realización, los antígenos tumorales se derivan de componentes celulares mutados o modificados. Después de modificación, los componentes celulares ya no desempeñan sus funciones de regulación, y por lo tanto la célula puede experimentar un crecimiento descontrolado. Los ejemplos representativos de componentes celulares modificados incluyen, pero no se limitan a ras, p53, Rb, proteína modificada codificada por el gen del tumor de Wilms, ubiquitina, mucina, proteína codificada por el DCC, APC y genes de MCC, así como receptores o estructuras de tipo receptor tales como neu, receptor de hormonas tiroideas, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), receptor de insulina, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el receptor de factor estimulador de colonias (CSF).

55 Además, se utilizan antígenos bacterianos y virales junto con las composiciones inmunógenas proporcionadas en el presente documento para tratar el cáncer. En determinadas formas de realización se utilizan proteínas transportadoras, tales como CRM₁₉₇, toxoide tetánico o antígeno de *Salmonella typhimurium* junto/en conjugación con los compuestos proporcionados en el presente documento para tratar cáncer. Las terapias de combinación con antígenos tumorales presentan mayor eficacia y biodisponibilidad en comparación con las terapias existentes.

60 En determinadas formas de realización, las composiciones inmunógenas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) incluyen sacáridos capsulares de al menos dos de los serogrupos A, C, W135 e Y de *Neisseria meningitidis*. En otras formas de realización, tales vacunas comprenden adicionalmente un antígeno de uno o más de entre los siguientes: (a) *N. meningitidis* serogrupo B, (b) *Haemophilus influenzae* tipo B y/o (c) *Streptococcus pneumoniae*.

65 En determinadas formas de realización, las composiciones inmunógenas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) incluyen los serogrupos C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas formas de

realización las composiciones inmunógenas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) incluyen los serogrupos A, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas formas de realización las composiciones inmunógenas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) incluyen los serogrupos B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas formas de realización las composiciones inmunógenas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) incluyen los serogrupos A, B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas formas de realización las composiciones inmunógenas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) incluyen *H. influenzae* de tipo B y los serogrupos C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas formas de realización las composiciones inmunógenas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) incluyen *H. influenzae* de tipo B y los serogrupos A, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas formas de realización las composiciones inmunógenas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) incluyen *H. influenzae* de tipo B y los serogrupos B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas formas de realización las composiciones inmunógenas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) incluyen *H. influenzae* de tipo B y los serogrupos A, B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas formas de realización las composiciones inmunógenas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) incluyen *S. pneumoniae* y los serogrupos C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas formas de realización las composiciones inmunógenas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) incluyen *S. pneumoniae* y los serogrupos A, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas formas de realización las composiciones inmunógenas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) incluyen *S. pneumoniae* y los serogrupos B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas formas de realización las composiciones inmunógenas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) incluyen *S. pneumoniae* y los serogrupos A, B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas formas de realización las composiciones inmunógenas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) incluyen *H. influenzae* tipo B, *S. pneumoniae* y los serogrupos C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas formas de realización las composiciones inmunógenas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) incluyen *H. influenzae* tipo B, *S. pneumoniae* y los serogrupos A, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas formas de realización las composiciones inmunógenas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) incluyen *H. influenzae* de tipo B, *S. pneumoniae* y los serogrupos B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En determinadas formas de realización las composiciones inmunógenas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) incluyen *H. influenzae* de tipo B, *S. pneumoniae* y los serogrupos A, B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*.

30 **Kits**

También se describen kits o envases farmacéuticos que incluyen uno o más recipientes que contienen un compuesto de Fórmula (I) útil para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociado con los receptores tipo Toll. Tales kits o envases farmacéuticos incluyen uno o más recipientes que contienen un compuesto de Fórmula (I) útil para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociado con los receptores tipo Toll y uno o más recipientes que contienen un agente terapéutico adicional, incluidos pero no limitados a los enumeradas anteriormente. Tales kits o envases farmacéuticos incluyen opcionalmente instrucciones para su administración de un compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento. En tales kits, el compuesto de Fórmula (I) puede proporcionarse en forma de composición de vacuna como se describe en el presente documento, e incluye opcionalmente una jeringa para inyectar a un sujeto la composición de vacuna

La descripción también proporciona un kit que comprende unos componentes del kit primero y segundo, en el que: (i) el primer componente del kit comprende un adyuvante que contiene aluminio y un antígeno; y (ii) el segundo componente del kit comprende un compuesto de Fórmula (I). Idealmente, el segundo componente no incluye un adyuvante que contiene aluminio y/o no incluye un antígeno. Los componentes primero y segundo pueden combinarse para proporcionar una composición adecuada para ser administrada a un sujeto.

También se describe un kit que comprende unos componentes del kit primero y segundo, en el que: (i) el primer componente del kit comprende un adyuvante que contiene aluminio y un compuesto de Fórmula (I); y (ii) el segundo componente del kit comprende un antígeno. Idealmente, el segundo componente no incluye un adyuvante que contiene aluminio y/o un compuesto de Fórmula (I). El segundo componente puede estar liofilizado. Los componentes primero y segundo pueden combinarse para proporcionar una composición farmacéutica adecuada para ser administrada a un sujeto.

También se describe un kit que comprende unos componentes del kit primero y segundo, en el que: (i) el primer componente del kit comprende un antígeno y un compuesto de Fórmula (I); y (ii) el segundo componente del kit comprende un adyuvante que contiene aluminio. Idealmente, el segundo componente no incluye un antígeno y/o un compuesto de Fórmula (I). Los componentes primero y segundo pueden combinarse para proporcionar una composición farmacéutica adecuada para ser administrada a un sujeto.

Estos kits pueden comprender dos viales. Pueden comprender una jeringa precargada y un vial, mezclándose el contenido de la jeringa con el contenido del vial antes de la inyección. Un sistema de jeringa/vial resulta útil cuando el contenido del vial está liofilizado. Sin embargo, los componentes del kit primero y segundo estarán normalmente en forma líquida acuosa.

65 **Métodos de tratamiento, prevención y administración de las vacunas**

Las composiciones inmunógenas como se describen en el presente documento pueden utilizarse junto con vacunas para mejorar la inmunogenicidad de la vacuna o cuando la composición inmunógena comprende uno o más antígenos, la composición inmunógena puede utilizarse como una vacuna. Por lo tanto, las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento pueden utilizarse en un método para aumentar o potenciar una respuesta inmunitaria en un mamífero, que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de una composición inmunógena como se describe en el presente documento. La respuesta inmunitaria es preferentemente protectora y preferentemente implica anticuerpos y/o inmunidad celular. El método puede provocar una respuesta de refuerzo.

En determinadas formas de realización, las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento pueden utilizarse como medicamento, por ejemplo, para aumentar o potenciar una respuesta inmunitaria en un mamífero.

En determinadas formas de realización, las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento pueden utilizarse en la fabricación de un medicamento para provocar una respuesta inmunitaria en un mamífero.

La invención también proporciona un dispositivo de administración precargado con una composición inmunógena descrita en el presente documento. La invención también proporciona un recipiente estéril (por ejemplo, un vial) que contiene una composición inmunógena de la invención, por ejemplo, que contiene una dosis unitaria. La invención también proporciona un recipiente herméticamente cerrado que contiene una composición farmacéutica de la invención. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, un vial.

Al provocar una respuesta inmunitaria en el mamífero mediante estos usos y métodos, puede reducirse o incluso impedirse la infección del mamífero por los patógenos que comprenden el antígeno incluido en la composición inmunógena o administrado junto con la composición inmunógena. El mamífero es preferentemente un ser humano, pero puede ser, por ejemplo, una vaca, un cerdo, un pollo, un gato o un perro, ya que los patógenos incluidos en el presente documento pueden resultar problemáticos en una amplia variedad de especies. Cuando la vacuna es de uso profiláctico, el ser humano es preferentemente un niño (por ejemplo, un niño pequeño o un bebé) o un adolescente; cuando la vacuna es de uso terapéutico, el ser humano es preferentemente un adolescente o un adulto. Una vacuna destinada a los niños también puede administrarse a adultos, por ejemplo, para evaluar su seguridad, dosificación, inmunogenicidad, etc.

Un modo de comprobar la eficacia del tratamiento terapéutico implica el seguimiento de la infección por el patógeno tras la administración de las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento. Un modo de comprobar la eficacia del tratamiento profiláctico implica hacer un seguimiento de las respuestas inmunitarias, a por vía sistémica (tal como hacer un seguimiento del nivel de producción de IgG1 e IgG2a) y/o por vía mucosa (tal como el seguimiento del nivel de producción de IgA), contra los antígenos incluidos en, o administrados junto con, las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento tras la administración de la composición inmunógena (y el antígeno si se administra por separado). Por lo general, las respuestas de anticuerpos séricos específicos de antígeno se determinan después de la inmunización, pero antes de la provocación, mientras que las respuestas de anticuerpos de las mucosas específicas de antígeno se determinan después de la inmunización y después de la provocación.

Otra forma de evaluar la inmunogenicidad de las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento cuando el antígeno es una proteína es expresar las proteínas de manera recombinante para cribar secreciones mucosas o sueros de pacientes mediante inmunoelectrotransferencia y/o micromatrices. Una reacción positiva entre la proteína y la muestra del paciente indica que el paciente ha puesto en marcha una respuesta inmunitaria contra la proteína en cuestión. Este método también puede utilizarse para identificar los antígenos inmunodominantes y/o los epítopos dentro de los antígenos proteicos.

La eficacia de las composiciones inmunógenas también puede determinarse *in vivo* mediante la provocación en modelos animales apropiados del agente patógeno de la infección de interés.

Las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento generalmente pueden administrarse directamente a un sujeto. La administración directa puede lograrse mediante inyección parenteral (por ejemplo, por vía subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular o al espacio intersticial de un tejido) o por vía mucosa, tal como mediante administración rectal, oral (por ejemplo, comprimido, aerosol), vaginal, tópica, transdérmica o transcutánea, intranasal, ocular, ótica, pulmonar u otra administración por vía mucosa.

Las composiciones inmunógenas pueden utilizarse para provocar una inmunidad sistémica y/o de las mucosas, preferentemente para provocar una inmunidad sistémica y/o de las mucosas potenciada.

Preferentemente, la inmunidad sistémica y/o de las mucosas potenciada se refleja en un aumento de la respuesta inmunitaria de TH1 y/o TH2. Preferentemente, la respuesta inmunitaria potenciada incluye un aumento de la producción de IgG1 y/o IgG2a y/o IgA.

5 La dosificación puede ser un régimen monodosis o un régimen multidosis. Pueden utilizarse dosis múltiples en un programa de inmunización primaria y/o en un programa de inmunización de refuerzo. En un régimen multidosis las diversas dosis pueden administrarse por la misma vía o por vías diferentes, por ejemplo, una sensibilización parenteral y un refuerzo de las mucosas, una sensibilización de las mucosas y un refuerzo parenteral, etc. Por lo general se administrarán dosis múltiples con al menos 1 semana de diferencia (por ejemplo, 10 aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 16 semanas, etc.).

15 Las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento que incluyen uno o más antígenos o que se utilizan junto con uno o más antígenos pueden utilizarse para tratar tanto a niños como a adultos. Por lo tanto, un paciente humano puede tener menos de 1 año de edad, tener de 1 a 5 años de edad, de 5 a 15 años de edad, de 15 a 55 años de edad o al menos 55 años de edad. Los pacientes preferentes para recibir tales composiciones inmunógenas son las personas de edad avanzada (por ejemplo, > 50 años de edad, > 60 años de edad y preferentemente > 65 años de edad), los de corta edad (por ejemplo, < 5 años de edad), los pacientes hospitalizados, los trabajadores de la salud, el personal militar y de las fuerzas armadas, las mujeres embarazadas, los enfermos crónicos o los pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, las composiciones inmunógenas no son adecuadas únicamente para estos grupos y pueden utilizarse de manera más general en una población.

25 Las composiciones inmunógenas descritas en el presente documento que incluyen uno o más antígenos o que se utilizan junto con uno o más antígenos pueden administrarse a los pacientes básicamente al mismo tiempo (por ejemplo, durante la misma consulta o visita médica a un profesional de la salud o centro de vacunación) que otras vacunas, por ejemplo, básicamente al mismo tiempo que una vacuna contra el sarampión, una vacuna contra la parotiditis, una vacuna contra la rubéola, una vacuna MMR, una vacuna contra la varicela, una vacuna MMRV, una vacuna contra la difteria, una vacuna antitetánica, una vacuna antipertussis, una vacuna DTP, una vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo b, una vacuna antipoliomielítica inactivada, una vacuna contra el virus de la hepatitis B, una vacuna antimeningocócica conjugada (tal como una vacuna tetravalente ACW135Y), una vacuna contra el virus respiratorio sincicial, etc.

35 **Compuestos de Fórmula (I) formulados con adyuvantes que contienen aluminio**

Al menos un compuesto de Fórmula (I) proporcionado en el presente documento, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, puede combinarse con un adyuvante que contiene aluminio y una cantidad eficaz de uno o más antígenos, lo que da como resultado una composición inmunógena. En tales composiciones inmunógenas el compuesto de Fórmula (I) está unido al adyuvante que contiene aluminio. En tales composiciones 40 inmunógenas el antígeno es cualquier antígeno proporcionado en el presente documento. En tales composiciones inmunógenas, el antígeno y el compuesto de Fórmula (I), un agonista de TLR7, se administran conjuntamente en un sitio deseado.

45 En tal composición inmunógena, la unión de un compuesto de Fórmula (I) a un adyuvante que contiene aluminio no interfiere con la unión del antígeno al adyuvante que contiene aluminio. A modo de ejemplo solamente, la Figura 2 demuestra que la adsorción de los antígenos de *Neisseria meningitidis* al hidróxido de aluminio no se ve influida por la unión de un compuesto de Fórmula (I) al adyuvante de hidróxido de aluminio.

50 Tales composiciones inmunógenas pueden ser útiles como vacunas. En determinadas formas de realización, tales vacunas son profilácticas (es decir, para prevenir la infección), o como alternativa, tales vacunas son terapéuticas (es decir, para tratar la infección).

55 El compuesto o los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento, o una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable, son agonistas de TLR7 y son inmunopotenciadores que confieren un efecto inmunoestimulador tras su administración cuando se comparan con las formulaciones inmunógenas que no contienen el compuesto o los compuestos de Fórmula (I). En determinadas formas de realización, los compuestos de Fórmula (I) confieren un efecto inmunoestimulador tras su administración cuando están incluidos en una composición inmunógena que tiene uno o más inmunorreguladores, mientras que en otras formas de realización, los compuestos de Fórmula (I) confieren un efecto inmunoestimulador tras su administración 60 cuando están incluidos en una composición inmunógena sin presencia de otros inmunorreguladores.

En determinadas formas de realización, tales composiciones inmunógenas potencian la respuesta inmunitaria a través de la retención del compuesto de Fórmula (I) en el lugar de la inyección.

65 En lugar de unir un agonista de TLR a alumbre, una estrategia alternativa para aumentar el tiempo de residencia de los agonistas de TLR en el lugar de la inyección es modificar el carácter hidrófilo, el carácter hidrófobo y/o las propiedades de solubilidad del agonista de TLR. Los compuestos no polares (hidrófobos o insolubles) pueden

tener un tiempo de permanencia aumentado en el lugar de la inyección cuando se administran por vía intramuscular, disminuyendo así los niveles de exposición sistémica en comparación con los compuestos polares (hidrófilos o solubles) con una potencia similar que muestran un aclaramiento más rápido del lugar de la inyección y una mayor exposición sistémica. De forma similar, los compuestos no polares de Fórmula (I) pueden presentar estas propiedades útiles.

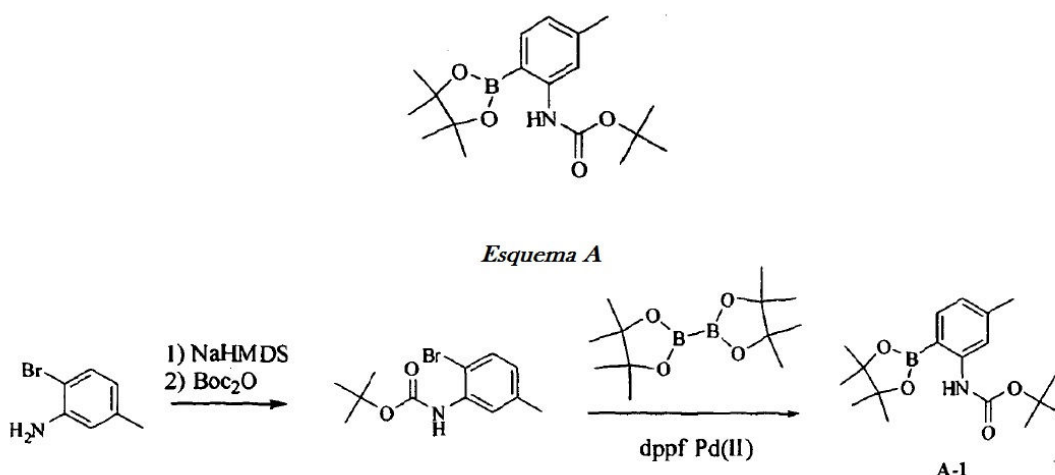
En determinadas formas de realización, tales composiciones inmunógenas incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como, pero no limitado a, proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos, sacarosa, trehalosa, lactosa, agregados lipídicos (tales como gotitas de aceite o liposomas) y partículas virales inactivas. Las composiciones inmunógenas también contienen por lo general diluyentes, tales como agua, solución salina y glicerol, y contienen opcionalmente otros excipientes, tales como humectantes o emulsionantes, y sustancias amortiguadoras del pH. En determinadas formas de realización, tales composiciones inmunógenas incluyen uno o más los adyuvantes adicionales proporcionados en el presente documento.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar, los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento y la preparación de tales compuestos.

Síntesis de compuestos de partida

Preparación de 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (A-1)



Etapas 1: 2-bromo-5-metilfenilcarbamato de terc-butilo

A una solución de 2-bromo-5-metilfenilamina (1,0 eq.) en tetrahidrofurano (0,2 M) a 0°C en atmósfera de N₂ se añadió, gota a gota, NaHMDS 1M (2,5 eq.). Se agitó la reacción durante 15 minutos a 0°C, y se añadió una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo en tetrahidrofurano. Se calentó la reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. Se evaporó el disolvente y se inactivó el residuo resultante con solución acuosa de HCl 0,1 N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando acetato de etilo en hexano al 0%-5%, proporcionando 2-bromo-5-metilfenilcarbamato de *tert*-butilo en forma de aceite amarillo claro.

Etapas 2: 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo

Se mezclaron 2-bromo-5-metilfenilcarbamato de *tert*-butilo (de la etapa anterior) (1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 eq.), dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio (II) (5%) y acetato sódico (4,5 eq.) en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N₂. Se calentó la reacción a 100°C y se agitó durante toda la noche. Se enfrió la suspensión resultante a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de celite y se concentró a vacío el filtrado. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en

un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando éter en hexano al 0-8%, proporcionando 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (**A-1**).

Preparación de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[*ff*]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (**B-4**)

5

10

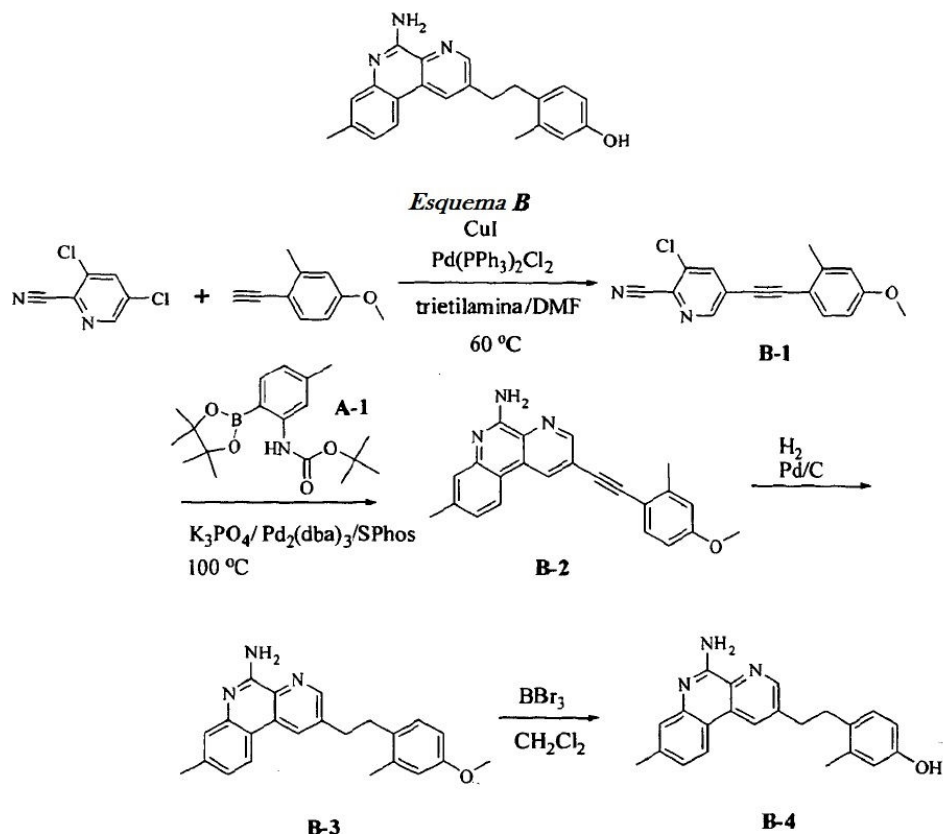
15

20

25

30

35



40 **Etapa B-1: 3-cloro-5-((4-metoxi-2-metilfenil)etnil)picolinonitrilo (**B-1**)**

A un matraz de fondo redondo tapado con septos se añadió 1-etnil-4-metoxi-2-metilbenceno (1,1 eq.), 3,5-dicloropicolinonitrilo (1 eq.), trietilamina (5 eq.) y DMF anhidro (0,2 M). Se desgasificó la mezcla (vacío) y se purgó con nitrógeno tres veces. Se añadieron CuI (0,05 eq.) y bis(trifenilfosfina)dicloro-paladio (II) (0,05 eq.) y se sustituyó el septo con un condensador de reflujo y se calentó el matraz a 60°C durante toda la noche en atmósfera de nitrógeno. Una vez finalizada la reacción, según se supervisa mediante TLC, se cargó el contenido del matraz en una columna de gel de sílice grande tratada previamente con hexanos. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos:EtOAc (1:4%)) proporcionó el producto en-3-cloro-5-((4-metoxi-2-metilfenil)etnil)picolinonitrilo (**B-1**).

50 **Etapa B-2: 2-((4-metoxi-2-metilfenil)etnil)-8-metilbenzo[*ff*][1,7]naftiridin-5-amina (**B-2**)**

A un matraz de fondo redondo con un condensador de reflujo se añadieron 3-cloro-5-((4-metoxi-2-metilfenil)etnil)picolinonitrilo (**B-1**) (1 eq.), 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (**A-1**) (1,25 eq.), K₃PO₄ (2 eq.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,05 eq.) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (Sphos) (0,1 eq.). Se añadieron n-butanol y agua (5:2, 0,2 M) y se desgasificó el contenido (vacío seguido de purga con nitrógeno) tres veces. Se agitó enérgicamente la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante toda la noche en un baño de aceite. Se enfrió el contenido y se recogió en 200 ml de agua, seguido de extracción con cloruro de metileno. Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en CH₂Cl₂ al 0%-50%) proporcionó el producto 2-((4-metoxi-2-metilfenil)etnil)-8-metilbenzo[*ff*][1,7]naftiridin-5-amina (**B-2**).

Etapa B-3: 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[*ff*][1,7]naftiridin-5-amina (B-3**)**

Se preparó 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[*ff*][1,7]naftiridin-5-amina a partir de 2-((4-metoxi-2-metilfenil)etnil)-8-metilbenzo[*ff*][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior). A un matraz de fondo redondo se añadió 2-((4-metoxi-2-metilfenil)etnil)-8-metilbenzo[*ff*][1,7]naftiridin-5-amina (1 eq.) con una barra de agitación. Se añadieron

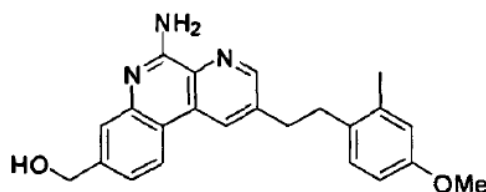
65

etanol y cloruro de metileno (1:2, 0,2 M), seguido de paladio en carbono (polvo activado, húmedo, 10% sobre carbono, 0,1 eq.). Se desgasificó el contenido (vacío) seguido de purga con hidrógeno (tres veces). Se agitó enérgicamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda la noche, en atmósfera de globo de hidrógeno. Después se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de celite y se lavó posteriormente el lecho de celite con cloruro de metileno y EtOAc hasta que el filtrado dejó de presentar absorción de UV. Se concentraron los lavados orgánicos combinados. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en CH₂Cl₂ al 0%-50%) proporcionó el producto 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,53 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 5,93 (bs, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,05 - 3,00 (dd, 2H), 2,93 - 2,88 (dd, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). LRMS [M+H] = 358,2.

Etapa B-4: 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (B-4)

A una solución agitada de 2-(4-metoxi-2-metilfenetil)-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa anterior) en cloruro de metileno (0,2 M) en un baño de agua helada se añadió, gota a gota, una solución 1 N de BBr₃ (2 eq.) en CH₂Cl₂. A los 30 minutos se interrumpió la reacción con metanol y se concentró a vacío para obtener un residuo bruto. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando metanol en diclorometano al 0%-20%, proporcionando 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (B-4) en forma de sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 8,99 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,99 (bs, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 3,02 - 2,96 (dd, 2H), 2,86 - 2,81 (dd, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). LRMS [M+H] = 344,2.

Preparación de (5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol (2-1: véase el esquema 2)



Etapa 1: 5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-2-clorofenilcarbamato de terc-butilo

A una solución de 5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-2-cloroanilina (disponible en el mercado) (1,0 equiv.) en THF (0,2 M) a 0°C en atmósfera de N₂ se añade, gota a gota, NaHMDS 1M (2,5 equiv.). Se agita la reacción durante 15 minutos a 0°C y se añade una solución de dicarbonato de di-terc-butilo en THF. Se calienta la reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. Se evapora el disolvente y se inactiva el residuo resultante con una solución acuosa de HCl 0,1 N. La suspensión acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ anhidro y se concentran a vacío. Se purifica el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando EtOAc/hexanos al 0%-30%, proporcionando 5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-2-clorofenilcarbamato de terc-butilo en forma de aceite incoloro.

Etapa 2: 5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo

Se mezclan 5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-2-clorofenilcarbamato de terc-butilo (de la etapa 1) (1,0 equiv.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,0 equiv.), Pd₂dba₃ (2,5%), XPhos (10%) y KOAc (3 equiv.) en dioxano (0,2 M) en atmósfera de N₂. Se calienta la reacción a 110 °C y se agita durante toda la noche. Se enfría la suspensión resultante a temperatura ambiente, se diluye con éter, se filtra a través de celite y se concentra a vacío el filtrado. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ anhidro y se concentran a vacío. Se purifica el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando EtOAc/hexanos al 0%-20%, proporcionando 5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo en forma de espuma blanca.

Etapa 3: 3-cloro-5-((4-metoxi-2-metilfenil)etil)picolinonitrilo

A un matraz de fondo redondo tapado con septos se añadió 1-etil-4-metoxi-2-metilbenceno (disponible en el mercado, 1,1 equiv.), 3,5-dicloropicolinonitrilo (disponible en el mercado, 1 equiv.), trietilamina (5 equiv.) y DMF anhidro (0,2 M). Se sometió a vacío y se purgó con nitrógeno tres veces. Se añadieron CuI (0,05 equiv.) y bis(trifenilfosfina)dicloropaladio (II) (0,05 equiv.). Se reemplazó el septo con un condensador de reflujo y se calentó el matraz a 60°C durante toda la noche en atmósfera de nitrógeno. Una vez finalizada la reacción, según se supervisa mediante TLC, se cargó el contenido del matraz en una columna de gel de sílice tratada previamente con hexanos. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos:EtOAc (1:4%)) proporcionó 3-cloro-5-((4-metoxi-2-metilfenil)etil)picolinonitrilo.

Etapa 4: 8-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-2-((4-metoxi-2-metilfenil)etnil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina

5 A un matraz de fondo redondo con un condensador de reflujo se añadieron 3-cloro-5-((4-metoxi-2-metilfenil)etnil)picolinonitrilo (de la etapa 3) (1 equiv.), 5-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de *tert*-butilo (de la etapa 2) (1.25 equiv.), K₃PO₄ (2 equiv.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,05 equiv.) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,1 equiv.). Se añadieron *n*-butanol y agua (5:2, 0,2 M) y se desgasificó el contenido (vacío seguido de purga con nitrógeno) tres veces. Se agitó enérgicamente la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante toda la noche en un baño de aceite. Se enfrió el contenido y se recogió en agua, seguido de extracción con cloruro de metileno. Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en CH₂Cl₂ al 0%-50%) proporcionó 8-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-((4-metoxi-2-metilfenil)etnil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de sólido.

15 *Etapa 5: 8-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina*

20 A un matraz de fondo redondo se añadió 8-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-((4-metoxi-2-metilfenil)etnil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa 4) (1 equiv.) con una barra de agitación. Se añadieron etanol y cloruro de metileno (1:2, 0,2 M), seguido de paladio en carbono (polvo activado, húmedo, 10% sobre carbono, 0,1 equiv.). Se sometió el contenido a vacío seguido de purga con hidrógeno tres veces. Se agitó enérgicamente la mezcla de reacción en atmósfera de globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante toda la noche. Después se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de celite y posteriormente se lavó el lecho de celite con cloruro de metileno y EtOAc hasta que el filtrado deja de presentar absorción de UV. Se concentraron los lavados orgánicos combinados. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc en CH₂Cl₂ al 0%-50%) proporcionó 8-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina en forma de sólido amarillo.

Etapa 6: 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol (2-1)

30 Se agitan 8-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-5-amina (de la etapa 5) (1,0 equiv.) y TBAF (1,1 equiv.) en THF, a temperatura ambiente durante toda la noche. Se interrumpe la reacción con NaHCO₃ saturado. Se separan las dos fases y se extrae la capa acuosa dos veces con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ anhidro y se concentran a vacío. Se purifica el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando MeOH/DCM al 0%-5%, proporcionando 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol (**2-1**) en forma de sólido blanco. ¹H RMN (acetona-d₆): δ 8,79 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,57 (br s, 2H), 4,47 (d, 2H), 4,32 (t, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,17 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,30 (s, 3H). LRMS [M+H] = 374,2.

40 **Síntesis de compuestos ejemplares**

Ejemplo 1 (Tabla 1: Compuesto 6): Síntesis de ácido 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)-etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)-1,1-difluoropropilfosfónico (6)

45

50

55

60

65

5

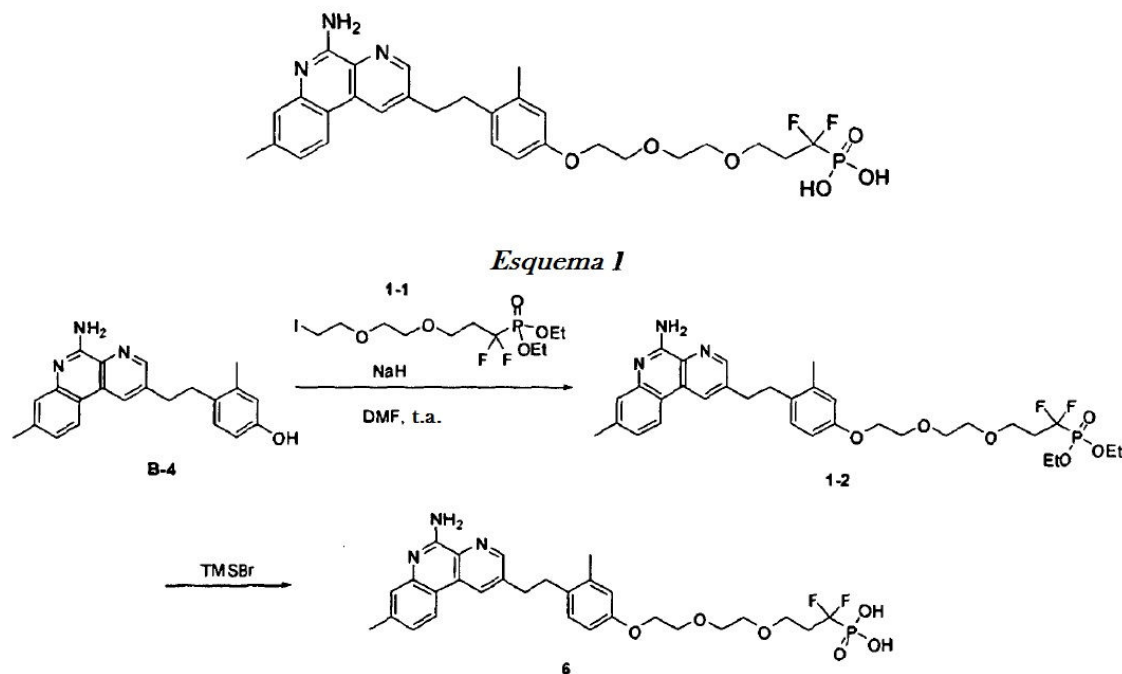
10

15

20

25

30



35

Etapas 1: 1,1-difluoro-3-(2-(2-yodoetoxi)etoxi)propilfosfonato de dietilo (1-1)

40

45

50

A una solución de difluorometilfosfonato de dietilo (1,0 equiv.) en THF (0,8 M) a -78°C , se añadió lentamente una solución de LDA (2 M, 1,1 equiv.) en heptano/THF/etilbenzeno y se agitó enérgicamente la mezcla durante 30 minutos. En un matraz de reacción separado, se enfrió a -78°C una solución de 1,2-bis(2-yodoetoxi)etano (1,0 equiv.) en THF (0,8 M). A esta solución se transfirió, mediante una cánula, la solución de alquil-litio recién preparada y se dejó la mezcla de reacción en agitación durante 1 hora a -78°C . En este momento, se retiró el baño de enfriamiento y se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. A continuación se inactivó la mezcla de reacción con una solución acuosa de HCl 1M. Se transfirió la mezcla resultante a un embudo de separación y se lavó tres veces con CH_2Cl_2 . Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminaron a vacío los volátiles. Se purificó el residuo resultante mediante un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando CH_2Cl_2 , para proporcionar 1,1-difluoro-3-(2-(2-yodoetoxi)etoxi)propilfosfonato de dietilo (**1-1**) en forma de aceite amarillo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 4,23-4,31 (m, 4H), 3,75-3,80 (m, 4H), 3,60-3,67 (m, 4H), 3,26 (t, 2H), 2,33-2,50 (m, 2H), 1,38 (t, 6H).

55

Etapas 2: Síntesis de 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)-1,1-difluoroetilfosfonato de dietilo (1-2)

60

A una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (**B-4**) (1,0 equiv.) en dimetilformamida (0,10 M) a 22°C , se añadió una dispersión de hidruro sódico en aceite mineral al 60% (1,5 equiv.) y se dejó la mezcla resultante en agitación durante 30 minutos. En este momento, se añadió a esta mezcla 1,1-difluoro-3-(2-(2-yodoetoxi)etoxi)propilfosfonato de dietilo (1,2 equiv.). Se dejó la mezcla de reacción en agitación durante 18 horas, después de lo cual se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las capas bifásicas y se lavó la capa orgánica dos veces con agua. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminaron a vacío los volátiles. Se purificó el residuo resultante mediante un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando gradiente del 0%-50% de acetato de etilo en hexanos, proporcionando 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)-1,1-difluoroetilfosfonato de dietilo (**1-2**) en forma de sólido.

65

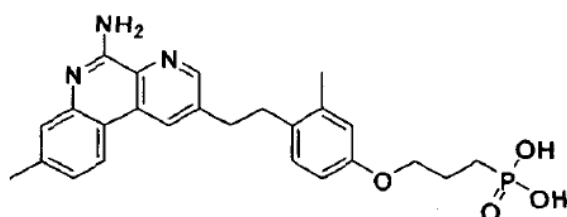
Etapas 3: Síntesis de ácido 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)-1,1-difluoroetilfosfónico (6)

70

A una solución de 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)-1,1-difluoroetilfosfonato de dietilo (**1-2**) (1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,10 M) a 0°C , se añadió lentamente bromuro de

trimetilsililo (10 equiv.). Después de 1 hora se retiró el baño de hielo y se dejó la mezcla de reacción en agitación a 22°C durante 18 horas. En este momento, se eliminaron a vacío los volátiles y se purificó el residuo resultante mediante HPLC en fase inversa utilizando un gradiente del 20%-90% de NH₄OAc 0,5 mM (en MeCN) a NH₄OAc 10 mM (en agua), proporcionando ácido 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi-1,1-difluoropropilfosfónico (6) en forma de sólido. ¹H RMN (dimetilsulfóxido-d₆): δ 8,83 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,09 (br, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,54-3,59 (m, 2H), 3,48-3,50 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06-2,21 (m, 2H). LRMS [M+H] = 590,2.

Ejemplo 2 (Tabla 1: Compuesto 1): Síntesis de ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfónico (1)



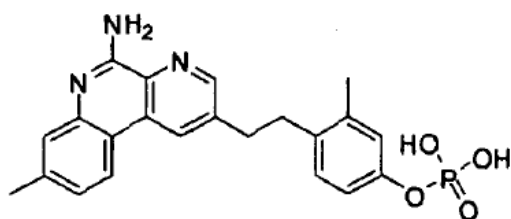
Etapas 1: 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfonato de dietilo

Se preparó 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 2, pero utilizando como reactivo 3-bromopropilfosfonato de dietilo disponible en el mercado.

Etapas 2: ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfónico

Se preparó ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfónico (1) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 3, pero utilizando el 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfonato de dietilo de la etapa anterior. Se añadió TFA a la muestra de ¹H RMN para solubilizar el compuesto para el análisis. La ¹H RMN (dimetilsulfóxido-d₆) obtenida para el ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)propilfosfónico (1) fue: δ 9,72 (br, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,96 (br, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,74 (s, 1H), 6,66 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 3,95 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,14 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 2,97 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 2,50 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 2H). LRMS [M+H] = 466,2.

Ejemplo 3 (Tabla 1: Compuesto 2): Síntesis de dihidrogenofosfato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenilo (2)



Etapas 1: dibencilfosfato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenilo

Se preparó dibencilfosfato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 2, pero utilizando como reactivo fosforoclorhidrato de dibencilo disponible en el mercado.

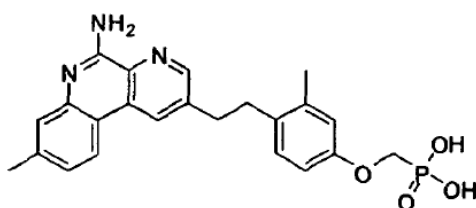
Etapas 2: dihidrogenofosfato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenilo

Se dejó en agitación dibencilfosfato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenilo (1,0 equiv.) y Pd/C al 10% (20% equiv. en peso) en MeOH (0,66 M), durante 18 horas en atmósfera de globo de H₂. En este momento, se hizo pasar la mezcla de reacción a través de un lecho de celite, lavando con una mezcla 2:1 de

CHCl₃:MeOH. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminaron a vacío los volátiles. Se purificó el residuo resultante mediante HPLC en fase inversa utilizando un gradiente del 20%-90% de NH₄OAc 0,5 mM (en MeCN) a NH₄OAc 10 mM (en agua), proporcionando dihidrogenofosfato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenilo (**2**) en forma de sólido. Se añadió TFA a la muestra de ¹H RMN para solubilizar el compuesto para el análisis. ¹H RMN (dimetilsulfóxido-d₆): δ 9,69 (br, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,10 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 3,15 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,00 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,50 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). LRMS [M+H] = 424,1.

10 Ejemplo 4 (Tabla 1: Compuesto 3): Síntesis de ácido (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metilfosfónico (**3**)

15



20

25 *Etapas 1: (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metilfosfonato de dietilo*

25

Se preparó (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 2, pero utilizando como reactivo 4-metilbencenosulfonato de (dietoxifosforil)metilo disponible en el mercado.

30 *Etapas 2: ácido (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metilfosfónico*

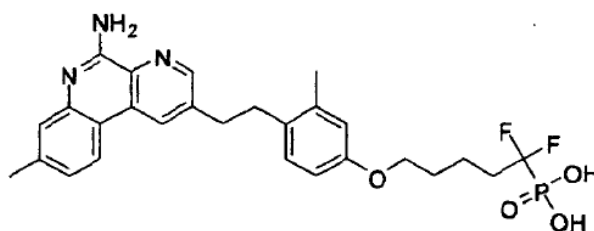
30

Se preparó ácido (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metilfosfónico (**3**) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 3, pero utilizando el (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metilfosfonato de dietilo de la etapa anterior. La ¹H RMN (dimetilsulfóxido-d₆) obtenida para el ácido (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metilfosfónico (**3**) fue: δ 8,86 (br, 1H), 8,67 (br, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 7,37 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,73 (s, 1H), 6,69 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,60 (s, 1H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 2,94 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 2,45 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). LRMS [M+H] = 438,2.

35

40 Ejemplo 5 (Tabla 1: Compuesto 4): Síntesis de ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluoropentilfosfónico (**4**)

45



50

55 *Etapas 1: 5-bromo-1,1-difluoropentilfosfonato de dietilo*

55

Se preparó 5-bromo-1,1-difluoropentilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 1, pero utilizando como reactivo 1,4-dibromobutano disponible en el mercado.

60 *Etapas 2: 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluoropentilfosfonato de dietilo*

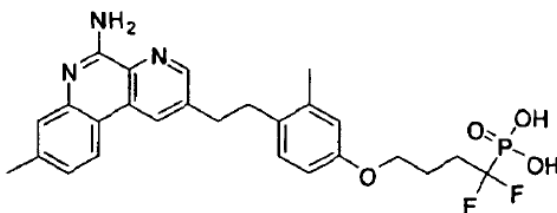
60

Se preparó 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluoropentilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 2, pero utilizando como reactivo el 5-bromo-1,1-difluoropentilfosfonato de dietilo de la etapa anterior.

65 *Etapas 3: ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluoropentilfosfónico (**4**)*

Se preparó ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluoropentilfosfónico (**4**) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 3, pero utilizando el 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluoropentilfosfonato de dietilo de la etapa 2. Se añadió TFA a la muestra de ^1H RMN para solubilizar el compuesto para el análisis. La ^1H RMN (dimetilsulfóxido- d_6) obtenida para el ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluoropentilfosfónico (**4**) fue: δ 9,70 (br, 1H), 9,33 (br, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,74 (s, 1H), 6,68 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 3,91 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,14 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 2,97 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 2,50 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13-1,94 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 2H). LRMS [M+H] = 530,2.

Ejemplo 6 (Tabla 1: Compuesto 5): Síntesis de ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorobutilfosfónico (5)



Etapa 1: 4-bromo-1,1-difluorobutilfosfonato de dietilo

Se preparó 4-bromo-1,1-difluorobutilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 1, pero utilizando como reactivo 1,3-dibromopropano disponible en el mercado.

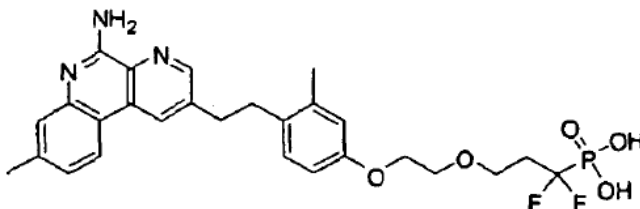
Etapa 2: 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorobutilfosfonato de dietilo

Se preparó 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorobutilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 2, pero utilizando como reactivo el 4-bromo-1,1-difluorobutilfosfonato de dietilo de la etapa anterior.

Etapa 3: ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorobutilfosfónico (5)

Se preparó ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorobutilfosfónico (**5**) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 3, pero utilizando el 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorobutilfosfonato de dietilo de la etapa 2. Se añadió TFA a la muestra de ^1H RMN para solubilizar el compuesto para el análisis. La ^1H RMN (dimetilsulfóxido- d_6) obtenida para el ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorobutilfosfónico (**5**) fue: δ 9,71 (br, 1H), 9,33 (br, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,76 (s, 1H), 6,70 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 3,97 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,15 (t, 2H, J = 8,5 Hz), 2,98 (t, 2H, J = 8,5 Hz), 2,50 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21-2,06 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 2H). LRMS [M+H] = 516,2.

Ejemplo 7 (Tabla 1: Compuesto 7): Síntesis de ácido 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)-1,1-difluoropropilfosfónico (7)



Etapa 1: 3-(2-bromoetoxi)-1,1-difluoropropilfosfonato de dietilo

Se cargó un matraz de fondo redondo secado en horno con THF seco (1,07 M) y diisopropilamina (2,0 equiv.). Se enfrió el matraz en un baño de hielo seco-acetona y se trató con solución de *n*-butil-litio (1,6 equiv.) en ciclohexano (1,52 M), gota a gota, mediante una jeringa. Una vez finalizada la adición, se transfirió el matraz a un baño de agua helada y se agitó durante 30 minutos. A continuación se volvió a enfriar el matraz hasta el baño de

hielo seco-acetona y se trató con una solución de difluorometilfosfonato de dietilo (1,0 equiv.) en HMPA (1:1 v/v) mediante una jeringa. Se dejó continuar la agitación durante una hora. A la mezcla de reacción anterior, se añadió rápidamente, mediante una jeringa, una solución enfriada de 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (3,0 equiv.) en THF (3 M), y se dejó en agitación la reacción durante otras 3 horas antes de la interrupción con HCl 1 N. Se calentó el matraz a temperatura ambiente y se ajustó el pH a < 4 con HCl 1N. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3x). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante Combiflash utilizando EtOAc en hexanos al 0%-75%, seguido de RP-HPLC (TFA al 0,035% en ACN:TFA al 0,05% en H₂O, columna C18), proporcionando 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)-1,1-difluoropropilfosfonato de dietilo en forma de aceite amarillo pálido.

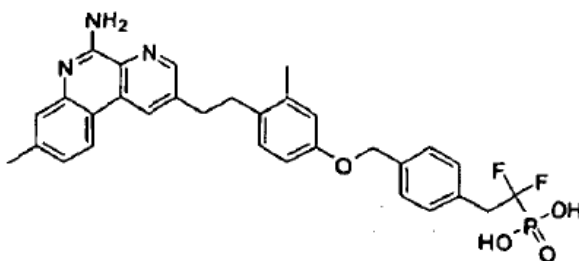
Etapa 2: 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)-1,1-difluoropropilfosfonato de dietilo

Se preparó 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)-1,1-difluoropropilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 2, pero utilizando como reactivo el 3-(2-bromoetoxi)-1,1-difluoropropilfosfonato de dietilo de la etapa anterior.

Etapa 3: ácido 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)-1,1-difluoropropilfosfónico

Se preparó ácido 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)-1,1-difluoropropilfosfónico (**7**) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 3, pero utilizando el 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)-1,1-difluoropropilfosfonato de dietilo de la etapa 2 anterior. La ¹H RMN (dimetilsulfóxido-d₆) obtenida para el ácido 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)-1,1-difluoropropilfosfónico (**7**) fue: δ 8,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,16 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,75 (s, 1H), 6,66 (d, 1H, 8,3 J = Hz), 4,00 (t, 2H, J = 4,4 Hz), 3,67 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,08 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,94 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,44 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,22-2,09 (m, 2H). LRMS [M+H] = 546,2.

Ejemplo 8 (Tabla 1: Compuesto 8): Síntesis de ácido 2-(4-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenil)-1,1-difluoroetilfosfónico (8)



Etapa 1: 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1-difluoroetilfosfonato de dietilo

Se preparó 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1-difluoroetilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 1, pero utilizando como reactivo 1,4-bis(bromometil)benceno disponible en el mercado.

Etapa 2: 2-(4-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenil)-1,1-difluoroetilfosfonato de dietilo

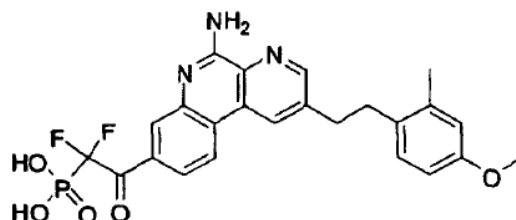
Se preparó 2-(4-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenil)-1,1-difluoroetilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 2, pero utilizando como reactivo el 2-(4-(bromometil)fenil)-1,1-difluoroetilfosfonato de dietilo de la etapa anterior.

Etapa 3: ácido 2-(4-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenil)-1,1-difluoroetilfosfónico

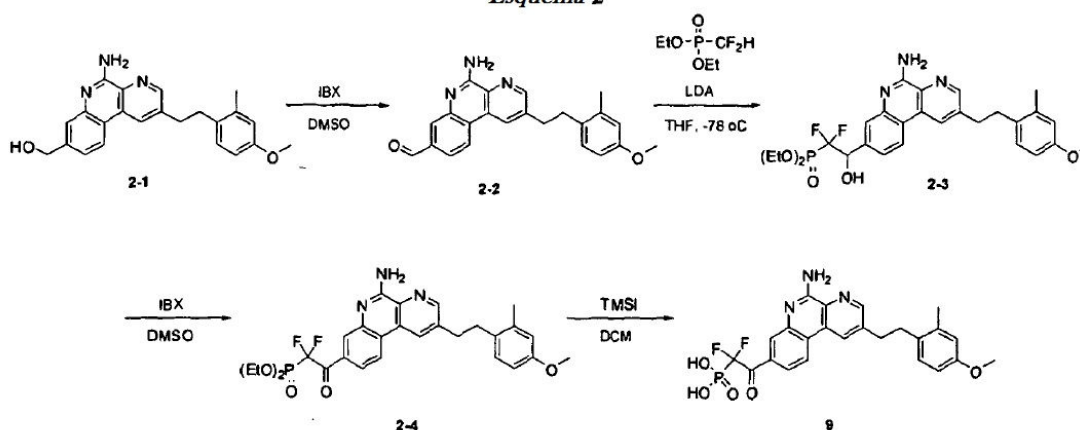
Se preparó ácido 2-(4-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenil)-1,1-difluoroetilfosfónico (**8**) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 3, pero utilizando el 2-(4-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenil)-1,1-difluoroetilfosfonato de dietilo de la etapa 3 anterior. Se añadió TFA a la muestra de ¹H RMN para solubilizar el compuesto para el análisis. La ¹H RMN (dimetilsulfóxido-d₆) obtenida para el 2-(4-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenil)-1,1-difluoroetilfosfónico (**8**) fue: δ 9,71 (br, 1H), 9,35 (br, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,54

(d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,24 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 5,04 (s, 2H), 3,84-3,73 (m, 2H), 3,15 (t, 2H, J = 8,5 Hz), 2,99 (t, 2H, J = 8,5 Hz), 2,50 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). LRMS [M+H] = 578,2.

5 Ejemplo 9 (Tabla 1: Compuesto 9): Síntesis de ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-oxoetilfosfónico (9)



Esquema 2



40 *Etapas 1: 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridina-8-carbaldehído (2-2)*

45 A una solución de (5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)metanol (**2-1**), 1,0 equivalentes, en DMSO (0,15 M) a temperatura ambiente, se añadió IBX (1,5 equiv.). Se agitó la reacción durante 2,5 horas y a continuación se diluyó con agua. Se extrajo la capa acuosa con MeOH/DCM al 2% (4x). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando un gradiente del 0%-5% de MeOH/DCM, proporcionando 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehído (**2-2**) en forma de sólido.

50 *Etapas 2: 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-hidroxi-etilfosfonato de dietilo (2-3)*

55 A una solución de difluorometilfosfonato de dietilo (3,0 equiv.) en THF (0,3 M) a -78°C en atmósfera de nitrógeno se añadió, gota a gota, LDA 2 M (3,0 equiv., de calidad comercial). Se agitó la reacción a -78°C durante 25 minutos y se añadió lentamente una solución de 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carbaldehído (**2-2**) (1,0 equiv.) en THF (0,1 M). Se agitó la reacción a -78°C durante 1 hora, a 0°C durante 1 hora y a continuación se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se interrumpió la reacción con solución de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando un gradiente del 0%-5% de MeOH/DCM, proporcionando 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-hidroxi-etilfosfonato de dietilo (**2-3**) en forma de sólido.

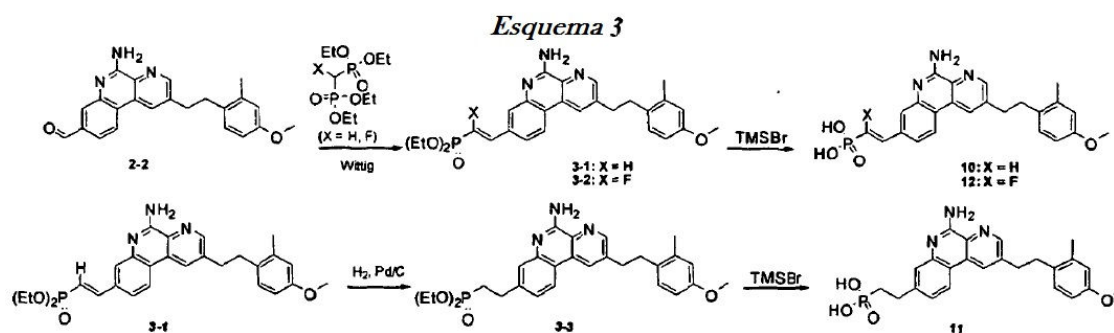
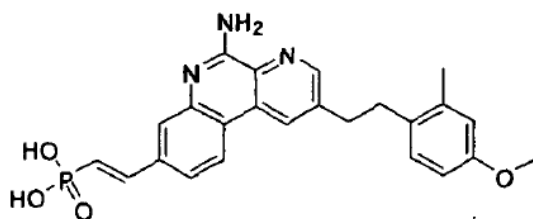
65 *Etapas 3: 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-oxoetilfosfonato de dietilo (2-4)*

A una solución de 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-hidroxi-etilfosfonato de dietilo (**2-3**) (1,0 equiv.) en DMSO/acetato de etilo 1:1 (0,07 M) se añadió IBX (1,5 equiv.). Se calentó la reacción a 80°C durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se filtró a través de celite. Se lavó el filtrado con agua (2x), salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando un gradiente del 0%-5% de MeOH/DCM para proporcionar 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-oxoetilfosfonato de dietilo (**2-4**) en forma de sólido.

Etapa 4: ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-oxoetilfosfónico (**9**)

A una solución de 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-oxoetilfosfonato de dietilo (**2-4**) (1,0 equiv.) en DCM (0,05 M) a 0°C, se añadió TMSI (5,0 equiv.). Se calentó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió más TMSI (2,5 equiv.). Se agitó la reacción durante otros 30 minutos y a continuación se interrumpió con pequeñas cantidades de agua. Se eliminó el DCM por evaporación y a continuación se añadió DMSO/agua. Se ajustó la mezcla a pH 9 y se purificó directamente en RP-HPLC utilizando una columna C18, eluyendo con gradiente del 10%-40% de 95:5 (MeCN/NH₄OAc 5 mM) en NH₄OAc 10 mM (pH 9). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron a vacío, proporcionando ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-oxoetilfosfónico (**9**) en forma de sólido. ¹H RMN (dimetilsulfóxido-d₆): δ 8,82 (s, 1H), 8,5 (br, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,2 (br, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,2 (br, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,73 (s, 1H), 6,67 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 3,70 (s, 3H), 2,99-2,87 (m, 4H), 2,25 (s, 3H). LRMS [M+H] = 502,2.

Ejemplo 10 (Tabla 1: Compuesto 10): Síntesis de ácido (E)-2-(5-Amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)vinilfosfónico (**10**)



Etapa 1: 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)vinilfosfonato de (E)-dietilo (**3-1**)

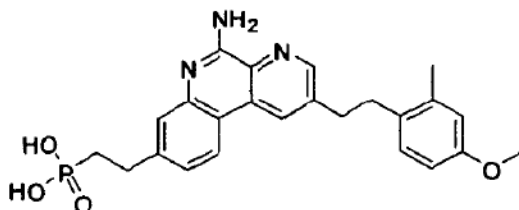
A una suspensión agitada de NaH (1,2 equiv.) en THF (0,1 M) enfriada a 0°C se añadió una solución de metilendifosfonato de tetraetilo (1,3 equiv.) en THF (0,21 M). A la mezcla de reacción resultante se añadió una solución de 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridina-8-carbaldehído (**2-2**) (Ejemplo 9 - Etapa 1) (1,0 equiv.) en THF (0,08 M). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se eliminaron a vacío los disolventes y se purificó el residuo resultante mediante un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando un gradiente del 0%-5% de MeOH/DCM, proporcionando 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)vinilfosfonato de (E)-dietilo (**3-1**) en forma de sólido incoloro.

Etapa 2: ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)vinilfosfónico (**10**)

A una solución de 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)vinilfosfonato de (E)-dietilo (**3-1**) (1,0 equiv.) en DCM (0,095 M) a 0°C se añadió TMSBr (10 equiv.). Se calentó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se interrumpió con pequeñas cantidades de MeOH. Se eliminó el DCM

por evaporación y a continuación se añadió DMSO/agua. Se ajustó la mezcla a pH 9 y se purificó directamente en RP-HPLC utilizando una columna C18, eluyendo con gradiente del 10%-40% de 95:5 (MeCN/NH₄OAc 5 mM) en NH₄OAc 10 mM (pH 9). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron a vacío, proporcionando el ácido (E)-2-benzo(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)[f][1,7]naftiridin-8-il)vinilfosfónico (**10**) en forma de sólido. ¹H RMN (dimetilsulfóxido-d₆): δ 9,76 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,60 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H, J = 17,6, 21,6 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,69 (m, 2H), 6,61 (dd, 1H, J = 2,8, 8,4 Hz), 3,64 (s, 3H), 3,14- 3,06 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,23 (s, 3H). LRMS [M+H] = 450,2.

Ejemplo 11 (Tabla 1: Compuesto 11): Síntesis de ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etilfosfónico (**11**)



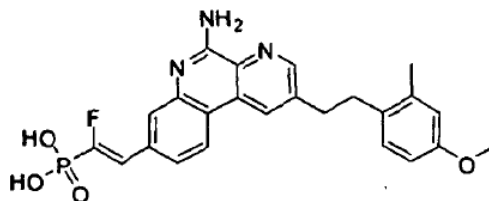
*Etapa 1: 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etilfosfonato de dietilo (**3-3**)*

A una solución de 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)vinilfosfonato de (E)-dietilo (**3-1**) (Ejemplo 10 - Etapa 1) (1,0 equiv.) en DCM (0,05 M) y EtOH (0,08 M) se añadió paladio sobre carbono al 10% (0,09 equiv.). Se cargó un recipiente de reacción con un globo de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Una vez finalizada la reacción, según se supervisa mediante LCMS, se eliminaron los disolventes y se purificó el residuo resultante mediante un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando un gradiente del 0%-5% de MeOH/DCM para proporcionar 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etilfosfonato de dietilo (**3-3**).

*Etapa 2: ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etilfosfónico (**11**)*

A una solución de 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etilfosfonato de dietilo (**3-3**) (1,0 equiv.) en DCM (0,02 M) a 0°C, se añadió TMSBr (10 equiv.). Se calentó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se interrumpió con pequeñas cantidades de MeOH. Se eliminó el DCM por evaporación y a continuación se añadió DMSO/agua. Se ajustó la mezcla a pH 9 y se purificó directamente en RP-HPLC utilizando una columna C18, eluyendo con gradiente del 10%-40% de 95:5 (MeCN/NH₄OAc 5 mM) en NH₄OAc 10 mM (pH 9). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron a vacío, proporcionando ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etilfosfónico (**11**) en forma de sólido. ¹H RMN (dimetilsulfóxido-d₆): δ 9,66 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 6,61 (dd, 1H, J = 2,8, 8,4 Hz), 3,64 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 2H), 3,00-2,90 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,02-1,92 (m, 2H). LRMS [M+H] = 452,2.

Ejemplo 12 (Tabla 1: Compuesto 12): Síntesis de ácido (E)-2-(5-Amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1-fluorovinilfosfónico (**12**)



*Etapa 1: 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1-fluorovinilfosfonato de (E)-dietilo (**3-2**)*

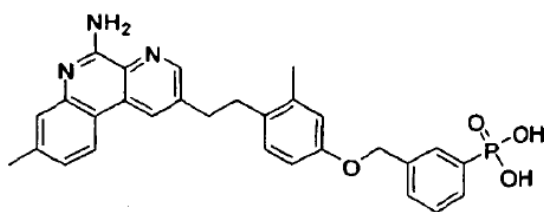
A una solución agitada de fluorometilenedifosfonato de tetraetilo (2,5 equiv.) en THF (0,27 M) enfriada a -78°C, se añadió solución de LDA (1,8 M en etilbenceno/pentano/hexano, 2,0 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, antes de ser enfriada de nuevo a -78°C. Se añadió una solución de 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridina-8-carbaldehído (**2-2**) (Ejemplo 9 - Etapa 1) (1,0 equiv.) en THF (0,18 M) y se dejó calentar lentamente la mezcla de reacción hasta

temperatura ambiente. Se interrumpió la reacción con solución saturada de NH_4Cl . Se extrajo la fase acuosa con DCM (3x). Se combinaron las fases orgánicas combinadas y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando un gradiente del 0%-5% de MeOH/DCM para proporcionar 2-5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenil)benzo[*f*][1,7]naftiridin-8-il)-1-fluorovinilfosfonato de (E)-dietilo (**3-2**) en forma de sólido incoloro.

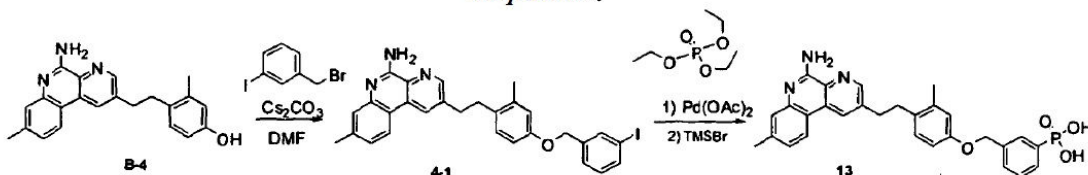
*Etapas 2: ácido (E)-2-(5-Amino-2-(4-metoxi-2-metilfenil)benzo[*f*][1,7]naftiridin-8-il)-1-fluorovinilfosfónico (12)*

A una solución de (E)-dietil-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenil)benzo[*f*][1,7]naftiridin-8-il)-1-fluorovinilfosfonato (**3-2**) (1,0 equiv.) en DCM (0,05 M) a 0°C, se añadió TMSBr (10 equiv.). Se calentó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se interrumpió con pequeñas cantidades de MeOH. Se eliminó el DCM por evaporación y a continuación se añadió DMSO/agua. Se ajustó la mezcla a pH 9 y se purificó directamente en RP-HPLC utilizando una columna C18, eluyendo con gradiente del 10%-40% de 95:5 (MeCN/ NH_4OAc 5 mM) en NH_4OAc 10 mM (pH 9). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron a vacío, proporcionando ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenil)benzo[*f*][1,7]naftiridin-8-il)-1-fluorovinilfosfónico (**12**) en forma de sólido. ^1H RMN (dimetilsulfóxido- d_6): δ 9,80 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,83-6,65 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,18-3,12 (m, 2H), 3,02-2,96 (m, 4H), 2,28 (s, 3H). LRMS [M+H] = 468,1.

*Ejemplo 13 (Tabla 1: Compuesto 13): Síntesis de ácido 3-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[*f*]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenilfosfónico (13)*



Esquema 4



*Etapas 1: 2-(4-(3-yodobenciloxi)-2-metilfenil)-8-metilbenzo[*f*][1,7]naftiridin-5-amina (4-1)*

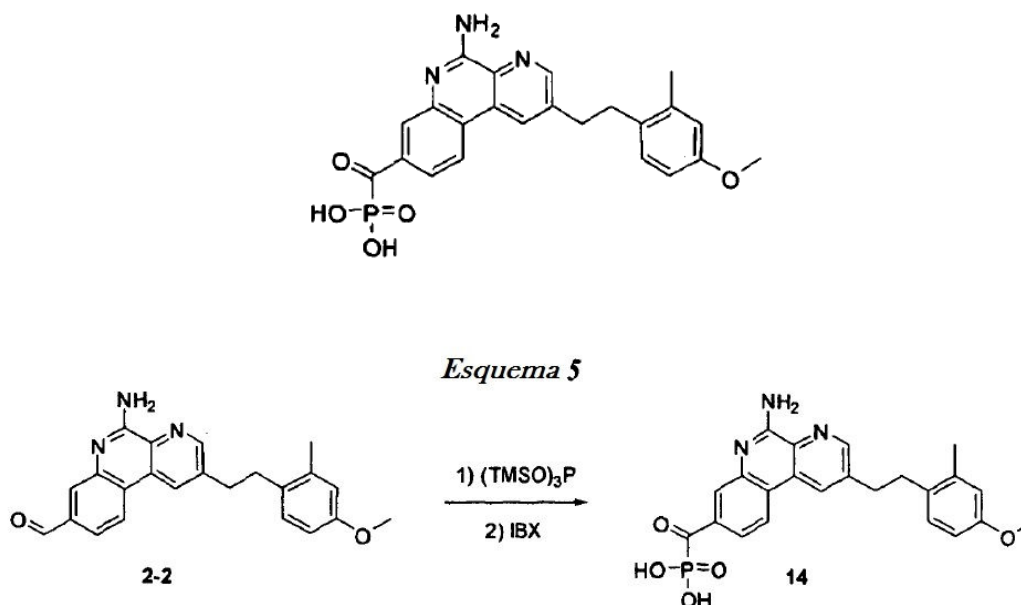
A una solución de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[*f*][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenol (**B-4**), 1,0 equiv. en dimetilformamida (0,10 M) a 22°C, se añadió carbonato de cesio (1,5 equiv.) y se dejó la mezcla resultante en agitación durante 30 minutos. En este momento, se añadió a esta mezcla 1-(bromometil)-3-yodobenceno (1,5 equiv.). Se dejó la mezcla de reacción en agitación a 55°C durante 18 horas, después de lo cual se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las capas bifásicas y se lavó la capa orgánica dos veces con agua. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminaron a vacío los volátiles. Se purificó el residuo resultante mediante un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando gradiente del 0%-50% de acetato de etilo en hexanos, proporcionando 2-(4-(3-yodobenciloxi)-2-metilfenil)-8-metilbenzo[*f*][1,7]naftiridin-5-amina (**4-1**) en forma de sólido.

*Etapas 2: ácido 3-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[*f*][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenilfosfónico (13)*

A una solución agitada de 2-(4-(3-yodobenciloxi)-2-metilfenil)-8-metilbenzo[*f*][1,7]naftiridin-5-amina (1,0 equiv.) en fosfato de trietilo (1,05 eq.), se añadió acetato de paladio (0,08 eq.). Se calentó la mezcla de reacción resultante a 90°C durante toda la noche. Una vez enfriada la reacción hasta temperatura ambiente, se recogió el residuo en DCM (0,27 M) a 0°C y se trató con TMSBr (11 equiv.). Se calentó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se interrumpió con pequeñas cantidades de MeOH. Se eliminó el DCM por evaporación y a continuación se añadió DMSO/agua. Se ajustó la mezcla a pH 9 y se purificó directamente en RP-HPLC utilizando una columna C18, eluyendo con gradiente del 10%-40% de 95:5 (MeCN/ NH_4OAc 5 mM) en

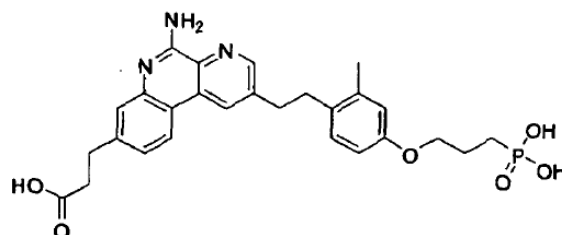
NH₄OAc 10 mM (pH 9). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron a vacío, proporcionando ácido 3-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenilfosfónico (**13**) en forma de sólido. ¹H RMN (dimetilsulfóxido-d₆): δ 8,84 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,15 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,04 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,12-2,92 (m, 4H), 2,44 (s, 3 H), 2,27 (s, 3H), LRM S [M+H] = 514,2.

Ejemplo 14 (Tabla 1: Compuesto 14): Síntesis de ácido 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridina-8-carbonilfosfónico (**14**)



A una suspensión agitada de 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridina-8-carbaldehído (**2-2**) (Ejemplo 9 - Etapa 1) (1,0 equiv.) en tolueno (0,27 M), se añadió tris(trimetilsilil)fosfito (1,0 equiv.). Se agitó la reacción a 80 °C durante 60 minutos, a continuación se eliminaron los disolventes y se recogió el residuo resultante en DMSO (0,27 M) y se añadió IBX (1,5 equiv.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2,5 horas, y se filtró y se purificó directamente en RP-HPLC utilizando una columna C18, eluyendo con gradiente del 10%-40% de 95:5 (MeCN/NH₄OAc 5 mM) en NH₄OAc 10 mM (pH 9). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron a vacío, proporcionando ácido 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridina-8-carbonilfosfónico (**14**) en forma de sólido. ¹H RMN (dimetilsulfóxido-d₆): δ 9,84 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,60 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,70 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 6,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,4 Hz), 3,64 (s, 3H), 3,15-3,09 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,23 (s, 3H). LRMS [M+H] = 452,1.

Ejemplo 15 (Tabla 1: Compuesto 15): Síntesis de ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(3-fosfonopropoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico (**15**)



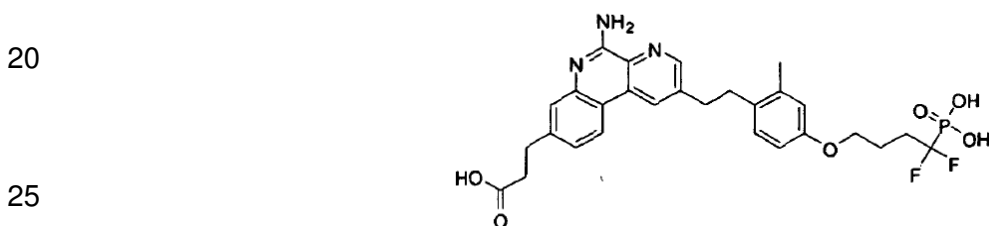
65 *Etapa 1: ácido 3-(5-amino-2-(4-(3-(dietoxifosforil)propoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico*

Se preparó ácido 3-(5-amino-2-(4-(3-(dietoxifosforil)propoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 - Etapa 11, pero utilizando como reactivo 3-bromopropilfosfonato de dietilo disponible en el mercado.

5 **Etapa 2: ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(3-fosfonopropoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico (15)**

10 Se preparó ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(3-fosfonopropoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico (15) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 - Etapa 12, pero utilizando el ácido 3-(5-amino-2-(4-(3-(dietoxifosforil)propoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico de la etapa anterior. La ¹H RMN (MeOD-d₄) obtenida para el ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(3-fosfonopropoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico (15) fue: δ 8,60 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,67 (s, 1H), 6,60 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,93(t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,49-3,47 (m, 2H), 3,14-3,09 (m, 2H), 2,99-2,95 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,74-, 66 (m, 2H). LRMS [M+H] = 524,2.

15 **Ejemplo 16 (Tabla 1: Compuesto 16): Síntesis de ácido 3-(5-amino-2-(4-(4,4-difluoro-4-fosfonobutoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico (16)**



30 **Etapa 1: 4-bromo-1,1-difluorobutilfosfonato de dietilo**

Se preparó 4-bromo-1,1-difluorobutilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 1, pero utilizando como reactivo 1,3-dibromopropano disponible en el mercado.

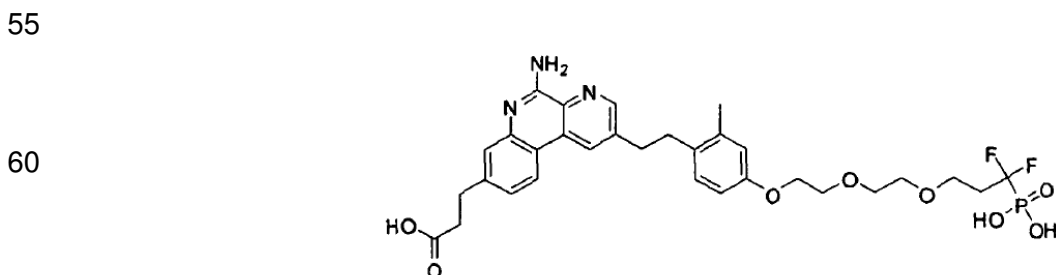
35 **Etapa 2: ácido 3-(5-amino-2-(4-(4-(dietoxifosforil)-4,4-difluorobutoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico**

40 Se preparó ácido 3-(5-amino-2-(4-(4-(dietoxifosforil)-4,4-difluorobutoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 - Etapa 11, pero utilizando como reactivo el 4-bromo-1,1-difluorobutilfosfonato de dietilo de la etapa 1 anterior.

45 **Etapa 3: ácido 3-(5-amino-2-(4-(4,4-difluoro-4-fosfonobutoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico (16)**

50 Se preparó ácido 3-(5-amino-2-(4-(4,4-difluoro-4-fosfonobutoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico (16) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 - Etapa 12, pero utilizando el ácido 3-(5-amino-2-(4-(4-(dietoxifosforil)-4,4-difluorobutoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico de la etapa 2 anterior. La ¹H RMN (MeOD-d₄) obtenida para el ácido 3-(5-amino-2-(4-(4,4-difluoro-4-fosfonobutoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico (16) fue: δ 8,69 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1 H), 6,60 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,95 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,92-3,90 (m, 2H), 3,49-3,47 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 2H), 3,14-3,10 (m, 2H), 3,03- 2,99 (m, 2H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,22 (s, 3H). LRMS [M+H] = 574,2.

55 **Ejemplo 17 (Tabla 1: Compuesto 17): Síntesis de ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi)etoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico (17)**



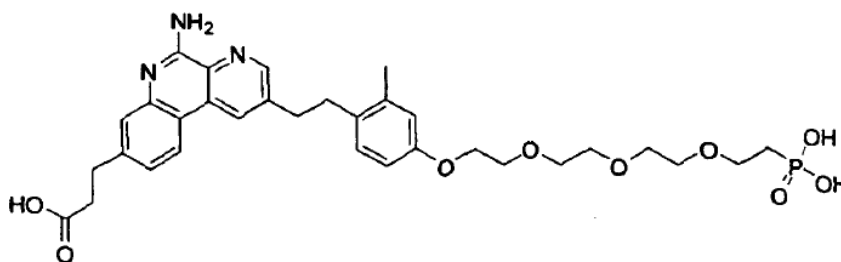
Etapa 1: 3-(5-amino-2-{2-[4-(2-(2-[3-(dietoxifosforil)-3,3-difluoropropoxi]etoxi)etoxi)-2-metilfenil]etil}benzo[f]1,7-naftiridin-8-il)propanoato de etilo

Se preparó 3-(5-amino-2-{2-[4-(2-(2-[3-(dietoxifosforil)-3,3-difluoropropoxi]etoxi)etoxi)-2-metilfenil]etil}benzo[f]1,7-naftiridin-8-il)propanoato de etilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 - Etapa 11, pero utilizando como reactivo 1,1-difluoro-3-(2-(2-yodoetoxi)etoxi)propilfosfonato de dietilo (**1-1**) (descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 1).

Etapa 2: ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi)etoxi)-2-metilfenetil)benzo[f]1,7naftiridin-8-il)propanoico (**17**)

Se preparó ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi)etoxi)-2-metilfenetil)benzo[f]1,7naftiridin-8-il)propanoico (**17**) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 - Etapa 12, pero utilizando el 3-(5-amino-2-{2-[4-(2-(2-[3-(dietoxifosforil)-3,3-difluoropropoxi]etoxi)etoxi)-2-metilfenil]etil}benzo[f]1,7-naftiridin-8-il)propanoato de etilo de la etapa anterior. La ¹H RMN (DMSO-d₆) obtenida para el ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi)etoxi)-2-metilfenetil)benzo[f]1,7naftiridin-8-il)propanoico (**17**) fue: δ 9,02 (s, 1 H), 8,82 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,07(d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,75 (s, 1H), 6,68 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,72-3,70 (m, 2H), 3,66-3,62 (m, 2H), 3,58-3,56 (m, 2H), 3,53-3,52 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 2H), 3,03-2,96 (m, 4H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,31-2,33 (m, 2H), 2,27 (s, 3H). LRMS [M+H] = 648,2.

Ejemplo 18 (Tabla 1: Compuesto 18): Síntesis de ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-fosfonoetoxi)etoxi)etoxi)etoxi)fenetil)benzo[f]1,7naftiridin-8-il)propanoico (**18**)



Etapa 1: 2-(2-(2-(2-yodoetoxi)etoxi)etoxi)etilfosfonato de dietilo

Se preparó 2-(2-(2-(2-yodoetoxi)etoxi)etoxi)etilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 - Etapa 1, pero utilizando como reactivo 1-yodo-2-(2-(2-(2-yodoetoxi)etoxi)etoxi)etano disponible en el mercado.

Etapa 2: 3-[5-amino-2-(2-{4-[2-(2-[2-(dietoxifosforil)etoxi]etoxi)etoxi]etoxi]-2-metilfenil]etil)benzo[f]1,7-naftiridin-8-il]propanoato de etilo

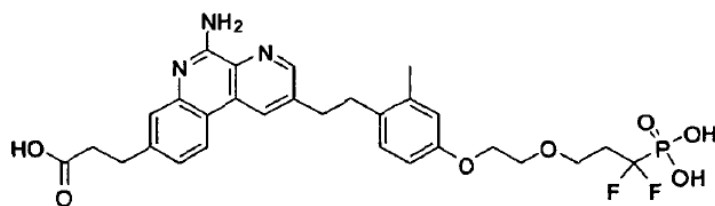
Se preparó 3-[5-amino-2-(2-{4-[2-(2-[2-(dietoxifosforil)etoxi]etoxi)etoxi]etoxi]-2-metilfenil]etil)benzo[f]1,7-naftiridin-8-il]propanoato de etilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 - Etapa 11, pero utilizando como reactivo el 2-(2-(2-(2-yodoetoxi)etoxi)etoxi)etilfosfonato de dietilo de la etapa 1 anterior.

Etapa 3: ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-fosfonoetoxi)etoxi)etoxi)etoxi)fenetil)benzo[f]1,7naftiridin-8-il)propanoico (**18**)

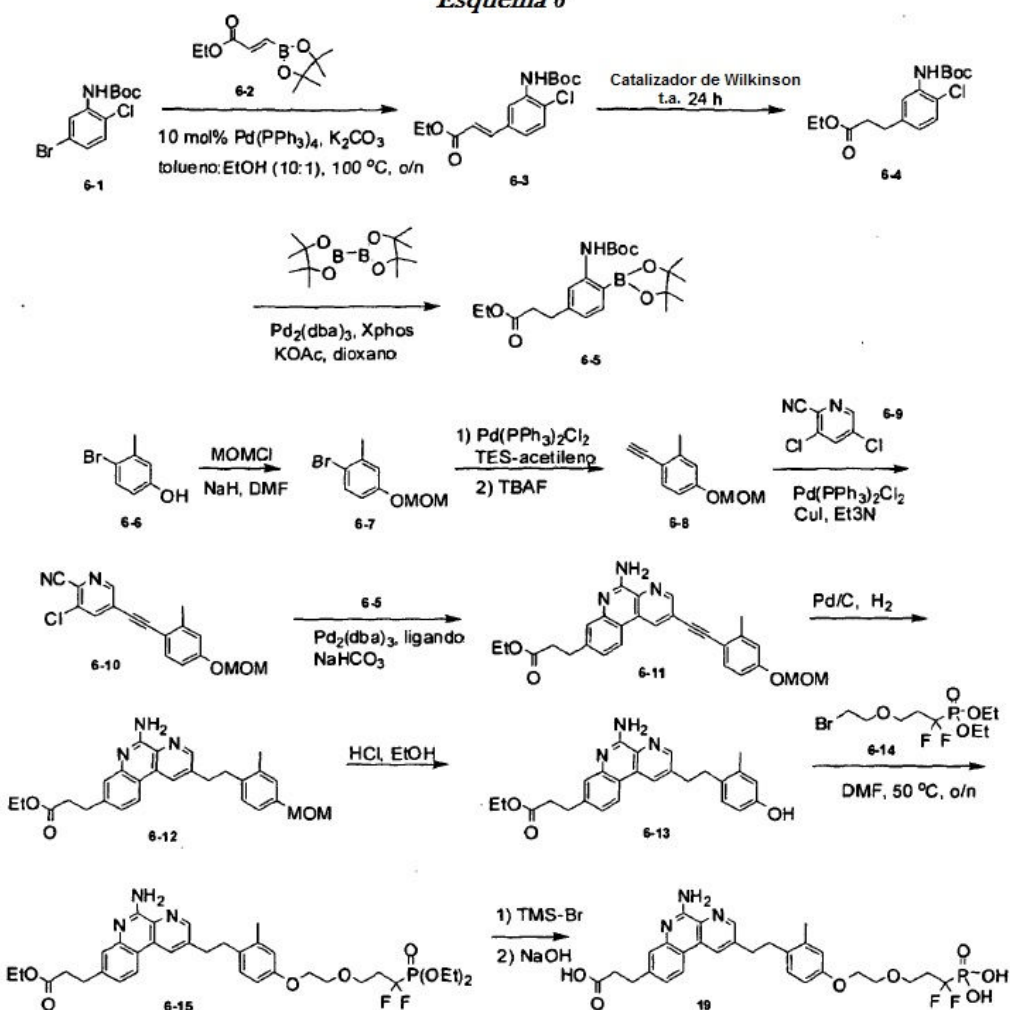
Se preparó ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-fosfonoetoxi)etoxi)etoxi)etoxi)fenetil)benzo[f]1,7naftiridin-8-il)propanoico (**18**) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 - Etapa 12, pero utilizando el 3-[5-amino-2-(2-{4-[2-(2-[2-(dietoxifosforil)etoxi]etoxi)etoxi]etoxi]-2-metilfenil]etil)benzo[f]1,7-naftiridin-8-il]propanoato de etilo de la etapa 2 anterior. La ¹H RMN (dimetilsulfóxido-d₆) obtenida para el ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-fosfonoetoxi)etoxi)etoxi)etoxi)fenetil)benzo[f]1,7naftiridin-8-il)propanoico (**18**) fue: δ 9,02 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,57 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,76 (s, 1H), 6,68(d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,03-4,01 (m, 2H), 3,72-3,69 (m, 2H), 3,59-3,47 (m, 10H), 3,16-3,13 (m, 2H), 3,03-2,96 (m, 4H), 2,68-2,64 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H), 2,27 (s, 3H). LRMS [M+H] = 642,3.

Ejemplo 19 (Tabla 1: Compuesto 19): Síntesis de ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi)-2-metilfenetyl)benzo[f]1,7naftiridin-8-il)propanoico (**19**)

65



Esquema 6



55 Etapa 1: 3-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-clorofenil)acrilato de (*E*)-etilo (6-3)

A una solución de 5-bromo-2-clorofenilcarbamato de *tert*-butilo (6-1) (1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,3 M) y EtOH (0,5 M), se añadió K₂CO₃ (2,0 equiv.). La reacción se desgaseó y se purgó con N₂, a continuación se añadió 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acrilato de (*E*)-etilo (6-2) (1,2 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.). Se purgó nuevamente la reacción con N₂ y se agitó a 100 °C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió hexano y se filtró la mezcla a través de un lecho de sílice, eluyendo con EA/Hex (1:1) hasta eluir completamente el producto. Se concentró el filtrado y se purificó sobre Combiflash, eluyendo con EA en Hex al 0%-15%, proporcionando 3-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-clorofenil)acrilato de (*E*)-etilo (6-3) en forma de sólido blanco.

65

Etapa 2: 3-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-clorofenil)propanoato de etilo (6-4)

A una solución de 3-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-clorofenil)acrilato de (E)-etilo (**6-3**) (1,0 equiv.) en acetato de etilo/etanol (1:1, 0,3 M), se añadió catalizador de Wilkinson (0,10 equiv.). Se introdujo hidrógeno gaseoso mediante un globo y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se filtró la mezcla a través de un lecho de celite, se lavó con diclorometano. Se concentró a vacío el filtrado y se purificó mediante Combiflash utilizando acetato de etilo en hexano al 0%-10%, proporcionando 3-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-clorofenil)propanoato de etilo (**6-4**) en forma de sólido.

Etapa 3: 3-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (6-5)

Se desgasificó una solución de 3-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-clorofenil)propanoato de etilo (**6-4**) (1,0 equiv.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,0 equiv.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,05 equiv.), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (0,20 equiv.) y acetato potásico (2,0 equiv.) en 1,4-dioxano (0,2 M) y se agitó a 100°C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró a vacío el contenido de reacción. Se purificó el material bruto mediante Combiflash utilizando acetato de etilo en hexano al 0%-50%, proporcionando 3-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (**6-5**) en forma de aceite marrón. El producto se almacenó a -20°C y se utilizó en el plazo de un mes desde la síntesis.

Etapa 4: 1-bromo-4-(metoximetoxi)-2-metilbenceno (6-7)

A una solución de 4-bromo-3-metilfenol (**6-6**) (1,0 equiv.) en DMF (0,5 M) a 0°C se añadió, en porciones, NaH al 60% en peso (1,5 equiv.). Se controló la adición de manera que la temperatura interna de la reacción nunca fuese superior a 10°C. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 45 minutos, a continuación se añadió, gota a gota, una solución de cloro(metoxi)metano (1,2 equiv.) en DMF (3 M) mediante un embudo de adición. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3,5 horas y a continuación se inactivó vertiéndola en hielo. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió éter y se separaron las dos capas. La capa acuosa se extrajo (1x) con éter. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2x), salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, proporcionando 1-bromo-4-(metoximetoxi)-2-metilbenceno (**6-7**) en forma de aceite incoloro. El material bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: trietil((4-(metoximetoxi)-2-metilfenil)etinil)silano

Se desgasificó una solución de 1-bromo-4-(metoximetoxi)-2-metilbenceno (1,0 equiv.), trietilamina (5,0 equiv.) en DMF (0,5 M) y se purgó con nitrógeno. Se añadió a la reacción TES-acetileno (1,05 equiv.), Cul (0,098 equiv.) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,098 equiv.). Se calentó la reacción a 60°C y se agitó durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y éter. Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con agua (2x). Se separó la capa orgánica y se hizo pasar a través de un lecho de sílice (empaquetado con hexano). Se eluyó la sílice con EA en Hex al 10%. Se combinaron las fracciones y se concentraron, proporcionando de trietil((4-(metoximetoxi)-2-metilfenil)etinil)silano en forma de aceite negro. El material bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: 1-etinil-4-(metoximetoxi)-2-metilbenceno (6-8)

A una solución de trietil((4-(metoximetoxi)-2-metilfenil)etinil)silano (1,0 equiv.) a 0°C se le añadió lentamente fluoruro de tetrabutylamonio (solución 1M en THF, 0,20 equiv.). En este momento, se retiró el baño de hielo y se dejó la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos. A continuación se hizo pasar la mezcla de reacción a través de un lecho de sílice (preparado con hexano) y se eluyó con EtOAc en hexanos al 20% para eliminar las sales insolubles. A continuación se purificó el producto bruto mediante Combiflash utilizando EtOAc en hexanos al 0%-10%, proporcionando 1-etinil-4-(metoximetoxi)-2-metilbenceno (**6-8**) en forma de líquido ligeramente marrón.

Etapa 7: 3-cloro-5-((4-(metoximetoxi)-2-metilfenil)etinil)picolinonitrilo (6-10)

Se desgasificó una solución de 1-etinil-4-(metoximetoxi)-2-metilbenceno (**6-8**) (1,0 equiv.), 3,5-dicloropicolinonitrilo (**6-9**) (0,90 equiv.), Cul (0,10 equiv.) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,10 equiv.) y trietilamina (5,0 equiv.) en DMF (0,25 M) y se purgó con nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción a 60°C y se agitó durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua. Se extrajo la mezcla con EA (2x). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NH₄OH acuoso al 10% (2x), salmuera, y se concentraron. Se filtró el material bruto a través de un lecho de sílice (humedecido con hexano). Se eluyó la sílice con EA en Hex al 10%. Se combinaron las fracciones y se concentraron. Se lavaron los sólidos resultantes en éter caliente y se filtraron, proporcionando un sólido amarillo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se concentró el filtrado y se purificó mediante Combiflash utilizando EtOAc en hexanos al 0%-10%, proporcionando 3-cloro-5-((4-(metoximetoxi)-2-metilfenil)etinil)picolinonitrilo (**6-10**) en forma de sólido amarillo.

*Etapa 8: 3-(5-amino-2-((4-(metoximetoxi)-2-metilfenil)etinil)-benzo[*f*][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo (6-11)*

Se desgasificó una solución de 3-cloro-5-((4-(metoximetoxi)-2-metilfenil)etil)picolinonitrilo (**6-10**) (1,0 equiv.), 3-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (**6-5**) (1,25 equiv.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,10 equiv.), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,20 equiv.) y bicarbonato sódico (3,0 equiv.) en n-butanol/H₂O (5:1, 0,2 M), y se agitó a 100°C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó el contenido de reacción con acetato de etilo y agua. Se separaron las dos fases y se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando en primer lugar acetato de etilo en DCM al 0%-40% para eliminar las impurezas, a continuación con MeOH en DCM al 0%-4%, proporcionando 3-(5-amino-2-((4-(metoximetoxi)-2-metilfenil)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo (**6-11**). La purificación adicional se llevó a cabo por precipitación y lavado en éter caliente.

Etapa 9: 3-(5-amino-2-(4-(metoximetoxi)-2-metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo (6-12)

Se purgó con nitrógeno una solución de 3-(5-amino-2-((4-(metoximetoxi)-2-metilfenil)etil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo (**6-11**) (1,0 equiv.) en EtOH/THF (3:1, 0,16 M). A continuación se añadió Pd/C al 10% en peso (0,20 equiv. en peso). La reacción se purgó con hidrógeno (2x) y se agitó en atmósfera de globo de hidrógeno. Después de 24 horas, se filtró la reacción a través de un lecho de celite, lavando con MeOH en DCM al 5%. Se comprobó la presencia de material de partida en el filtrado utilizando LCMS. Se repitió la reacción de hidrogenación hasta que ya no se detectó material de partida de alquino o producto intermedio de alqueno. Se purificó el producto bruto mediante Combiflash utilizando MeOH en DCM al 0%-4%, proporcionando 3-(5-amino-2-(4-(metoximetoxi)-2-metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo (**6-12**) en forma de sólido blanco.

Etapa 10: 3-(5-amino-2-(4-hidroxi-2-metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo (6-13)

Se disolvió 3-(5-amino-2-(4-(metoximetoxi)-2-metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo (**6-12**) (1,0 equiv.) en EtOH (0,2 M), a continuación se añadió una solución de HCl 4M en dioxano (0,2 M). El producto precipitó en forma de sal amarilla. Después de agitar durante 3 horas, se vertió la reacción en una solución de éter en agitación. Se agitó la mezcla durante 10 minutos, a continuación se filtró y se lavó con éter. Se obtuvo 3-(5-amino-2-(4-hidroxi-2-metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo (**6-13**) en forma de sólido amarillo que se secó a vacío durante toda la noche (sal de bis-HCl). Como alternativa, se purificó el producto bruto mediante Combiflash utilizando MeOH en DCM al 0%-5%, proporcionando la base libre.

Etapa 11: 3-(5-amino-2-(4-(2-(3-(dietoxifosforil)-3,3-difluoropropoxi)etoxi)-2-metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo (6-15)

A una solución de 3-(5-amino-2-(4-hidroxi-2-metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo (**6-13**) (1,0 equiv.) disuelto en DMF (0,14 M) se añadió una solución de 3-(2-bromoetoxi)-1,1-difluoropropilfosfonato de dietilo (**6-14**: descrito en el Ejemplo 7 - Etapa 1) (1,3 equiv.) en DMF (0,7 M) y carbonato de cesio (4 equiv.). Se agitó la reacción a 60°C. Después de 1,5 horas (o hasta que se da por finalizada la reacción mediante LCMS), se añadió a la reacción DCM (2 equivalentes en volumen). Se filtraron los sólidos (inorgánicos) y se concentró el filtrado. Se purificó el producto bruto mediante Combiflash utilizando MeOH en DCM al 0%-5%, proporcionando 3-(5-amino-2-(4-(2-(3-(dietoxifosforil)-3,3-difluoropropoxi)etoxi)-2-metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo (**6-15**) en forma de aceite que después de reposar se convirtió en un sólido blanco.

Etapa 12: ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi)-2-metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico (19)

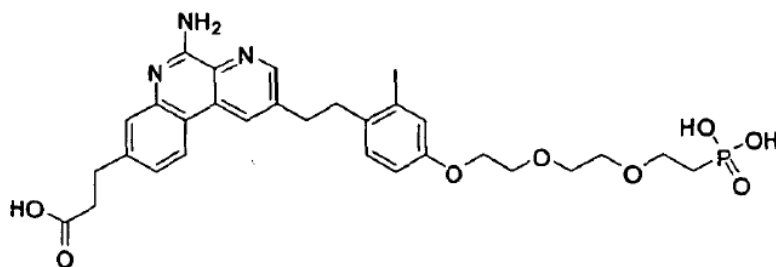
A una solución de 3-(5-amino-2-(4-(2-(3-(dietoxifosforil)-3,3-difluoropropoxi)etoxi)-2-metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoato de etilo (**6-15**) (1,0 equiv.) en DCM (0,16 M) a 0°C, se añadió lentamente TMSBr (10 equiv.). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió TMSBr adicional (5,0 equiv.) a 0°C y se agitó nuevamente la reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. Se eliminó el disolvente por evaporación y se secaron los sólidos brutos de color naranja brevemente a alto vacío. Se suspendieron los sólidos en EtOH (0,5 M) y se añadió NaOH 2,5 N (10,0 equiv.). Se agitó la reacción a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se ajustó la mezcla a pH 9 a 10 y se purificó directamente en RP-HPLC utilizando una columna C18, eluyendo con gradiente del 10%-40% de 95:5 (MeCN/NH₄OAc 5mM) en NH₄OAc 10 mM (pH 9). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron a vacío. Se disolvió el gel blanco resultante se disolvió a reflujo de EtOH/agua 1:1 (0,04 M) con adición de unas gotas de hidróxido de amonio. Mientras estaba caliente, se vertió lentamente la mezcla en una solución de acetona caliente en agitación (0,009 M) precalentada a 50°C. Se enfrió lentamente la suspensión de acetona a temperatura ambiente durante 15 minutos con agitación continua y a continuación se colocó en un baño de hielo durante 10 minutos. Se filtraron los sólidos y se lavaron sucesivamente con acetona (2x) y éter (2x). Se secaron los sólidos a alto vacío durante toda la noche, proporcionando el ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi)-2-metilfenil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico (**19**) en forma de sólido. ¹H RMN (dimetilsulfóxido-d₆): δ 9,02 (s,

1H), 8,82 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,75 (s, 1H), 6,68 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 4H), 3,16-3,12 (m, 2H), 3,03-2,96 (m, 4H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,33-2,32 (m, 2H), 2,26 (s, 3H). LRMS [M+H] = 604,2.

5 Ejemplo 20 (Tabla 1: Compuesto 20): Síntesis de ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-fosfonoetoxi)etoxi)etoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico (20)

10

15



20

Etapa 1: 2-(2-(2-yodoetoxi)etoxi)etilfosfonato de dietilo

25

Se cargó un tubo de microondas con una barra de agitación, fosfito de trietilo (1,0 equiv.) y 1,2-bis(2-yodoetoxi)etano (1,0 equiv.) disponible en el mercado. Se tapó el tubo para microondas y a continuación se irradió a 160 °C durante 40 minutos con agitación. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se purificó mediante Combiflash utilizando EtOAc en hexanos al 0%-75%, o como alternativa, mediante RP-HPLC (TFA al 0.035% en ACN:TFA al 0,05% en H₂O, columna C18), proporcionando 2-(2-(2-yodoetoxi)etoxi)etilfosfonato de dietilo en forma de aceite amarillo pálido.

30

Etapa 2: 3-(5-amino-2-{2-[4-(2-(2-(2-(dietoxifosforil)etoxi)etoxi)etoxi)-2-metilfenil]etil}benzo[f]1,7-naftiridin-8-il)propanoato de etilo

35

Se preparó 3-(5-amino-2-{2-[4-(2-(2-(2-(dietoxifosforil)etoxi)etoxi)etoxi)-2-metilfenil]etil}benzo[f]1,7-naftiridin-8-il)propanoato de etilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 - Etapa 11, pero utilizando como reactivo el 2-(2-(2-yodoetoxi)etoxi)etilfosfonato de dietilo de la etapa 1 anterior.

40

Etapa 3: ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-fosfonoetoxi)etoxi)etoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico (20)

45

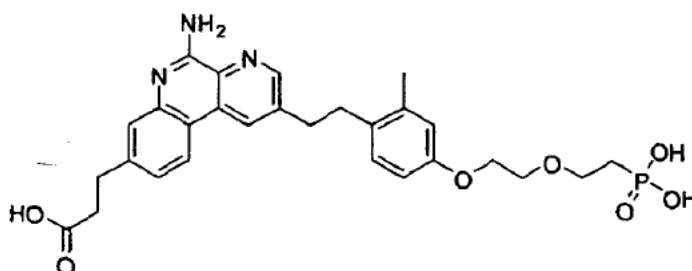
Se preparó ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-fosfonoetoxi)etoxi)etoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico (20) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 - Etapa 12, pero utilizando el 3-(5-amino-2-{2-[4-(2-(2-(2-(dietoxifosforil)etoxi)etoxi)etoxi)-2-metilfenil]etil}benzo[f]1,7-naftiridin-8-il)propanoato de etilo de la etapa 2 anterior. La ¹H RMN (dimetilsulfóxido-d₆) obtenida para el ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-fosfonoetoxi)etoxi)etoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico (20) fue: δ 9,02 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,76 (s, 1H), 6,68 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,71-3,69 (m, 2H), 3,60-3,54 (m, 4H), 3,51-3,49 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 2H), 3,03-2,96 (m, 4H), 2,67-2,66 (m, 2H), 2,33-2,32 (m, 2H), 2,26 (s, 3H). LRMS [M+H] = 598,2.

50

Ejemplo 21 (Tabla 1: Compuesto 21): Síntesis de ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-fosfonoetoxi)etoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico (21)

55

60



65

Etapa 1: 2-(2-bromoetoxi)etilfosfonato de dietilo

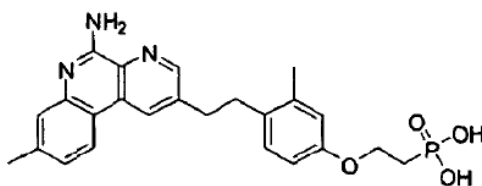
Se preparó 2-(2-bromoetoxi)etilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 - Etapa 1, pero utilizando como reactivo 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano disponible en el mercado.

Etapa 2: ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(2-(dietoxifosforil)etoxi)etoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico

Se preparó ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(2-(dietoxifosforil)etoxi)etoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 - Etapa 11, pero utilizando como reactivo el 2-(2-bromoetoxi)etilfosfonato de dietilo de la etapa 1 anterior.

Etapa 3: ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-fosfonoetoxi)etoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico (21)

Se preparó ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-fosfonoetoxi)etoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico (**21**) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 - Etapa 12, pero utilizando el ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(2-(dietoxifosforil)etoxi)etoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico de la etapa 2 anterior. La ¹H RMN (MeOD-d4) obtenida para el ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-fosfonoetoxi)etoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico (**21**) fue: δ 8,59 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,72 (s, 1H), 6,65 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,06-4,03 (m, 2H), 3,84-3,76 (m, 4H), 3,15-3,07 (m, 4H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,03-1,99 (m, 2H). LRMS [M+H] = 554,2.

Ejemplo 22 (Tabla 1: Compuesto 22): Síntesis de ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etilfosfónico (22)*Etapa 1: 2-bromoetilfosfonato de dietilo*

Se calentaron fosfito de trietilo (1,0 equiv.) y 1,2-dibromoetano (1,0 equiv.) disponible en el mercado con radiación de microondas a 160°C durante 20 minutos. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) (TFA al 0,035% en ACN:TFA al 0,05% en H₂O, columna C18), proporcionando 2-bromoetilfosfonato de dietilo en forma de líquido incoloro.

Etapa 2: 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etilfosfonato de dietilo

Se preparó 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 2, pero utilizando como reactivo el 2-bromoetilfosfonato de dietilo de la etapa 1 anterior.

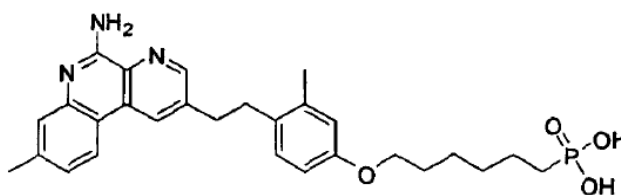
Etapa 3: ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etilfosfónico (22)

Se preparó ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etilfosfónico (**22**) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 3, pero utilizando el 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etilfosfonato de dietilo de la etapa 2 anterior. Se añadió TFA a la muestra de ¹H RMN para solubilizar el compuesto para el análisis. La ¹H RMN (dimetilsulfóxido) obtenida para el ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etilfosfónico (**22**) fue: δ 8,83 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,06-7,03 (br, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,09-3,99 (m, 2H), 3,07 (t, 2H, J = 6,9), 2,933 (t, 2H, J = 6,7), 2,44 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,72-1,62 (m, 2H). LRMS [M+H] = 452,2.

Ejemplo 23 (Tabla 1: Compuesto 23): Síntesis de ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)hexilfosfónico (23)

5

10



Etapa 1: 6-bromohexilfosfonato de dietilo

15

Se preparó 6-bromohexilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 - Etapa 1, pero utilizando como reactivo 1,6-dibromohexano disponible en el mercado.

Etapa 2: 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)hexilfosfonato de dietilo

20

Se preparó 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)hexilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 2, pero utilizando como reactivo el 6-bromohexilfosfonato de dietilo de la etapa 1 anterior.

25

Etapa 3: ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)hexilfosfónico (23)

30

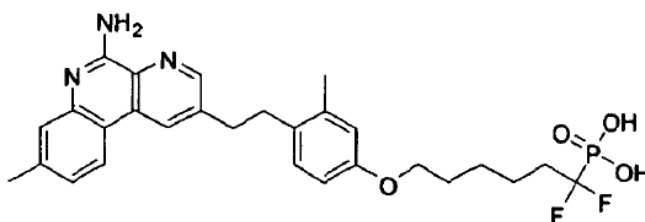
Se preparó ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)hexilfosfónico (**23**) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 3, pero utilizando 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)hexilfosfonato de dietilo. Se añadió TFA a la muestra de ^1H RMN para solubilizar el compuesto para el análisis. La ^1H RMN (dimetilsulfóxido-d6) obtenida para el ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)hexilfosfónico (**23**) fue: δ 8,95 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,71 (s, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 10,9 Hz), 3,87 (t, 2H, J = 6,34 Hz), 3,13 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 2,96 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,69-2,66 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,25 (s, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 2H). LRMS [M+H] = 508,2.

35

Ejemplo 24 (Tabla 1: Compuesto 24): Síntesis de ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorohexilfosfónico (24)

40

45



50

Etapa 1: 6-bromo-1,1-difluorohexilfosfonato de dietilo

Se preparó 6-bromo-1,1-difluorohexilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 1, pero utilizando como reactivo 1,5-dibromopentano disponible en el mercado.

55

Etapa 2: 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorohexilfosfonato de dietilo

Se preparó 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorohexilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 2, pero utilizando como reactivo el 6-bromo-1,1-difluorohexilfosfonato de dietilo de la etapa 1 anterior.

60

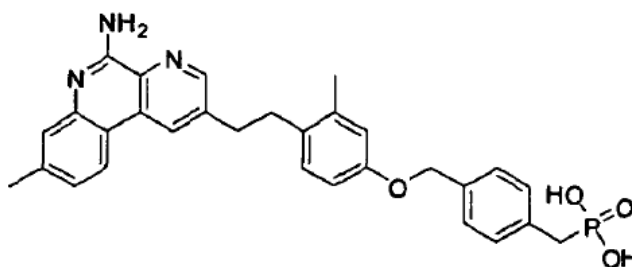
Etapa 3: ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorohexilfosfónico (24)

65

Se preparó ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorohexilfosfónico (**24**) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 3, pero utilizando el 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorohexilfosfonato de dietilo de la etapa 2 anterior. Se añadió TFA a la muestra de ^1H RMN para solubilizar el compuesto para el análisis. La ^1H RMN (MeOD-d4)

obtenida para el 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorohexilfosfónico (**24**) fue: δ 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,70 (s, 1H), 6,61 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 3,90 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,20 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,03 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,54 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H). LRMS [M+H] = 544,2.

Ejemplo 25 (Tabla A Compuesto 25): Síntesis de ácido 4-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)bencilfosfónico (25)



Etapa 1: 4-(bromometil)bencilfosfonato de dietilo

Se preparó 4-(bromometil)bencilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 - Etapa 1, pero utilizando como reactivo 1,4-bis(bromometil)benceno disponible en el mercado.

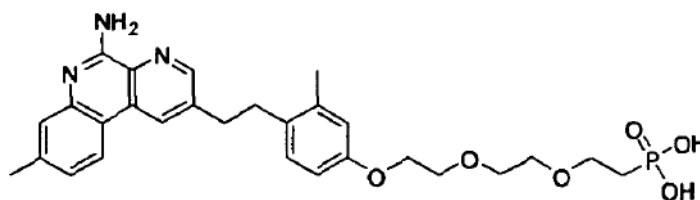
Etapa 2: 4-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)bencilfosfonato de dietilo

Se preparó 4-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)bencilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 2, pero utilizando como reactivo el 4-(bromometil)bencilfosfonato de dietilo de la etapa 1 anterior.

Etapa 3: ácido 4-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)bencilfosfónico (25)

Se preparó ácido 4-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)bencilfosfónico (**25**) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 3, pero utilizando el 4-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)bencilfosfonato de dietilo de la etapa 2 anterior. La ^1H RMN (MeOD- d_4) obtenida para el ácido 4-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)bencilfosfónico (**25**) fue: δ 8,72 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 7,36-7,30 (m, 4H), 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,78 (s, 1H), 6,67 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,98 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,20 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,04 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,54 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). LRMS [M+H] = 528,2.

Ejemplo 26 (Tabla 1: Compuesto 26): Síntesis de ácido 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)etilfosfónico (26)



Etapa 1: 2-(2-(2-yodoetoxi)etoxi)etilfosfonato de dietilo

Se preparó 2-(2-(2-yodoetoxi)etoxi)etilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 - Etapa 1.

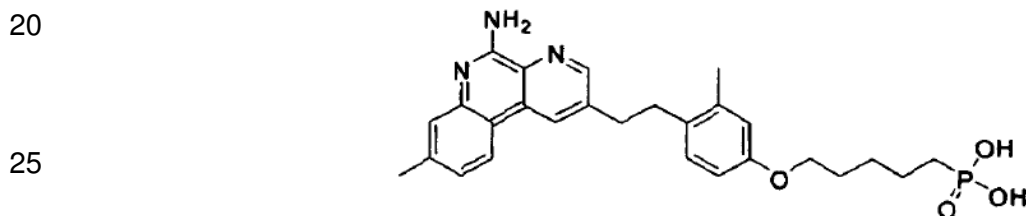
Etapa 2: 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)etilfosfonato de dietilo

Se preparó 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)etilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 2, pero utilizando como reactivo el 2-(2-(2-yodoetoxi)etoxi)etilfosfonato de dietilo de la etapa 1 anterior.

5 *Etapa 3: ácido 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)etilfosfónico (26)*

Se preparó ácido 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)etilfosfónico (**26**) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 3, pero utilizando el 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)etilfosfonato de dietilo de la etapa 2 anterior. La ¹H RMN (MeOD-d₄) obtenida para el 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)etilfosfónico (**26**) fue: δ 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,36 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,75 (s, 2H), 6,64 (d, 1H, J = 10,8 Hz), 4,09-4,06 (m, 2H), 3,80-3,76 (m, 2H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,643,59 (m, 2H), 3,53-3,49 (m, 2H), 3,25 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,09 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,58 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,13-2,01 (m, 2H). LRMS [M+H] = 540,2.

15 *Ejemplo 27 (Tabla 1: Compuesto 27): Síntesis de ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentilfosfónico (27)*



30 *Etapa 1: 5-bromopentilfosfonato de dietilo*

El 5-bromopentilfosfonato de dietilo se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 - Etapa 1, pero utilizando como reactivo 1,5-dibromopentano disponible en el mercado.

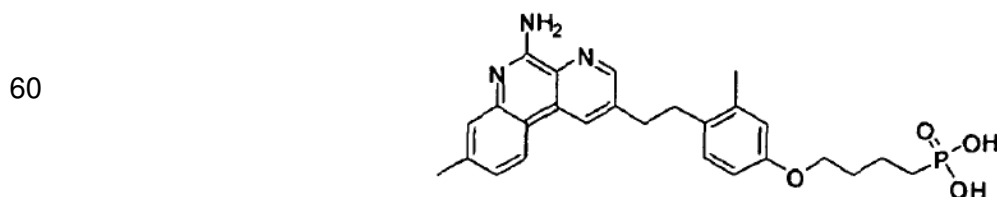
35 *Etapa 2: 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentilfosfonato de dietilo*

Se preparó 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 2, pero utilizando como reactivo el 5-bromopentilfosfonato de dietilo de la etapa 1 anterior.

40 *Etapa 3: ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentilfosfónico (27)*

45 Se preparó ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentilfosfónico (**27**) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 3, pero utilizando el 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentilfosfonato de dietilo de la etapa 2 anterior. La ¹H RMN (dimetilsulfóxido-d₆) obtenida para el ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)pentilfosfónico (**27**) fue: δ 8,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,71 (s, 1H), 6,65 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 3,87 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,12 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,96 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,5 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,51-1,41 (m, 2H). LRMS [M+H] = 494,2.

50 *Ejemplo 28 (Tabla 1: Compuesto 28): Síntesis de ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butilfosfónico (28)*



Etapa 1: 4-bromobutilfosfonato de dietilo

Se preparó 4-bromobutilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 - Etapa 1, pero utilizando como reactivo 1,4-dibromobutano disponible en el mercado.

Etapa 2: 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butilfosfonato de dietilo

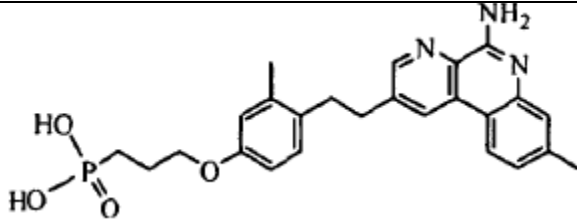
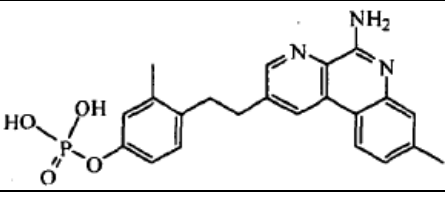
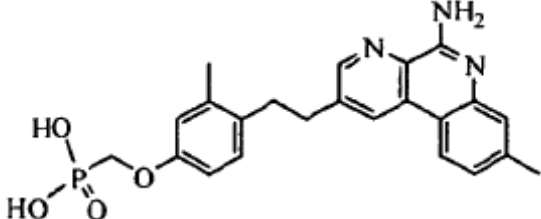
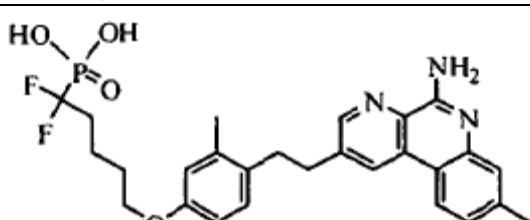
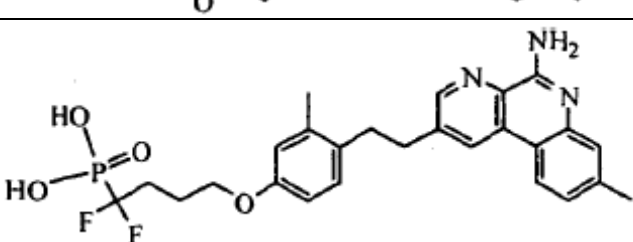
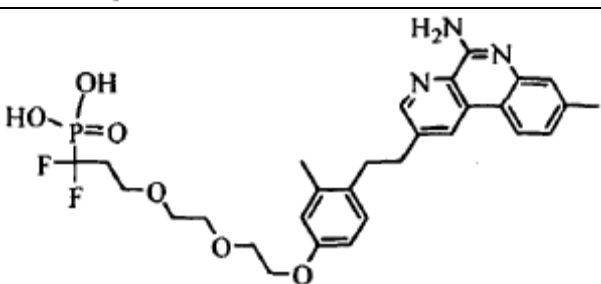
Se preparó 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butilfosfonato de dietilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 2, pero utilizando como reactivo el 4-bromobutilfosfonato de dietilo de la etapa 1 anterior.

Etapa 3: ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butilfosfónico (28)

Se preparó ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butilfosfónico (**28**) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 - Etapa 3, pero utilizando el 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butilfosfonato de dietilo de la etapa 2 anterior. La ¹H RMN (dimetilsulfóxido-d6) obtenida para el ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)butilfosfónico (**28**) fue: δ 8,93 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,51 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,71 (s, 1H), 6,63 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 3,89 (t, 2H, J = 6,09 Hz), 3,12 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,96 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,47 (s, 3H), 2,34-2,31 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,80-1,67(m, 4H), 1,67-1,61 (m, 2H). LRMS [M+H] = 480,2.

En la Tabla 1 se presentan los compuestos de Fórmula (I), preparados siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, junto con los datos de [M+H] y los datos de CE₅₀ (nM) del TLR7 humano.

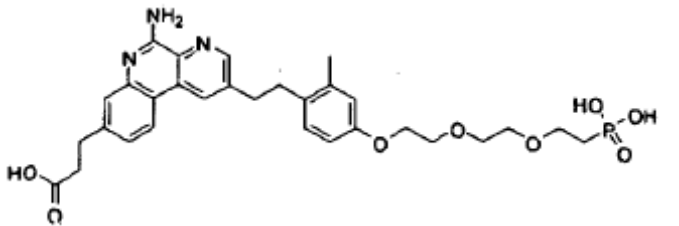
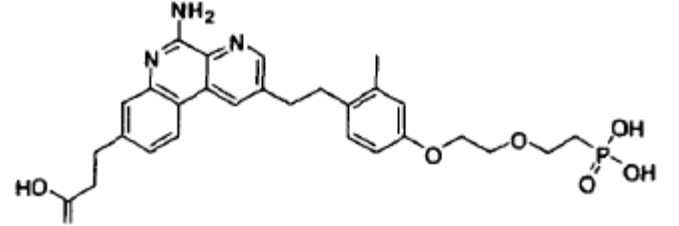
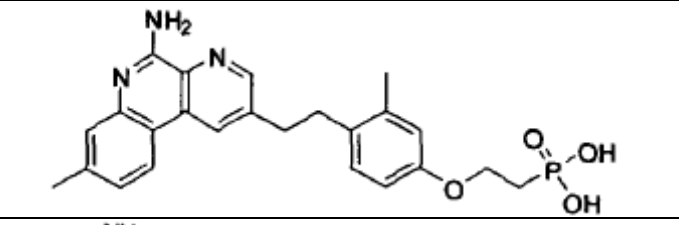
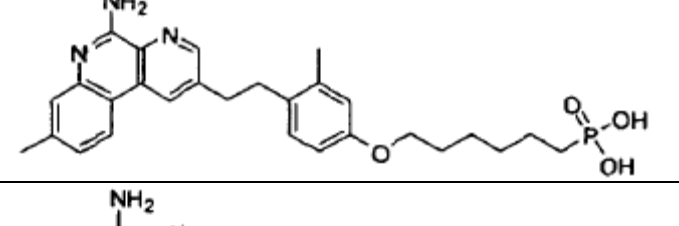
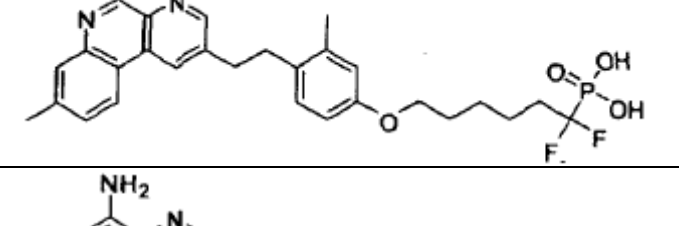
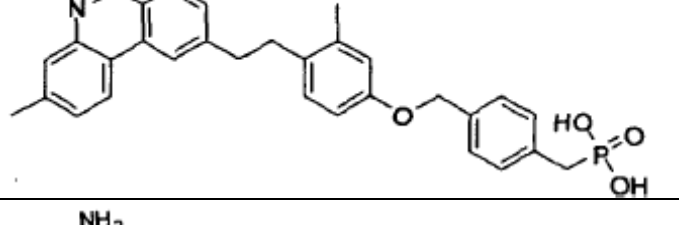
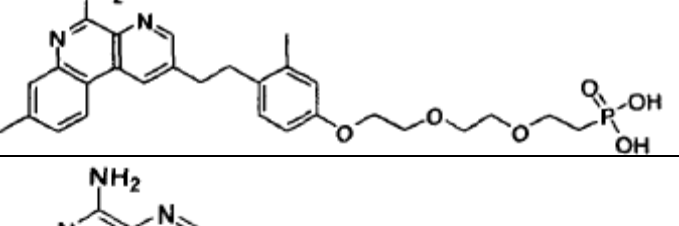
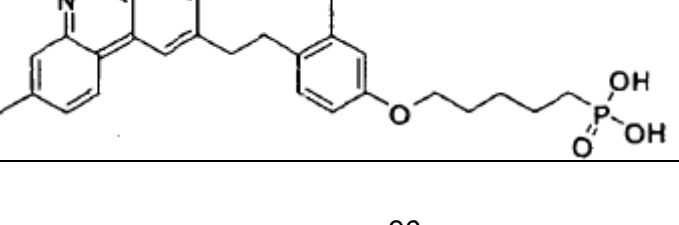
Tabla 1

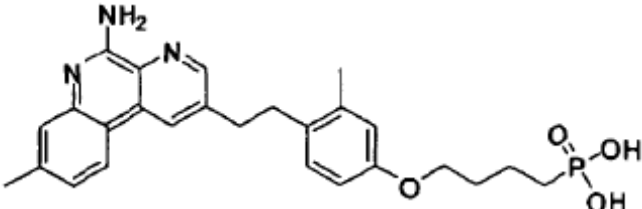
Número de compuesto	Estructura	Datos físicos NMR y/o MS (m/z) [M+H]	TLR7 humano EC50 (nM) HEK293
1		466,2	226
2		424,0	315
3		438,0	3170
4		530,2	559
5		516,2	308
6		590,2	1640

5	7		546,3	1010
10	8		578,2	375
15	9		502,6	390
20	10		450,2	153
25	11		452,2	90
30	12		468,1	201
35				
40				
45				
50				
55				
60				
65				

5	13		514,2	1051
10	14		452,2	885
15	15		524,2	65
20	16		574,2	137
25	17		648,2	5
30	18		641,6	964
35	19		604,2	360

65

5	20		598,2	384
10	21		554,2	204
20	22		452,2	1160
25	23		508,2	791
30	24		544,2	4260
35	25		528,2	975
40	26		540,2	2592
45	27		494,2	921
50				
55				
60				
65				

5 28		480,2	524
---------	--	-------	-----

10

Ensayos

15 Se analizaron los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento para medir su capacidad para modular el receptor tipo Toll 7.

Ensayo de células mononucleares de sangre periférica humana

20 Se ha ensayado la bioactividad de los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento en el ensayo de sangre periférica humana (PBMC humanas) utilizando un panel de donantes humanos normales independientes según las directrices aprobadas por el comité de revisión institucional. Se aislaron PBMC humanas a partir de sangre periférica reciente utilizando un gradiente de densidad de Ficoll (GE Healthcare 17-1440-03). Se dispusieron en capas 30-35 ml de sangre periférica humana sobre 15 ml de Ficoll en tubos cónicos de 50 ml, seguido de centrifugación a 1.800 rpm (centrífuga Eppendorf 5810R con tapones anticontaminación en las cubetas tubulares) a temperatura ambiente durante 30 minutos sin aceleración ni freno. A continuación se recogieron las capas leucocitarias y se transfirieron a nuevos tubos cónicos de 50 ml y se lavaron dos veces en medio completo que consistía en RPMI 1640 (11875085 de Invitrogen Corporation, Carlsbad, California) complementado con suero de ternera fetal al 10% inactivado por calor (Gibco 10099-141), Pen-Strep al 1% (Gibco #15140-122), aminoácidos no esenciales 1 mM (Gibco # 11140-O50), piruvato sódico 1 mM (Gibco #11360-070), L-glutamina 2 mM (Gibco #25030-081) y de HEPES 1 mM (Gibco #15630-080). A continuación se contaron las células viables utilizando tinción con azul de tripano, se sembraron en placas de fondo plano de 96 pocillos (Becton Dickinson #353070) a 2×10^5 células por pocillo en un volumen total de medio completo de 200 μ l. A continuación se añadieron los compuestos en un formato de respuesta a la dosis de 10 puntos partiendo de 100 μ M, dilución triple. Los pocillos testigos negativos recibieron la misma concentración de DMSO. Se recogieron los sobrenadantes de cultivo después de 18-24 horas de incubación a 37°C, CO₂ al 5%, se almacenaron a -20°C hasta su uso posterior.

35 Se midieron los niveles de IL-6 en los sobrenadantes de cultivo utilizando un kit Luminex (Biorad). El análisis de datos se realizó utilizando el software Prism de GraphPad (San Diego, CA). Se generaron las curvas de respuesta a la dosis para cada compuesto y se determinaron los valores de CE₅₀ como la concentración que da el 50% de la señal máxima.

Ensayo de gen indicador

45 Se transfectaron de manera estable células renales embrionarias humanas 293 (HEK 293) con TLR7 humano y un vector indicador luciferasa inducido por NF- κ B (pNifty-Luciferasa). Como ensayo testigo, se utilizaron Hek293 normales transfectadas con pNifty-Luc. Se cultivaron las células en DMEM complementado con L-glutamina 2 mM, FBS inactivado por calor al 10%, estreptomycin y penicilina al 1%, 2 μ g/ml de puromicina (InvivoGen #ant-pr-5) y 5 μ g/ml de blasticidina (Invitrogen #46-1120). El sustrato y tampón de ensayo de luciferasa Bright-Glo™ fueron suministrados por Promega #E263B y #E264B (sustrato y tampón de ensayo respectivamente). Las placas de fondo transparente de 384 pocillos fueron suministradas por Greiner Bio-One (#789163-G) y eran placas personalizadas con códigos de barras.

55 Se sembraron en placas las células a una concentración de 25.000 células/pocillo en placas de 384 pocillos en un volumen final de 50 μ l de medio. Se dejó que las células se adhiriesen a las placas después de un cultivo durante toda la noche (18 horas) a 37°C y CO₂ al 5%. A continuación se repartieron en cada pocillo los compuestos testigos positivos y experimentales sometidos a dilución en serie y se incubaron durante 7 horas a 37°C y CO₂ al 5%. Las células estimuladas con DMSO solo también sirven como testigos negativos. Después de la incubación, se añadieron a cada pocillo 30 μ l del tampón sustrato y tampón de ensayo de premezcla según las instrucciones del fabricante. Se leyó la señal de luminiscencia en una máquina CLIPR con un tiempo de integración de 20 segundos por placa.

60 Se generaron las curvas de respuesta a la dosis para cada compuesto y se determinaron los valores de CE₅₀ como la concentración que da el 50% de la señal máxima.

65

Determinados resultados de ensayo

Los diversos compuestos de Fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, presentan propiedades farmacológicas, por ejemplo, como indican los ensayos *in vitro* descritos en la presente solicitud. El valor de CE₅₀ en esos experimentos se proporciona como la concentración del compuesto de ensayo en cuestión que provoca una respuesta a mitad de camino entre la medida basal y las respuestas máximas. En determinados ejemplos, los compuestos de Fórmula (I) tienen valores de CE₅₀ en el intervalo comprendido entre 1 nM y 100 µM. En otros ejemplos, los compuestos de Fórmula (I) tienen valores de CE₅₀ en el intervalo comprendido entre 1 nM y 50 µM. En otros ejemplos, los compuestos de Fórmula (I) tienen valores de CE₅₀ en el intervalo comprendido entre 1 nM y 25 µM. En otros ejemplos, los compuestos de Fórmula (I) tienen valores de CE₅₀ en el intervalo comprendido entre 1 nM y 20 µM. En otros ejemplos, los compuestos de Fórmula (I) tienen valores de CE₅₀ en el intervalo comprendido entre 1 nM y 15 µM. En otros ejemplos, los compuestos de Fórmula (I) tienen valores de CE₅₀ en el intervalo comprendido entre 1 nM y 10 µM. En otros ejemplos, los compuestos de Fórmula (I) tienen valores de CE₅₀ en el intervalo comprendido entre 1 nM y 5 µM. En otros ejemplos, los compuestos de Fórmula (I) tienen valores de CE₅₀ en el intervalo comprendido entre 1 nM y 2 µM. En otros ejemplos, los compuestos de Fórmula (I) tienen valores de CE₅₀ en el intervalo comprendido entre 1 nM y 1 µM. En otros ejemplos, los compuestos de Fórmula (I) tienen valores de CE₅₀ en el intervalo comprendido entre 1 nM y 500 nM. En otros ejemplos, los compuestos de Fórmula (I) tienen valores de CE₅₀ en el intervalo comprendido entre 1 nM y 250 nM. En otros ejemplos, los compuestos de Fórmula (I) tienen valores de CE₅₀ en el intervalo comprendido entre 1 nM y 100 nM. En otros ejemplos, los compuestos de Fórmula (I) tienen valores de CE₅₀ en el intervalo comprendido entre 1 nM y 50 nM. En otros ejemplos, los compuestos de Fórmula (I) tienen valores de CE₅₀ en el intervalo comprendido entre 1 nM y 25 nM. En otros ejemplos, los compuestos de Fórmula (I) tienen valores de CE₅₀ en el intervalo comprendido entre 1 nM y 10 nM. Tales valores de CE₅₀ se obtienen con respecto a la actividad del resiquimod ajustada al 100%.

A modo de ejemplo solamente, en la Tabla 1 se enumeran las CE₅₀ para la estimulación de TLR-7 mediante determinados compuestos de Fórmula (I).

Formulación con adyuvantes que contienen aluminio

Se evaluó la unión de los compuestos de Fórmula (I) proporcionados en el presente documento a adyuvantes que contienen aluminio a pH 9 y pH 6,5 utilizando HPLC para supervisar la presencia del compuesto de Fórmula (I) en el sobrenadante.

Evaluación de la unión a pH 9

Se disolvió Compuesto 1 (0,5 mg/ml) en NaOH 10 mM y se añadió al adyuvante de hidróxido de aluminio (2 mg/ml), lo que dio como resultado una formulación de 100 µg/dosis. Se evaluó el sobrenadante con HPLC utilizando un gradiente balístico (desde CH₃CN al 10%-TFA al 0,1% hasta CH₃CN al 100%-TFA al 0,1% en 2,5 minutos) en una columna ACE C18 (50 cm x 4,6 mm) a 45°C. Para evaluar el efecto sobre la unión del tiempo de incubación y de la temperatura del sobrenadante, se evaluó el sobrenadante a una temperatura del sobrenadante de temperatura ambiente y a 37°C después de 1 hora, 5 horas y 24 horas. También se evaluó un testigo sin hidróxido de aluminio. Los cromatogramas de HPLC para las formulaciones del compuesto 1 con y sin hidróxido de aluminio, a la temperatura o tiempo de incubación, indicaron que el compuesto 1 no estaba presente en el sobrenadante cuando se incluía en la formulación hidróxido de aluminio. La Figura 1 muestra la concentración de compuesto 1 en el sobrenadante, tal como se mide mediante HPLC, para el compuesto 1 con alumbre a temperatura ambiente y 37°C, y para el compuesto 1 solo (testigo).

Se disolvió Compuesto 5 (1 mg/ml) en NaOH 10 mM y se añadió al adyuvante de hidróxido de aluminio (2 mg/ml), lo que dio como resultado una formulación de 100 µg/dosis. Se evaluó el sobrenadante con HPLC utilizando un gradiente balístico (desde CH₃CN al 10%-TFA al 0,1% hasta CH₃CN al 100%-TFA al 0,1% en 2,5 minutos) en una columna ACE C18 (50 cm x 4,6 mm) a 45°C. Para evaluar el efecto sobre la unión del tiempo de incubación y de la temperatura del sobrenadante, se evaluó el sobrenadante a una temperatura del sobrenadante de temperatura ambiente y a 37°C después de 1 hora, 5 horas y 24 horas. También se evaluó un testigo sin hidróxido de aluminio. Los cromatogramas de HPLC para las formulaciones del compuesto 5 con y sin hidróxido de aluminio, a la temperatura o tiempo de incubación, indicaron que el compuesto 5 no estaba presente en el sobrenadante cuando se incluía hidróxido de aluminio en la formulación.

Evaluación de la unión a pH 6,5

Se disolvió Compuesto 1 (0,5 mg/ml) en NaOH 10 mM y se añadió al adyuvante de hidróxido de aluminio (2 mg/ml), lo que dio como resultado una formulación de 100 µg/dosis. Se ajustó el pH de la solución a pH 6,5 utilizando HCl. Se evaluó el sobrenadante con HPLC utilizando un gradiente balístico (desde CH₃CN al 10%-TFA al 0,1% hasta CH₃CN al 100%-TFA al 0,1% en 2,5 minutos) en una columna ACE C18 (50 cm x 4,6 mm) a 45°C. Para evaluar el efecto sobre la unión del tiempo de incubación y de la temperatura del sobrenadante, se evaluó el sobrenadante a una temperatura del sobrenadante de temperatura ambiente y a 37°C después de 1 hora, 5 horas y 24 horas. También se evaluó un testigo sin hidróxido de aluminio. Los cromatogramas de HPLC para las

formulaciones del compuesto 1 con y sin hidróxido de aluminio, a la temperatura o tiempo de incubación, indicaron que el compuesto 1 no estaba presente en el sobrenadante cuando se incluía hidróxido de aluminio en la formulación.

5 Evaluación de la unión a pH 6,7

Se disolvió Compuesto 5 (1 mg/ml) en tampón histidina 10 mM (1 mg/ml) y se añadió al adyuvante de hidróxido de aluminio (2 mg/ml), lo que dio como resultado una formulación de 100 µg/dosis. Se evaluó el sobrenadante con HPLC utilizando un gradiente balístico (desde CH₃CN al 10%-TFA al 0,1% hasta CH₃CN al 100%-TFA al 0,1% en 2,5 minutos) en una columna ACE C18 (50 cm x 4,6 mm) a 45°C. Para evaluar el efecto sobre la unión del tiempo de incubación y de la temperatura del sobrenadante, se evaluó el sobrenadante a una temperatura del sobrenadante de temperatura ambiente y a 37°C después de 1 hora, 5 horas y 24 horas. También se evaluó un testigo sin hidróxido de aluminio. Los cromatogramas de HPLC para las formulaciones del compuesto 5 con y sin hidróxido de aluminio, a la temperatura o tiempo de incubación, indicaron que el compuesto 5 no estaba presente en el sobrenadante cuando se incluía hidróxido de aluminio en la formulación.

Evaluación de la unión a pH 9 (tampón histidina ajustado a pH 9)

Se utilizó un método de extracción con disolvente orgánico para evaluar si el compuesto 1 se unía covalentemente al hidróxido de aluminio. Se preparó la formulación de la siguiente manera: 2 mg/ml de hidróxido de aluminio, 100 µg/dosis de compuesto 1, tampón histidina 10 mM) y se ajustó el pH a 9. También se preparó una formulación testigo sin hidróxido de aluminio.

Se mezcló un ml de la formulación que contenía alumbre con 1 ml de KH₂PO₄ 1 M, pH 9 (concentración final 0,5 M, pH 9) y se dejó en agitación suave durante toda la noche a 37°C para permitir la desorción del compuesto 1 (compuesto 5) desde el hidróxido de aluminio a través del intercambio de ligandos con los aniones fosfato. A continuación se realizó la extracción orgánica: se mezcló 1 ml de cada muestra con 1 ml de n-butanol y se agitaron en vórtex. Después de formarse 2 fases, se recuperó la fase superior (butanol), se secó con N₂ y se resuspendió en MeOH/ NaOH 10mM. Se llevó a cabo el análisis de HPLC para los sobrenadantes de la formulación y para las muestras extraídas con butanol (columna C18; B al 0%-100% en 2 minutos; A = TFA al 0,1% en H₂O, B = TFA al 0,1% en ACN). Se observó un aumento de las cantidades de compuesto 1 en el sobrenadante de la formulación tratada con KH₂PO₄, lo que indica la desorción del compuesto 1 por los aniones fosfato. Se observó la misma tendencia con las muestras extraídas. Los datos obtenidos se proporcionan en la Tabla 2 que se presenta a continuación:

	Tiempo de retención (min.)	Área	Concentración (mg/ml)
Sobrenadante de Compuesto 1	1,9	2687	0,005 +/- 0,001
Sobrenadante de Compuesto 1 fosfato	1,9	32303	0,059 +/- 0,001
Sobrenadante de Compuesto 1 testigo	1,9	180678	0,329 +/- 0,001
Extracto de Compuesto 1	1,9	15008	0,027 +/- 0,001
Extracto de Compuesto 1 fosfato	1,9	65427	0,119 +/- 0,001
Extracto de Compuesto 1 testigo	1,9	119470	0,217 +/- 0,001

Se evaluó la adsorción de los compuestos 6, 16, 17, 19 y 20 al hidróxido de aluminio de la siguiente manera: a tres equivalentes en volumen de hidróxido de aluminio acuoso (2 mg/ml) se añadió un equivalente en volumen de compuesto en tampón histidina 10 mM (4 mg/ml) a pH 6,8. Se diluyó la solución resultante 10 veces con tampón histidina testigo a una concentración final de compuesto de 0,1 mg/ml. Se incubaron las soluciones diluidas a 37°C durante 5 horas. Se centrifugaron las muestras a 14.000 rpm durante 10 minutos para sedimentar el material insoluble. Se evaluó el sobrenadante (junto con un patrón interno) mediante LC-MS/MS utilizando un gradiente balístico (desde CH₃CN al 5%-ácido fórmico al 0,5% hasta CH₃CN al 95%-ácido fórmico al 1,0% en 3,5 minutos) en una columna Waters Atlantis dC18 (50 mm x 2,1 mm) a temperatura ambiente frente a una curva de calibración preparada a concentraciones de compuesto conocidas que iban desde 0,005 mM hasta 50 mM. La concentración en el sobrenadante se calculó como el % no unido al alumbre en comparación con el testigo; el % unido al alumbre se calculó como el 100% menos el % no unido. En la Tabla 3 se enumera el % de unión de los respectivos compuestos ensayados:

Compuesto de la Tabla 1	% unido al alumbre
6	98,2
16	94,5
17	96,2
19	96,0
20	97,0

5 El compuesto 1 es intrínsecamente fluorescente. La microscopía confocal del adyuvante de hidróxido de aluminio (3 mg/ml) antes y después de mezclarse con el compuesto 1 (0,25 mg/ml) muestra visualmente que el compuesto fosfo se asocia con las partículas de la sal metálica insoluble.

15 Se utiliza un protocolo de desorción para confirmar adicionalmente la unión de los compuestos al adyuvante de hidróxido de aluminio. Se trata la formulación de compuesto/adyuvante (fluorescente) con tampón fosfato 0,5 M y a continuación se lava con agua (para los compuestos hidrosolubles) o butanol (para los compuestos poco hidrosolubles). A continuación se analiza el adyuvante lavado y, al igual que el adyuvante de hidróxido de aluminio antes de haber sido mezclado con el compuesto, no presenta fluorescencia.

20 Los estudios de estabilidad demuestran que los compuestos adsorbidos son estables durante varias semanas, tanto en términos de estabilidad del compuesto como de adsorción. Todos los compuestos 1, 6, 16, 17, 19 y 20 presentan al menos un 95% de adsorción durante al menos un período de 3 semanas. La continuación del estudio de los compuestos 19 y 20 demuestra que son estables durante 6 semanas o más.

25 **Exposición sistémica tras su administración in vivo**

Se administran los compuestos 6, 16, 19 y 20 a ratones Balb/C mediante inyección intramuscular a 100 µg (4 mg/kg), con tampón solo o después de la adsorción a un adyuvante de hidróxido de aluminio. Se sigue durante 24 horas la exposición sérica sistémica de los compuestos. Como se muestra en la Figura 3 para el compuesto 16, mientras que los compuestos no adsorbidos tienen una concentración sérica inicial alta que disminuye rápidamente, los compuestos adsorbidos presentan una respuesta mucho más plana que se mantiene durante un período más largo.

35 De forma similar, se miden los niveles musculares de los compuestos 1, 6, 16, 17, 19 y 20 a las 24 horas de la inyección intramuscular (100 µg) en ratones Balb/C (3 por grupo) en combinación con antígenos proteicos, con o sin el adyuvante de hidróxido de aluminio. A excepción del compuesto 1, los compuestos son indetectables si se inyectan sin el adyuvante, pero se detectan fácilmente si se inyectan con el adyuvante. El compuesto 1 es poco soluble en tampón histidina, lo que explica su comportamiento diferente. Por lo tanto, la adsorción al adyuvante conserva un alto nivel de los fosfonatos solubles en los lugares de la inyección a nivel local.

40 Se miden las citocinas en suero 24 horas después de la inmunización con el compuesto 6, con o sin adyuvante de hidróxido de aluminio, o con tampón solo. Los niveles de IL-6 y de mKC son aproximadamente 4 veces superiores tras la administración del compuesto 6 sin adyuvante, y los niveles de MCP-1 son aproximadamente 20 veces superiores (en comparación con el vehículo solo). Por el contrario, cuando se administra en combinación el adyuvante, los niveles son < 2 veces superiores (véase la Figura 4; véase también la Figura 5 para los resultados con el compuesto 20). De forma similar, la adsorción al adyuvante de hidróxido de aluminio disminuye la proporción de linfocitos T CD4+ que también son CD69+ y la proporción de linfocitos B CD19+ que también son CD86+, y este efecto se observa tanto en el bazo como en los ganglios linfáticos de drenaje. Por ejemplo, la adsorción reduce la proporción de linfocitos B CD86+ de aproximadamente un 75% a aproximadamente un 15%.

50 **Efecto sobre la unión de los antígenos de MenB al hidróxido de aluminio**

Se utilizó SDS-PAGE para evaluar el efecto de la unión del compuesto 1 al adyuvante de hidróxido de aluminio sobre la capacidad de los antígenos de MenB para unirse al adyuvante de hidróxido de aluminio. Se disolvió compuesto 1 en NaOH 10 mM a una concentración final de 0,5 mg/ml. Se combinaron alumbre y el Compuesto 1 a una relación en peso 1:6 (Compuesto 1:Alumbre) en presencia de una concentración final de histidina 10 mM. Se ajustó el pH a 9,2 y se agitó suavemente la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente, permitiendo que se produjera la reacción. Se centrifugó la mezcla a 5.000 x g durante 10 minutos y se descartó el sobrenadante. Se resuspendió el sedimento (es decir, el alumbre modificado con compuesto 1) en el tampón alumbre inicial para obtener la concentración de alumbre de partida. Se ajustó el pH a 6,5. A continuación, se utilizó el alumbre modificado para la formulación con los antígenos de MenB.

65 En la Figura 2 se muestra el análisis SDS-PAGE del sobrenadante de antígenos de MenB formulado con adyuvante de hidróxido de aluminio solo (alumbre) o con adyuvante de hidróxido de aluminio junto con el compuesto 1. Los antígenos de MenB evaluados fueron 287-953, 936-741 y 961c, antígenos que se describen en el documento WO2004/032958 y Giuliani *et al.* (2006) PNAS EE.UU. 103:10834-9. Las calles indicadas como "Sn" y "TCA"

representan el análisis de los sobrenadantes de las formulaciones después de la centrifugación para sedimentar el adyuvante de hidróxido de aluminio. Las calles indicadas como "Des" representan el análisis de los antígenos recuperados después de la desorción desde el hidróxido de aluminio con tampón fosfato 0,5 M. La Figura 2 muestra que los antígenos de MenB se unen al hidróxido de aluminio con tanta eficacia con el compuesto 1 que sin el compuesto 1.

También se evaluó la adsorción del compuesto 16 y el compuesto 17 al hidróxido de aluminio utilizando la formulación de alumbre descrita anteriormente para el compuesto 1. El análisis mediante HPLC demostró que, para ambos compuestos, no se observaba compuesto en el sobrenadante después de la adición de hidróxido de aluminio. Sin embargo, el compuesto 16 y el compuesto 17 se recuperaron después de la desorción con KH_2PO_4 0,5 M. Advértase que no era necesaria la extracción con disolvente orgánico debido a la solubilidad en agua de los dos compuestos. Además, se llevó a cabo el análisis SDS-PAGE de la unión al antígeno en presencia del compuesto 16 o del compuesto 17 como se ha descrito anteriormente. Para ambos compuestos, los 3 antígenos de MenB fueron completamente adsorbidos al alumbre modificado con compuesto 16 y al alumbre modificado con compuesto 17.

Se ensayaron los antígenos de MenB para determinar su potencia inmunógena *in vivo* utilizando un ensayo de anticuerpos bactericidas séricos (SBA). La figura 6 muestra los títulos de bactericida contra la cepa NZ98 de sueros obtenidos después de la inmunización con 5CVMB combinado con (a) adyuvante de hidróxido de aluminio solo, (b) adyuvante de hidróxido de aluminio + 25 μg de compuesto 6, (c) adyuvante de hidróxido de aluminio + 100 μg de compuesto 6, (d) compuesto 6 solo, o (e) adyuvante de hidróxido de aluminio y vesículas de membrana externa de MenB. La adsorción previa del compuesto 6 al adyuvante de hidróxido de aluminio proporciona un gran aumento del título de SBA, y mucho mayor de lo esperado en base a los resultados observados con el compuesto 6 solo.

Se observan efectos similares con otros agonistas de TLR7 de la invención. Por ejemplo, la Figura 7 muestra los resultados para el compuesto 20, utilizando 5CVMB formulado (a) sin adyuvantes, (b) con adyuvante de hidróxido de aluminio + OMV, (c) con 100 μg de compuesto 20, (d) con 25 μg de compuesto 20 + adyuvante de hidróxido de aluminio, o (e) 100 μg de compuesto 20 + adyuvante de hidróxido de aluminio. La Figura 8 muestra los resultados para el compuesto 19, con 5CVMB formulado (a) sin adyuvantes, (b) con adyuvante de hidróxido de aluminio y vesículas, (c) con 100 μg de compuesto 19, (d) con 25 μg de compuesto 19, (e) con 100 μg de compuesto 19 + adyuvante de hidróxido de aluminio, o (f) con 25 μg de compuesto 19 + adyuvante de hidróxido de aluminio.

El compuesto 20 se adsorbe previamente al hidróxido de aluminio para investigar la cobertura de cepas de los sueros obtenidos después de la inmunización con un 5CVMB modificado en los que la proteína de fusión GNA2091/1870 se sustituye por la proteína de fusión '936-10A-10A' descrita en la solicitud de patente internacional presentada el 27 de agosto de 2010 que reivindica prioridad del documento USSN 61/237.576 (SEC ID N°: 126 en el mismo). La siguiente tabla muestra los títulos contra cinco cepas diferentes después de la formulación de los tres polipéptidos con (a) adyuvante de hidróxido de aluminio solo, (b) adyuvante de hidróxido de aluminio + 25 μg de vesículas de membrana externa, (c) adyuvante de hidróxido de aluminio con 100 μg de compuesto 20, (d) adyuvante de hidróxido de aluminio con 25 μg de compuesto 20, (e) adyuvante de hidróxido de aluminio con 5 μg de compuesto 20, o (f) adyuvante de hidróxido de aluminio + IC31™:

	MC58	NZ98	961-594 5	UK355	599
(a)	16384	1024	16384	256	65536
(b)	32768	4096	8192	2048	>65536
(c)	>65536	16384	32768	4096	>65536
(d)	32768	2048	16384	1024	>65536
(e)	>65536	4096	8192	2048	>65536
(f)	>65536	8192	16384	2048	>65536

Por lo tanto, el compuesto 20 mejora la cobertura de cepas en comparación con el hidróxido de aluminio solo.

Se entiende que los ejemplos y las formas de realización descritos en el presente documento tienen sólo fines ilustrativos y que serán sugeridas a los expertos en la materia diversas modificaciones o cambios en vista de los mismos y que deben incluirse dentro de la presente solicitud y alcance de las reivindicaciones adjuntas.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> NOVARTIS AG

<120> COMPOSICIONES INMUNÓGENAS QUE INCLUYEN MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DE TLR

<130> P055393W0

ES 2 443 952 T3

<140> PCT/IB2010/_
 <141> 01-09-2010

5 <150> EE.UU. 61/239.156
 <151> 02-09-2009

<160> 8

10 <170> SeqWin2010, versión 1.0

<210> 1
 <211> 248
 <212> PRT
 15 <213> *Neisseria meningitidis*

<400> 1

20 Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15

25 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 25 30

30 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45

35 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 55 60

40 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 70 75 80

45 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His
 85 90 95

50 Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His
 100 105 110

55 Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala
 115 120 125

60 Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr
 130 135 140

65 Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr
 145 150 155 160

70 Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His
 165 170 175

75 Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys
 180 185 190

80 Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn
 195 200 205

85 Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala
 210 215 220

90 Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg
 225 230 235 240

95 His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
 245

<210> 2
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 <400> 2

5
 10
 15 Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
 20 Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
 50 Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
 65 Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
 80 Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
 95 Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly
 110 Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
 125 His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
 140 Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu
 155 Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala
 170 Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser
 185 Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln
 200 Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu
 215 225 Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 230 235 240
 245
 65

ES 2 443 952 T3

<210> 3
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

5

<400> 3

10

Val Ala Ala Asp Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
 1 5 10 15

15

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser

20

20 25 30

Ile Pro Gln Asn Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys
 35 40 45

25

Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu
 50 55 60

30

Lys Asn Asp Lys Ile Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val
 65 70 75 80

Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys
 85 90 95

35

Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn
 100 105 110

Pro Asp Lys Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser
 115 120 125

40

Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys
 130 135 140

Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg
 145 150 155 160

45

Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile
 165 170 175

Glu His Leu Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu
 180 185 190

50

Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg
 195 200 205

Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp
 210 215 220

55

Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys
 225 230 235 240

Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
 245 250

60

<210> 4
 <211> 644
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

65

<400> 4

5

Met Ala Ser Pro Asp Val Lys Ser Ala Asp Thr Leu Ser Lys Pro Ala
 1 5 10 15

10

Ala Pro Val Val Ser Glu Lys Glu Thr Glu Ala Lys Glu Asp Ala Pro
 20 25 30

15

Gln Ala Gly Ser Gln Gly Gln Gly Ala Pro Ser Ala Gln Gly Gly Gln
 35 40 45

Asp Met Ala Ala Val Ser Glu Glu Asn Thr Gly Asn Gly Gly Ala Ala
 50 55 60

20

Ala Thr Asp Lys Pro Lys Asn Glu Asp Glu Gly Ala Gln Asn Asp Met
 65 70 75 80

Pro Gln Asn Ala Ala Asp Thr Asp Ser Leu Thr Pro Asn His Thr Pro
 85 90 95

25

30

35

40

45

50

55

60

65

	Ala	Ser	Asn	Met	Pro	Ala	Gly	Asn	Met	Glu	Asn	Gln	Ala	Pro	Asp	Ala
				100					105					110		
5	Gly	Glu	Ser	Glu	Gln	Pro	Ala	Asn	Gln	Pro	Asp	Met	Ala	Asn	Thr	Ala
			115					120					125			
	Asp	Gly	Met	Gln	Gly	Asp	Asp	Pro	Ser	Ala	Gly	Gly	Glu	Asn	Ala	Gly
10		130				135						140				
	Asn	Thr	Ala	Ala	Gln	Gly	Thr	Asn	Gln	Ala	Glu	Asn	Asn	Gln	Thr	Ala
	145					150					155					160
	Gly	Ser	Gln	Asn	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Asn	Pro	Ser	Ala	Thr	Asn	Ser
15					165					170					175	
	Gly	Gly	Asp	Phe	Gly	Arg	Thr	Asn	Val	Gly	Asn	Ser	Val	Val	Ile	Asp
				180					185					190		
	Gly	Pro	Ser	Gln	Asn	Ile	Thr	Leu	Thr	His	Cys	Lys	Gly	Asp	Ser	Cys
20			195					200					205			
	Ser	Gly	Asn	Asn	Phe	Leu	Asp	Glu	Glu	Val	Gln	Leu	Lys	Ser	Glu	Phe
		210					215					220				
	Glu	Lys	Leu	Ser	Asp	Ala	Asp	Lys	Ile	Ser	Asn	Tyr	Lys	Lys	Asp	Gly
25						230					235					240
	Lys	Asn	Asp	Gly	Lys	Asn	Asp	Lys	Phe	Val	Gly	Leu	Val	Ala	Asp	Ser
30					245					250					255	
	Val	Gln	Met	Lys	Gly	Ile	Asn	Gln	Tyr	Ile	Ile	Phe	Tyr	Lys	Pro	Lys
				260					265					270		
	Pro	Thr	Ser	Phe	Ala	Arg	Phe	Arg	Arg	Ser	Ala	Arg	Ser	Arg	Arg	Ser
35			275					280					285			
	Leu	Pro	Ala	Glu	Met	Pro	Leu	Ile	Pro	Val	Asn	Gln	Ala	Asp	Thr	Leu
		290					295					300				
	Ile	Val	Asp	Gly	Glu	Ala	Val	Ser	Leu	Thr	Gly	His	Ser	Gly	Asn	Ile
40						310					315					320
	Phe	Ala	Pro	Glu	Gly	Asn	Tyr	Arg	Tyr	Leu	Thr	Tyr	Gly	Ala	Glu	Lys
					325					330					335	
	Leu	Pro	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ala	Leu	Arg	Val	Gln	Gly	Glu	Pro	Ser	Lys
45					340				345					350		
	Gly	Glu	Met	Leu	Ala	Gly	Thr	Ala	Val	Tyr	Asn	Gly	Glu	Val	Leu	His
			355					360					365			
	Phe	His	Thr	Glu	Asn	Gly	Arg	Pro	Ser	Pro	Ser	Arg	Gly	Arg	Phe	Ala
50			370				375					380				
	Ala	Lys	Val	Asp	Phe	Gly	Ser	Lys	Ser	Val	Asp	Gly	Ile	Ile	Asp	Ser
55						390					395					400
	Gly	Asp	Gly	Leu	His	Met	Gly	Thr	Gln	Lys	Phe	Lys	Ala	Ala	Ile	Asp
					405					410					415	
	Gly	Asn	Gly	Phe	Lys	Gly	Thr	Trp	Thr	Glu	Asn	Gly	Gly	Gly	Asp	Val
60				420					425					430		
	Ser	Gly	Lys	Phe	Tyr	Gly	Pro	Ala	Gly	Glu	Glu	Val	Ala	Gly	Lys	Tyr
			435					440					445			
	Ser	Tyr	Arg	Pro	Thr	Asp	Ala	Glu	Lys	Gly	Gly	Phe	Gly	Val	Phe	Ala
65			450				455					460				

5 Gly Lys Lys Glu Gln Asp Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Thr Tyr Lys
 465 470 475 480
 Val Asp Glu Tyr His Ala Asn Ala Arg Phe Ala Ile Asp His Phe Asn
 485 490 495
 10 Thr Ser Thr Asn Val Gly Gly Phe Tyr Gly Leu Thr Gly Ser Val Glu
 500 505 510
 Phe Asp Gln Ala Lys Arg Asp Gly Lys Ile Asp Ile Thr Ile Pro Val
 515 520 525
 15 Ala Asn Leu Gln Ser Gly Ser Gln His Phe Thr Asp His Leu Lys Ser
 530 535 540
 Ala Asp Ile Phe Asp Ala Ala Gln Tyr Pro Asp Ile Arg Phe Val Ser
 545 550 555
 20 Thr Lys Phe Asn Phe Asn Gly Lys Lys Leu Val Ser Val Asp Gly Asn
 560 565 570 575
 Leu Thr Met His Gly Lys Thr Ala Pro Val Lys Leu Lys Ala Glu Lys
 580 585 590
 25 Phe Asn Cys Tyr Gln Ser Pro Met Ala Lys Thr Glu Val Cys Gly Gly
 595 600 605
 Asp Phe Ser Thr Thr Ile Asp Arg Thr Lys Trp Gly Val Asp Tyr Leu
 610 615 620
 30 Val Asn Val Gly Met Thr Lys Ser Val Arg Ile Asp Ile Gln Ile Glu
 625 630 635 640
 35 Ala Ala Lys Gln

40 <210> 5
 <211> 434
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*

45 <400> 5

50

55

60

65

ES 2 443 952 T3

5 Met Val Ser Ala Val Ile Gly Ser Ala Ala Val Gly Ala Lys Ser Ala
 1 5 10
 Val Asp Arg Arg Thr Thr Gly Ala Gln Thr Asp Asp Asn Val Met Ala
 20 25 30
 10 Leu Arg Ile Glu Thr Thr Ala Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Asn Asn Gln
 35 40 45
 Thr Lys Gly Tyr Thr Pro Gln Ile Ser Val Val Gly Tyr Asn Arg His
 50 55 60
 15 Leu Leu Leu Leu Gly Gln Val Ala Thr Glu Gly Glu Lys Gln Phe Val
 65 70 75 80
 Gly Gln Ile Ala Arg Ser Glu Gln Ala Ala Glu Gly Val Tyr Asn Tyr
 85 90 95
 20 Ile Thr Val Ala Ser Leu Pro Arg Thr Ala Gly Asp Ile Ala Gly Asp
 100 105 110
 25 Thr Trp Asn Thr Ser Lys Val Arg Ala Thr Leu Leu Gly Ile Ser Pro
 115 120 125
 Ala Thr Gln Ala Arg Val Lys Ile Val Thr Tyr Gly Asn Val Thr Tyr

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 443 952 T3

		130				135					140						
5		Val 145	Met	Gly	Ile	Leu	Thr 150	Pro	Glu	Glu	Gln	Ala 155	Gln	Ile	Thr	Gln	Lys 160
		Val	Ser	Thr	Thr	Val 165	Gly	Val	Gln	Lys	Val 170	Ile	Thr	Leu	Tyr	Gln 175	Asn
10		Tyr	Val	Gln	Arg 180	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly 185	Gly	Val	Ala	Ala	Asp 190	Ile	Gly
		Ala	Gly	Leu 195	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr 200	Ala	Pro	Leu	Asp	His 205	Lys	Asp	Lys
15		Gly	Leu 210	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu 215	Asp	Gln	Ser	Val	Arg 220	Lys	Asn	Glu	Lys
		Leu	Lys	Leu	Ala	Ala	Gln 230	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr 235	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp 240
20		Ser	Leu	Asn	Thr	Gly 245	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp 250	Lys	Val	Ser	Arg	Phe 255	Asp
		Phe	Ile	Arg	Gln 260	Ile	Glu	Val	Asp	Gly 265	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu 270	Glu	Ser
25		Gly	Glu	Phe 275	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln 280	Ser	His	Ser	Ala	Leu 285	Thr	Ala	Phe
		Gln	Thr 290	Glu	Gln	Ile	Gln	Asp 295	Ser	Glu	His	Ser	Gly 300	Lys	Met	Val	Ala
30		Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile 310	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly 315	Glu	His	Thr	Ser	Phe 320
35		Asp	Lys	Leu	Pro	Glu 325	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr 330	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala 335	Phe
		Gly	Ser	Asp	Asp 340	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu 345	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp 350	Phe	Ala
40		Ala	Lys	Gln 355	Gly	Asn	Gly	Lys	Ile 360	Glu	His	Leu	Lys	Ser 365	Pro	Glu	Leu
		Asn	Val 370	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala 375	Asp	Ile	Lys	Pro	Asp 380	Gly	Lys	Arg	His
45		Ala	Val 385	Ile	Ser	Gly	Ser 390	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln 395	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser 400
		Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile 405	Phe	Gly	Gly	Lys	Ala 410	Gln	Glu	Val	Ala	Gly 415	Ser
50		Ala	Glu	Val	Lys 420	Thr	Val	Asn	Gly	Ile 425	Arg	His	Ile	Gly	Leu 430	Ala	Ala
55		Lys	Gln														

60 <210> 6
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> *Neisseria meningitidis*
 65 <400> 6

5 Ala Thr Asn Asp Asp Asp Val Lys Lys Ala Ala Thr Val Ala Ile Ala
1 Ala Ala Tyr Asn Asn Gly Gln Glu Ile Asn Gly Phe Lys Ala Gly Glu
10 Thr Ile Tyr Asp Ile Asp Glu Asp Gly Thr Ile Thr Lys Lys Asp Ala
15 Thr Ala Ala Asp Val Glu Ala Asp Asp Phe Lys Gly Leu Gly Leu Lys
20 Lys Val Val Thr Asn Leu Thr Lys Thr Val Asn Glu Asn Lys Gln Asn
25 Val Asp Ala Lys Val Lys Ala Ala Glu Ser Glu Ile Glu Lys Leu Thr
30 Thr Lys Leu Ala Asp Thr Asp Ala Ala Leu Ala Asp Thr Asp Ala Ala
35 Leu Asp Ala Thr Thr Asn Ala Leu Asn Lys Leu Gly Glu Asn Ile Thr
40 Thr Phe Ala Glu Glu Thr Lys Thr Asn Ile Val Lys Ile Asp Glu Lys
45 Leu Glu Ala Val Ala Asp Thr Val Asp Lys His Ala Glu Ala Phe Asn
50 Asp Ile Ala Asp Ser Leu Asp Glu Thr Asn Thr Lys Ala Asp Glu Ala
55 Val Lys Thr Ala Asn Glu Ala Lys Gln Thr Ala Glu Glu Thr Lys Gln
60 Asn Val Asp Ala Lys Val Lys Ala Ala Glu Thr Ala Ala Gly Lys Ala
65 Glu Ala Ala Ala Gly Thr Ala Asn Thr Ala Ala Asp Lys Ala Glu Ala
70 Val Ala Ala Lys Val Thr Asp Ile Lys Ala Asp Ile Ala Thr Asn Lys
75 Asp Asn Ile Ala Lys Lys Ala Asn Ser Ala Asp Val Tyr Thr Arg Glu
80 Glu Ser Asp Ser Lys Phe Val Arg Ile Asp Gly Leu Asn Ala Thr Thr
85 Glu Lys Leu Asp Thr Arg Leu Ala Ser Ala Glu Lys Ser Ile Ala Asp
90 His Asp Thr Arg Leu Asn Gly Leu Asp Lys Thr Val Ser Asp Leu Arg
95 Lys Glu Thr Arg Gln Gly Leu Ala Glu Gln Ala Ala Leu Ser Gly Leu
100 Phe Gln Pro Tyr Asn Val Gly
105

5 <210> 7
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido inmunoestimulador

10 <220>
<221> modified_base
<222> 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25
<223> 'n' es 'i' (Inosina)

15 <400> 7
ncncncncnc ncncncncnc ncncnc 26

20 <210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Oligopéptido policatiónico

25 <400> 8

30 Lys Leu Lys Leu Leu Leu Leu Lys Leu Lys
1 5 10

35

40

45

50

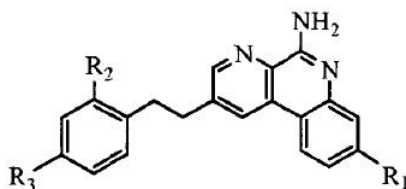
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Composición inmunógena que comprende (i) un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, (ii) un antígeno, y (iii) un adyuvante que contiene aluminio; en la que el adyuvante que contiene aluminio está seleccionado de entre hidróxido de aluminio, oxihidróxido de aluminio e hidroxifosfato de aluminio; y en la que el compuesto de Fórmula (I) es un agonista de TLR7:



Fórmula (I)

20 en la que:

- R^1 es H, alquilo C_1-C_6 , $-C(R^5)_2OH$, $-L^1R^5$, $-L^1R^6$, $-L^2R^5$, $-L^2R^6$, $-OL^2R^5$ u $-OL^2R^6$;
 L^1 es $-C(O)-$ u $-O-$;
 L^2 es alquileno C_1-C_6 , alquenileno C_2-C_6 , arileno, heteroarileno o $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$, en la que el alquileno C_1-C_6 y el alquenileno C_2-C_6 de L^2 están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos fluoro;
 cada L^3 está seleccionado independientemente de entre alquileno C_1-C_6 y $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$, en la que el alquileno C_1-C_6 de L^3 está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos fluoro;
 L^4 es arileno o heteroarileno;
 R^2 es H o alquilo C_1-C_6 ;
 R^3 está seleccionado de entre alquilo C_1-C_4 , $-L^3R^5$, $-L^1R^5$, $-L^3R^7$, $-L^3L^4L^3R^7$, $-L^3L^4R^5$, $-L^3L^4L^3R^5$, $-OL^3R^5$, $-OL^3R^7$, $-OL^3L^4R^7$, $-OL^3L^4L^3R^7$, $-OR^8$, $-OL^3L^4R^5$, $OL^3L^4L^3R^5$ y $-C(R^5)_2OH$;
 cada R^4 está seleccionado independientemente de entre H y fluoro;
 R^5 es $-P(O)(OR^9)_2$;
 R^6 es $-CF_2P(O)(OR^9)_2$ o $-C(O)OR^{10}$;
 R^7 es $-CF_2P(O)(OR^9)_2$;
 R^8 es H o alquilo C_1-C_4 ;
 cada R^9 está seleccionado independientemente de entre H y alquilo C_1-C_6 ;
 R^{10} es H o alquilo C_1-C_4 ;
 cada p está seleccionado independientemente de entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y
 q es 1, 2, 3 ó 4;
 a condición de que cuando R^3 sea alquilo C_1-C_4 u $-OR^8$, R^1 sea $-C(R^5)_2OH$, $-L^1R^5$, $-L^1R^6$, $-L^2R^5$, $-L^2R^6$, $-OL^2R^5$, u $-OL^2R^6$, en la que R^6 es $-CF_2P(O)(OR^9)_2$.

2. Composición inmunógena según la reivindicación 1, en la que:

- R^1 es alquilo C_1-C_6 ;
 R^2 es alquilo C_1-C_6 ;
 R^3 es $-OL^3R^5$ u $-OL^3R^7$;
 R^5 es $-P(O)(OH)_2$;
 R^7 es $-CF_2P(O)(OH)_2$, y
 L^3 es alquileno C_1-C_6 ; o en la que:

- R^1 es alquilo C_1-C_6 ;
 R^2 es alquilo C_1-C_6 ;
 R^3 es $-OL^3R^5$ u $-OL^3R^7$;
 R^5 es $-P(O)(OH)_2$;
 R^7 es $-CF_2P(O)(OH)_2$;
 L^3 es $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$;
 R^4 es H;
 q es 1 ó 2, y

p es 2; o en la que:

- R^1 es $-L^2R^6$;
 R^2 es alquilo C_1-C_6 ;
 R^3 es $-OL^3R^5$ u $-OL^3R^7$;

R⁵ es -P(O)(OH)₂;
 R⁶ es -C(O)OH;
 R⁷ es -CF₂P(O)(OH)₂;
 L² es alquileo C₁-C₆; y

5

L³ es alquileo C₁-C₆; o en la que:

R¹ es -L²R⁶;
 R² es alquilo C₁-C₆;
 R³ es -OL³R⁵ u -OL³R⁷;
 R⁵ es -P(O)(OH)₂;
 R⁶ es -C(O)OH;
 R⁷ es -CF₂P(O)(OH)₂;
 L² es alquileo C₁-C₆;
 L³ es -(CR⁴R⁴)_pO_q(CH₂)_p-;
 R⁴ es H;
 q es 1 ó 2, y

10

15

p es 2 o en la que:

R¹ es -C(R⁵)₂OH, -L¹R⁵, -L²R⁵ o -L¹R⁶;
 R² es alquilo C₁-C₆;
 R³ es -OR⁸;
 R⁸ es alquilo C₁-C₆;
 R⁵ es -P(O)(OH)₂;
 R⁶ es -CF₂P(O)(OH)₂;
 L¹ es -C(O)-, y

20

25

L² es alquileo C₁-C₆ o alquilenilo C₂-C₆, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos fluoro; o en la que:

30

R¹ es alquilo C₁-C₆;
 R² es alquilo C₁-C₆;
 R³ es -OL³L⁴R⁵, -OL³L⁴L³R⁵ u -OL³L⁴L³R⁷;
 R⁵ es -P(O)(OH)₂;
 R⁷ es -CF₂P(O)(OH)₂;
 cada L³ es independientemente un alquileo C₁-C₆, y

35

L⁴ es fenileno; o en la que:

40

R¹ es alquilo C₁-C₆;
 R² es alquilo C₁-C₆;
 R³ es -C(R⁵)₂OH o -L¹R⁵;
 R⁵ es -P(O)(OH)₂, y
 L¹ es -C(O)- u -O-.

45

3. Composición inmunógena según la reivindicación 1, en la que R⁸ es metilo.

4. Composición inmunógena según la reivindicación 1, en la que R¹ es metilo.

50

5. Composición inmunógena según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que R² es metilo.

6. Composición inmunógena según la reivindicación 1, en la que el compuesto está seleccionado de entre:

55

ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorobutilfosfónico;
 ácido 3-(5-amino-2-(4-(4,4-difluoro-4-fosfonobutoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico;
 ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico;

60

ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-fosfonoetoxi)etoxi)etoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il) propanoico;
 dihidrogenofosfato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenilo;

ácido (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metilfosfónico;

ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluoropentilfosfónico;

ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorobutilfosfónico;

65

ácido 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)-1,1-difluoropropilfosfónico;
 ácido 2-(4-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenil)-1,1-difluoroetilfosfónico;

- 5 ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-oxoetilfosfónico;
 ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)vinilfosfónico;
 ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)etilfosfónico;
 ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1-fluorovinilfosfónico;
 ácido 3-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenilfosfónico;
 ácido 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carbonilfosfónico;
 ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(3-fosfonopropoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico;
 ácido (4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenil)(hidroxi)metilendifosfónico;
 10 ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi)etoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico;
 ácido (5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)(hidroxi)metilendifosfónico;
 ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-fosfonoetoxi)etoxi)fenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico;
 ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etilfosfónico;
 15 ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)hexilfosfónico;
 ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluorohexilfosfónico;
 ácido 4-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)encilfosfónico
 ácido 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)etoxi)etoxi)etilfosfónico;
 ácido 3-[5-amino-2-(2-{4-[2-(3,3-difluoro-3-fosfonopropoxi)etoxi]-2-metilfenil}etil)benzo[f]1,7-naftiridin-8-il)propanoico;
 20 ácido {5-[4-(2-{5-amino-8-metilbenzo[f]1,7-naftiridin-2-il}etil)-3-metilfenoxi]pentil}fosfónico, y
 ácido {4-[4-(2-{5-amino-8-metilbenzo[f]1,7-naftiridin-2-il}etil)-3-metilfenoxi]butil}fosfónico.

7. Composición inmunógena según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el compuesto está presente en una cantidad suficiente para producir un efecto inmunoestimulador al ser administrado, o en la que el compuesto está presente en una cantidad eficaz para potenciar una respuesta inmunitaria frente al antígeno en un sujeto al que se administra la composición.

8. Composición inmunógena según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el antígeno es un antígeno bacteriano, opcionalmente en la que el antígeno bacteriano es un antígeno de *Neisseria meningitidis*, opcionalmente en la que el antígeno es un sacárido, opcionalmente en la que el sacárido es de *Neisseria meningitidis* serogrupo A, W 135, Y o C.

9. Composición inmunógena según la reivindicación 8, en la que el antígeno es un polipéptido, opcionalmente en la que el polipéptido tiene al menos un 85% de identidad con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N°: 1-6.

10. Composición inmunógena según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el antígeno es un antígeno viral, opcionalmente en la que el antígeno viral es un antígeno del virus respiratorio sincicial (RSV), opcionalmente en la que el antígeno está seleccionado del grupo que consiste en F, G, M y proteínas de fusión de los mismos.

11. Composición inmunógena según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende adicionalmente un adyuvante adicional.

12. Composición inmunógena según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que el compuesto está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz y está unido al adyuvante que contiene aluminio.

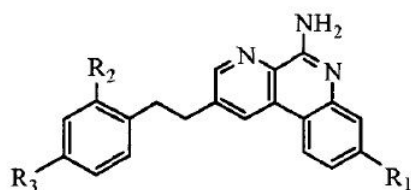
13. Composición inmunógena según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que el adyuvante que contiene aluminio es oxihidróxido de aluminio o hidróxido de aluminio.

14. Composición inmunógena según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que la composición inmunógena es un sólido, opcionalmente un sólido liofilizado.

15. Método para potenciar la eficacia de una composición inmunógena *in vitro*, comprendiendo el método añadir una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la que la composición inmunógena comprende un adyuvante que contiene aluminio y un antígeno, en la que el adyuvante que contiene aluminio está seleccionado de entre hidróxido de aluminio, oxihidróxido de aluminio e hidroxifosfato de aluminio, y en la que el compuesto de Fórmula (I) es un agonista de TLR7:

60

65



Fórmula (I)

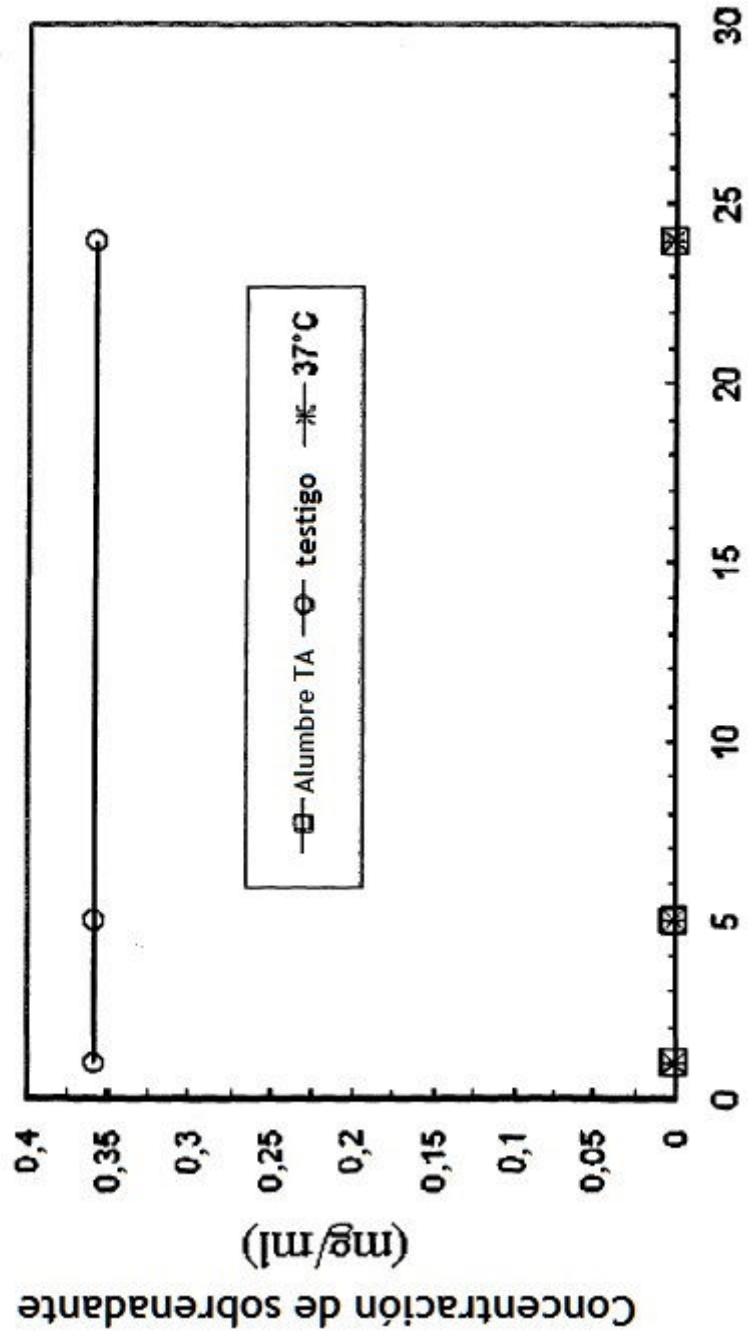
en la que:

- 15 R^1 es H, alquilo C_1-C_6 , $-C(R^5)_2OH$, $-L^1R^5$, $-L^1R^6$, $-L^2R^5$, $-L^2R^6$, $-OL^2R^5$ u $-OL^2R^6$;
 L^1 es $-C(O)-$ u $-O-$;
 L^2 es alquilenilo C_1-C_6 , alquenilenilo C_2-C_6 , arileno, heteroarileno o $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$, en la que el alquilenilo C_1-C_6 y el alquenilenilo C_2-C_6 de L^2 están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos fluoro;
20 cada L^3 está seleccionado independientemente de entre alquilenilo C_1-C_6 y $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$, en la que el alquilenilo C_1-C_6 de L^3 está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos fluoro;
 L^4 es arileno o heteroarileno;
 R^2 es H o alquilo C_1-C_6 ;
 R^3 está seleccionado de entre alquilo C_1-C_4 , $-L^3R^5$, $-L^1R^5$, $-L^3R^7$, $-L^3L^4L^3R^7$, $-L^3L^4R^5$, $-L^3L^4L^3R^5$, $-OL^3R^5$,
25 $-OL^3R^7$, $-OL^3L^4R^7$, $-OL^3L^4L^3R^7$, $-OR^8$, $-OL^3L^4R^5$, $OL^3L^4L^3R^5$ y $-C(R^5)_2OH$;
cada R^4 está seleccionado independientemente de entre H y fluoro;
 R^5 es $-P(O)(OR^9)_2$;
 R^6 es $-CF_2P(O)(OR^9)_2$ o $-C(O)OR^{10}$;
 R^7 es $-CF_2P(O)(OR^9)_2$;
 R^8 es H o alquilo C_1-C_4 ;
30 cada R^9 está seleccionado independientemente de entre H y alquilo C_1-C_6 ;
 R^{10} es H o alquilo C_1-C_4 ;
cada p está seleccionado independientemente de entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y
q es 1, 2, 3 ó 4;
35 a condición de que cuando R^3 sea alquilo C_1-C_4 u $-OR^8$, R^1 sea $-C(R^5)_2OH$, $-L^1R^5$, $-L^1R^6$, $-L^2R^5$, $-L^2R^6$, $-OL^2R^5$ u $-OL^2R^6$, en la que R^6 es $-CF_2P(O)(OR^9)_2$.

16. Uso de (i) un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, según lo definido en cualquier reivindicación anterior, (ii) un antígeno y (iii) un adyuvante que contiene aluminio, en el que el adyuvante que contiene aluminio está seleccionado de entre hidróxido de aluminio, oxihidróxido de aluminio e hidroxifosfato de aluminio, en la fabricación de un medicamento para provocar una respuesta inmunitaria en un paciente.

17. Combinación de (i) un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, según lo definido en cualquier reivindicación anterior, (ii) un antígeno y (iii) un adyuvante que contiene aluminio, en la que el adyuvante que contiene aluminio está seleccionado de entre hidróxido de aluminio, oxihidróxido de aluminio e hidroxifosfato de aluminio, para su uso en un método para provocar una respuesta inmunitaria en un paciente.

Figura 1



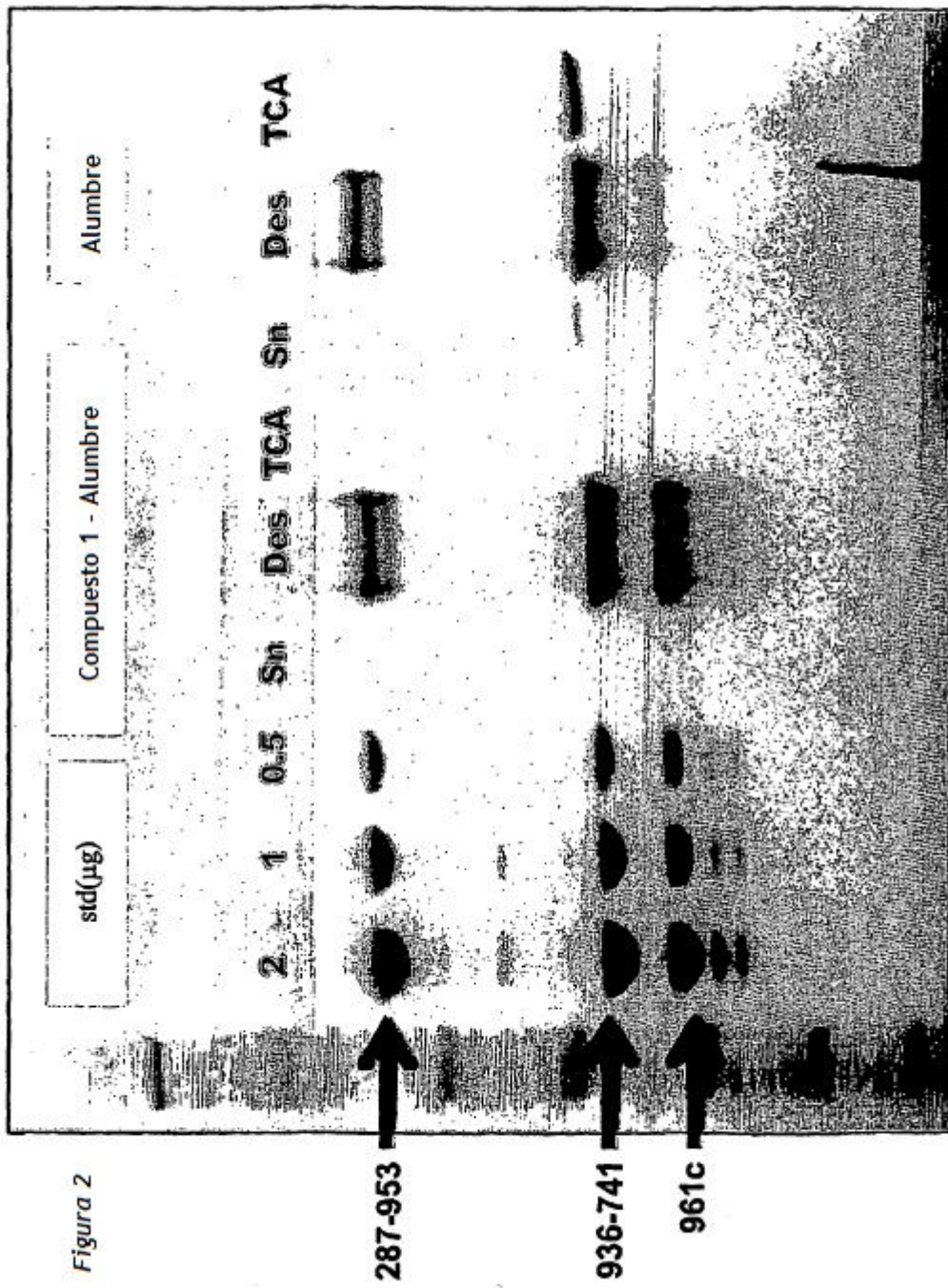


Figura 2

Figura 3

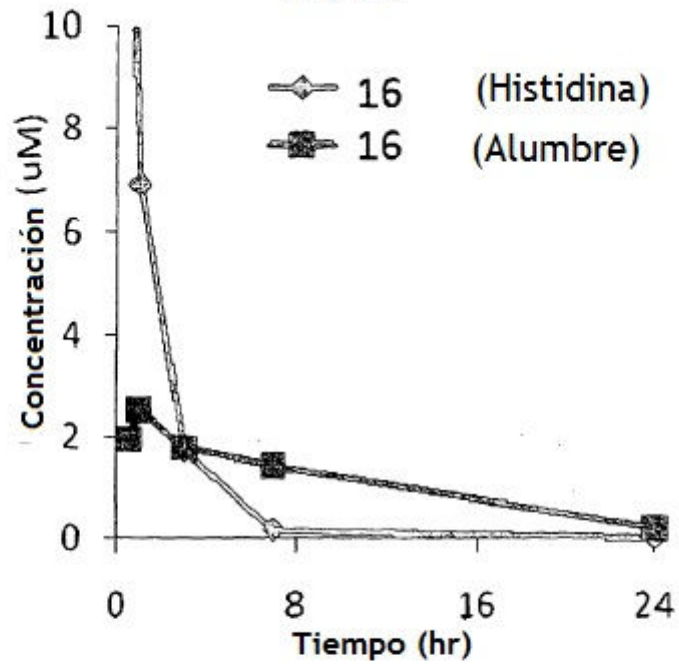
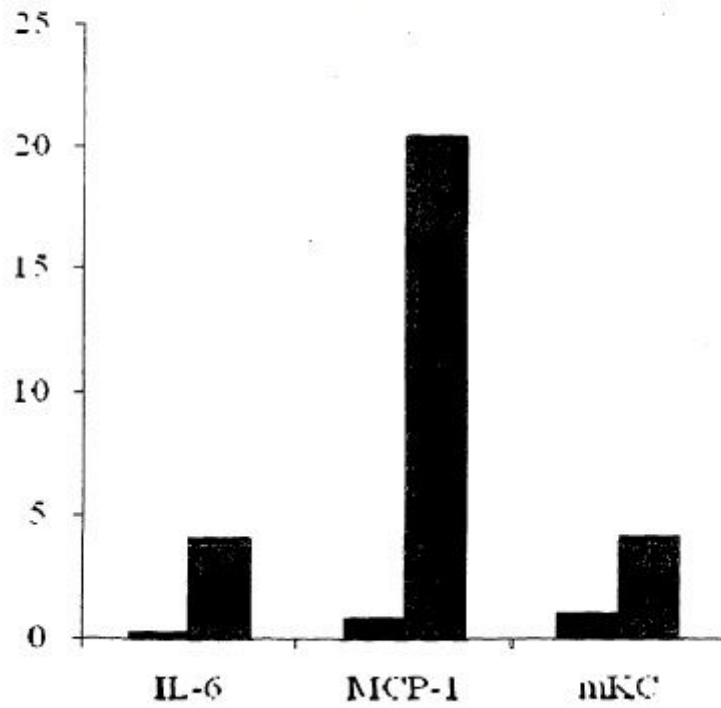


Figura 4



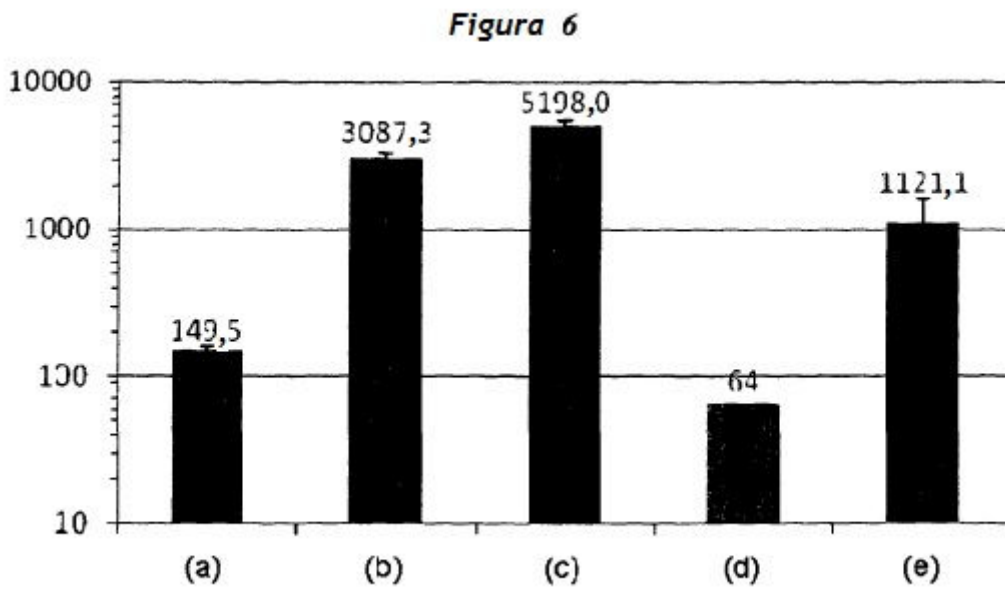
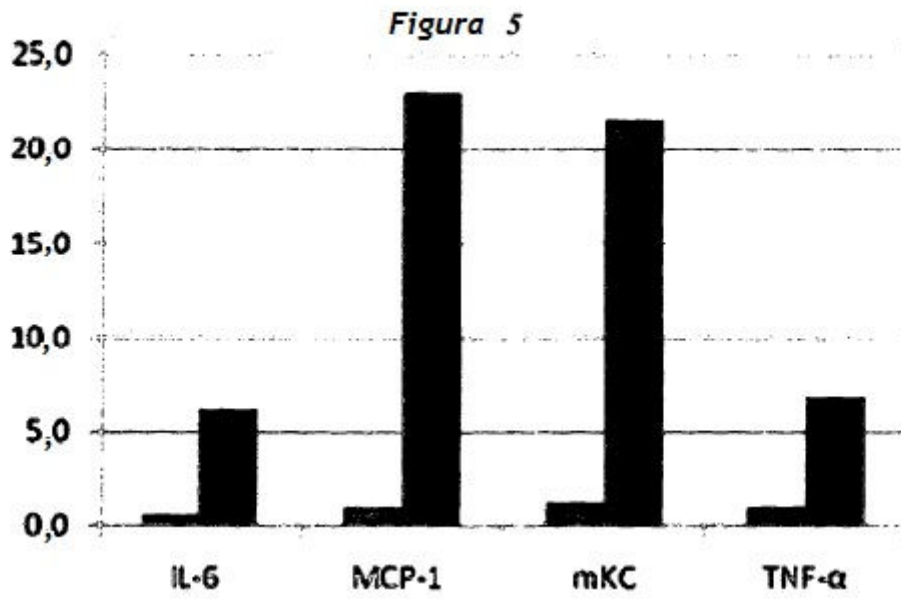


Figura 7

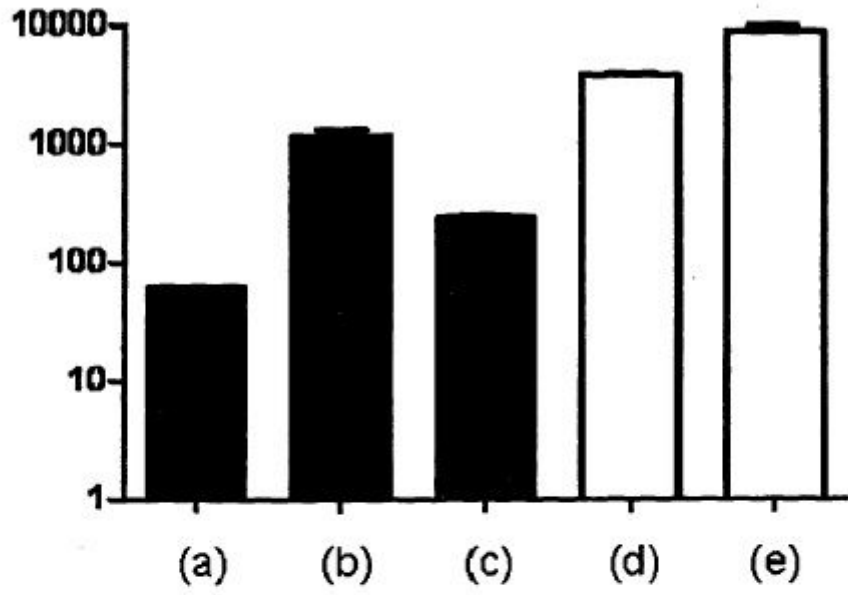


Figura 8

