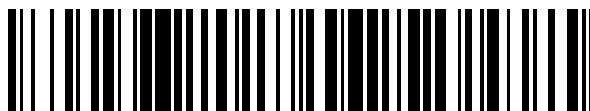


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 434**

51 Int. Cl.:

C07D 473/18 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2008** **E 08779791 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015** **EP 2170888**

54 Título: **Derivados de purina y su uso como moduladores del receptor de tipo Toll 7**

30 Prioridad:

29.06.2007 US 937726 P

16.07.2007 US 959714 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.07.2015

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)

**333 LAKESIDE DRIVE
FOSTER CITY, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**GRAUPE, MICHAEL y
HALCOMB, RANDALL L.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 541 434 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de purina y su uso como moduladores del receptor de tipo *Toll* 7

5 **Campo de la invención**

La presente solicitud se refiere, en general, a compuestos y a composiciones farmacéuticas que activan selectivamente el receptor de tipo *Toll* 7 (TLR7), y a métodos de preparación y al uso de los mismos.

10 **Antecedentes de la invención**

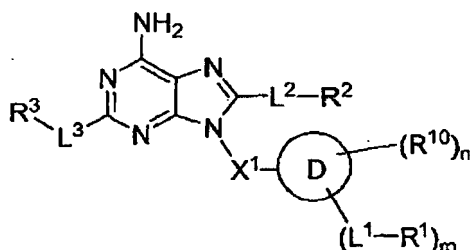
El sistema inmunológico innato proporciona al cuerpo una primera línea de defensa contra los patógenos invasores. En una respuesta inmunológica innata, un patógeno invasor es reconocido por un receptor codificado en la línea germinal, cuya activación inicia una cascada de señalización que conduce a la inducción de la expresión de citoquinas. Los receptores del sistema inmunitario innato presentan una amplia especificidad, reconociendo estructuras moleculares que están ampliamente conservadas entre diferentes patógenos. Una familia de estos receptores se conoce como receptores tipo *Toll* (TLR), debido a su homología con los receptores que se identificaron y nombraron por primera vez en la *Drosophila*, y que están presentes en células tales como macrófagos, células dendríticas, y células epiteliales.

Existen al menos diez TLR distintos en los mamíferos. Se han identificado los ligandos y las correspondientes cascadas de señalización de algunos de estos receptores. Por ejemplo, el TLR2 se activa por la lipoproteína de bacterias (por ejemplo, *E. coli*), el TLR3 se activa por ARN bicatenario, el TLR4 se activa por lipopolisacáridos (es decir, LPS o endotoxinas) de bacterias Gram negativas (por ejemplo, *Salmonella* y *E. coli* O157:H7), el TLR5 se activa por flagelinas de bacterias móviles (por ejemplo, *Listeria*), el TLR7 reconoce y responde al imiquimod y el TLR9 se activa por secuencias CpG no metiladas de ADN patógeno. La estimulación de cada uno de estos receptores conduce a la activación del factor de transcripción NF- κ B, y otras moléculas de señalización que están implicadas en la regulación de la expresión de genes de citoquinas, incluyendo los que codifican el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina-1 (IL-1), y ciertas quimioquinas.

Los documentos de Patente WO 2007/034817 y WO 2007/034917 desvelan compuestos de adenina que son útiles como agentes profilácticos o terapéuticos para el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades virales y cánceres. El documento de Patente US 2006/0052403 desvela un medicamento tópico que comprende un compuesto de adenina. El medicamento es útil para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades virales, enfermedades térmicas o enfermedades alérgicas. El documento de Patente WO 2006/117670 desvela derivados de C₂-amido purina que son potentes modificadores de la respuesta inmunitaria que actúan selectivamente mediante la modulación del receptor TLR7. Los derivados son, por lo tanto, útiles para el tratamiento de enfermedades infecciosas, tales como hepatitis B y C, infecciones virales relacionadas genéticamente y enfermedades inflamatorias.

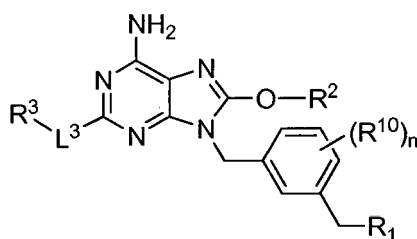
40 **Sumario de la invención**

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento por parte de los presentes solicitantes de que diversas moléculas pequeñas pueden modificar la señalización inmunoestimuladora mediada por TLR. Por consiguiente, la presente solicitud se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas, y a métodos para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con la actividad del receptor tipo *Toll* 7 (TLR7) en los pacientes. En una realización, la invención comprende un compuesto de fórmula I:



I

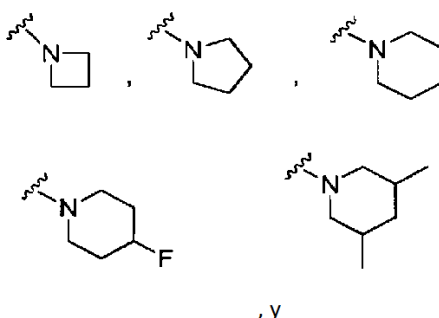
que está representado por la fórmula Ia:



Ia

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

- 5 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:



, y

R^2 es H;

- 10 $-L^3-R^3$ es $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-O$ -i-butilo, $-O$ -ciclobutilo, $-O$ -ciclopentilo, $-OCH_2$ -ciclopropilo, $-OCH_2$ -ciclobutilo, $-OCH_2CH_2$ -ciclopropilo, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CF_3$, o (tetrahydrofuran-2-il)metoxi;

R^{10} es halógeno, ciano, azido, nitro, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, amino, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido; y

- 15 n es un número entero de 0 a 4;
en la que

"alquilo" es un hidrocarburo normal, secundario o terciario que contiene de 1 a 20 átomos de carbono;

"heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que se han reemplazado uno o más átomos de carbono por un heteroátomo seleccionado entre O, N, o S; y

- 20 "sustituido" significa que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre -X, -R, -O-, =O, -OR, -SR, -S-, -NR₂, -N⁺R₃, =NR, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R, -C(=O)NRR, -S(=O)₂O⁻, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NR, -S(=O)R, -OP(=O)(OR)₂, -P(=O)(OR)₂, -P(=O)(O⁻)₂, -P(=O)(OH)₂, -P(O)(OR)(O⁻), -C(=O)R, -C(S)R, -C(O)OR, -C(S)OR, -C(O)SR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR, -C(=NR)NRR, en los que cada X es independientemente F, Cl, Br, o I; y cada R es independientemente alquilo.

- 25 En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 30 En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; al menos un principio activo adicional; y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 35 En otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de Fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de una infección viral que comprende administrar, a un paciente con necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- 40 a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un principio activo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa
- 45

NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o las mezclas de los mismos.

5 Descripción detallada

Ahora se hará referencia con detalle a ciertas reivindicaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas acompañantes. Aunque la invención se describirá junto con las reivindicaciones enumeradas, se ha de entender que no se pretende limitar la invención a esas reivindicaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que se pueden incluir dentro del alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones.

Todos los documentos mencionados en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad a todos los efectos.

Definiciones

A menos que se indique otra cosa, se pretende que los siguientes términos y frases como se usan en el presente documento tengan los siguientes significados:

Cuando se utilizan nombres comerciales en el presente documento, los presentes solicitantes pretenden incluir independientemente el producto de nombre comercial y el principio o principios activos farmacéuticos del producto de nombre comercial.

Como se usa en el presente documento, "un compuesto de la invención" o "un compuesto de fórmula Ia" significa un compuesto de fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas de los mismos, por ejemplo, "enoles" tautoméricos como se describen en el presente documento. De forma análoga, con respecto a los compuestos intermedios aislables, la expresión "un compuesto de fórmula (número)" significa un compuesto de esa fórmula y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

"Alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₂₀), de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₁₀) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Algunos ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (*n*-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃) y octilo (-CH₂)₇CH₃).

"Alcoxi" significa un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en la que un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, está unido a la molécula principal a través de un átomo de oxígeno. La parte alquilo de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₁₂), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₆). Ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi ((-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-OCH₂CH₃ o -OEt), *t*-butoxi (-O-C(CH₃)₃ o -OtBu) y similares.

"Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por un átomo de halógeno. La parte alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₁₂), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Algunos ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ y similares.

El término "sustituido", por referencia a alquilo, alquilenos, arilo, arilalquilo, heterociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquilenos sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y "carbociclilo sustituido" significa alquilo, alquilenos, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo, respectivamente, en los que se reemplazan uno o más átomos de hidrógeno cada uno independientemente por un sustituyente que no es hidrógeno. Algunos sustituyentes habituales incluyen, pero no se limitan a, -X, -R, -O⁻, =O, -OR, -SR, -S⁻, -NR₂, -N⁺R₃, =NR, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R, -C(=O)NRR, -S(=O)₂O⁻, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NR, -S(=O)R, -OP(=O)(OR)₂, -P(=O)(OR)₂, -P(=O)(O⁻)₂, -P(=O)(OH)₂, -P(O)(OR)(O⁻), -C(=O)R, -C(S)R, -C(O)OR, -C(O)O⁻, -C(S)OR, -C(O)SR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR, -C(=NR)NRR, en los que cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R es independientemente H, alquilo, arilo,

arilalquilo, un heterociclo, o un grupo protector o resto de profármaco. Los grupos alquileo, alquenileno, y alquinileno también pueden ser sustituidos de forma similar.

Los expertos en la materia reconocerán que cuando restos tales como "alquilo", "arilo", "heterociclilo", etc. están sustituidos con uno o más sustituyentes, podrían denominarse alternativamente restos "alquileo", "arileno", "heterociclileno", etc. (es decir, indicando que al menos uno de los átomos de hidrógeno de los restos "alquilo", "arilo", "heterociclilo" principales se ha reemplazado por el sustituyente o sustituyentes indicados). En el presente documento, cuando restos tales como "alquilo", "arilo", "heterociclilo", etc. se denominan "sustituidos" o se muestra esquemáticamente que están sustituidos (u opcionalmente sustituidos, por ejemplo, cuando el número de sustituyentes varía de cero a un número entero positivo), entonces se entiende que los términos "alquilo", "arilo", "heterociclilo", etc. son intercambiables con "alquileo", "arileno", "heterociclileno", etc.

El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia farmacológica, es decir, el principio activo, como resultado de una reacción o reacciones químicas espontáneas, una reacción o reacciones químicas catalizadas por enzimas, fotólisis y/o una reacción o reacciones químicas metabólicas. De ese modo, un profármaco es una forma análoga o latente modificada covalentemente de un compuesto terapéuticamente activo.

Un experto en la materia reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de Fórmula I o II se deben seleccionar con el fin de proporcionar un compuesto que sea lo suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que se pueda formular en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Se considera que los compuestos de Fórmula I o II que tengan tal estabilidad están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo, tal como O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula principal se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, $-OCH_3$, etc.), una amina (por ejemplo, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, etc.) o un grupo tioalquilo (por ejemplo, $-SCH_3$). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula principal se sustituye por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un alquil éter (por ejemplo, $-CH_2CH_2-O-CH_3$, etc.), una alquil amina (por ejemplo, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, etc.) o un tioalquil éter (por ejemplo, $-CH_2-S-CH_3$). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, $-CH_2CH_2-OH$), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, $-CH_2NH_2$), o un grupo alquil tiol (por ejemplo, $-CH_2CH_2-SH$). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquilo C_1-C_6 significa un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

La expresión "opcionalmente sustituido", por referencia a un resto particular del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto que tiene 0, 1, 2 o más sustituyentes.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad del compañero imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles con su compañero imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar mediante procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Las definiciones estereoquímicas y las convenciones utilizadas en el presente documento siguen generalmente las obras S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York.; y Eliel, E. y Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada plana. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se utilizan para designar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada plana por parte del compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto en que son imágenes especulares uno del otro. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de tales isómeros a

menudo se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o un racemato, que se puede producir cuando no ha habido una estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. La expresión "mezcla racémica" y el término "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

Grupos protectores

En el contexto de la presente invención, los grupos protectores incluyen restos de profármacos y grupos químicos protectores.

Los grupos protectores están disponibles, se conocen y se usan habitualmente, y se emplean opcionalmente para prevenir las reacciones secundarias del grupo protegido durante los procedimientos de síntesis, es decir, las rutas o los métodos para preparar los compuestos de la invención. En su mayor parte, la decisión sobre que grupos hay que proteger, cuándo hacerlo, y la naturaleza del grupo químico protector "GP" dependerá de la química de la reacción de la que se protegen (por ejemplo, ácida, básica, oxidativa, reductora u otras condiciones) y de la dirección pretendida de la síntesis. Los grupos GP no necesitan ser los mismos si el compuesto está sustituido con múltiples GP, y en general no lo son. En general, el GP se utiliza para proteger grupos funcionales tales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio o amino y para evitar de ese modo reacciones secundarias o para facilitar de otro modo la eficacia sintética. El orden de desprotección para producir grupos libres desprotegidos depende de la dirección pretendida de la síntesis y de las condiciones de reacción en que se encuentren, y se puede producir en cualquier orden como puede determinar un experto en la materia.

Se pueden proteger diversos grupos funcionales de los compuestos de la invención. Por ejemplo, algunos grupos protectores de los grupos -OH (ya sean hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico, u otras funciones) incluyen "grupos formadores de éter o éster". Los grupos formadores de éter o éster son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas de síntesis que se exponen en el presente documento. Sin embargo, algunos grupos protectores de hidroxilo y de tio no son grupos formadores de éter ni grupos formadores de éster, como entenderán los expertos en la técnica, y se incluyen en amidas, como se discute posteriormente.

Un gran número de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amida y las correspondientes reacciones de escisión química se describen en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene y Peter G.M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). Véase también Kocienski, Philip J.; *Protecting Groups* (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994), que se incorpora por referencia en su totalidad en el presente documento. En particular, el Capítulo 1, *Protecting Groups: An Overview*, páginas 1-20, el Capítulo 2, *Hydroxyl Protecting Groups*, páginas 21-94, el Capítulo 3, *Diol Protecting Groups*, páginas 95-117, el Capítulo 4, *Carboxyl Protecting Groups*, páginas 118- 154, el Capítulo 5, *Carbonyl Protecting Groups*, páginas 155-184. Para grupos protectores de ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores de ácidos véase *Greene* como se expone posteriormente. Tales grupos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ésteres, amidas, hidrazidas y similares.

Grupos protectores formadores de éter y éster

Los grupos formadores de éster incluyen: (1) grupos formadores de éster de fosfonato, tales como ésteres de fosfonamido, ésteres de fosforiato, ésteres de fosfonato, y fosfon-bis-amidatos; (2) grupos formadores de éster de carboxilo y (3) grupos formadores de éster de azufre, tales como sulfonato, sulfato, y sulfinato.

Metabolitos de los compuestos de la invención

También se desvelan los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en el presente documento. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, se desvelan compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Por lo general, tales productos se identifican preparando un compuesto de la invención radiomarcado (por ejemplo, C¹⁴ o H³), administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, un ratón, una cobaya, un mono o a un hombre, dejando tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (por lo general aproximadamente de 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión a partir de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de manera convencional, por ejemplo, mediante análisis por MS o RMN. En general, el análisis de metabolitos se realiza de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren *in vivo* de otro modo, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención incluso si no poseen actividad antiinfecciosa por sí mismos.

Compuestos de Fórmula Ia

En una realización, la presente solicitud proporciona compuestos de acuerdo con la Fórmula Ia, como se describe en el presente documento.

Los compuestos de la presente invención no incluyen ninguno de los compuestos que se desvelan en los documentos de Patente WO 07/034817, WO 07/034917, en el documento de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2006/0052403, o los documentos de Patente JP 2005/089334 o US 6.329.381. Las definiciones y sustituyentes para diversos géneros y subgéneros de los presentes compuestos se describen e ilustran en el presente documento. El experto en la materia debería entender que cualquier combinación de las definiciones y los sustituyentes descritos anteriormente no debe resultar en una especie o compuesto inoperativo. "Especies o compuestos inoperativos" significa estructuras de compuestos que infringen los principios científicos pertinentes (tales como, por ejemplo, un átomo de carbono que se conecta a más de cuatro enlaces covalentes) o compuestos demasiado inestables para permitir el aislamiento y la formulación en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

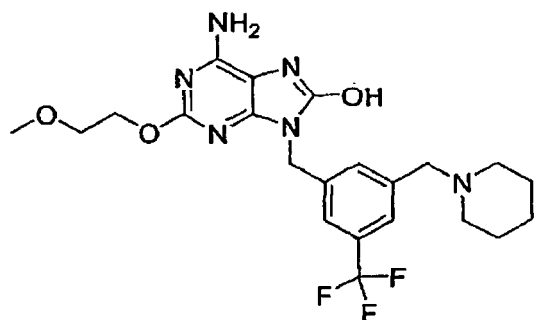
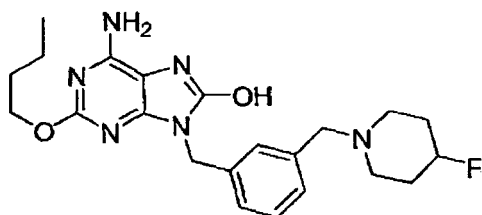
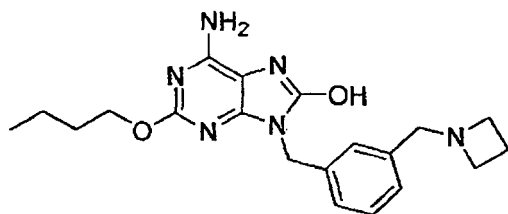
En una realización de la Fórmula I, $-L^3-R^3$ es $-OCH_2CH_2OCH_3$ u $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$.

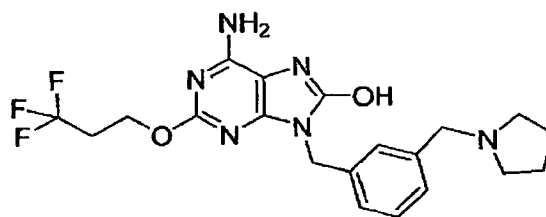
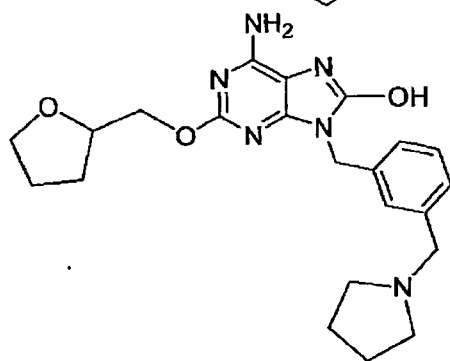
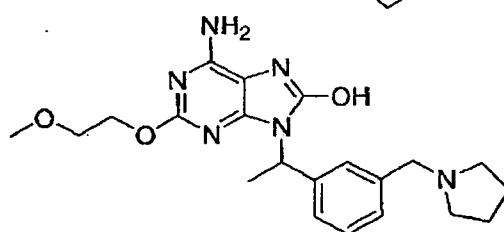
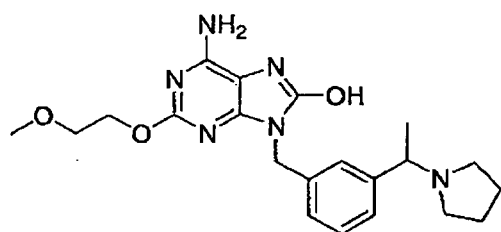
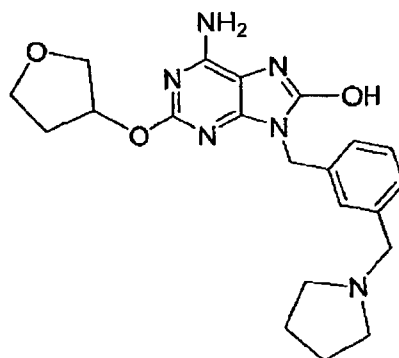
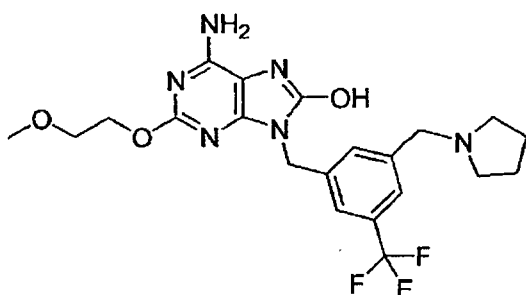
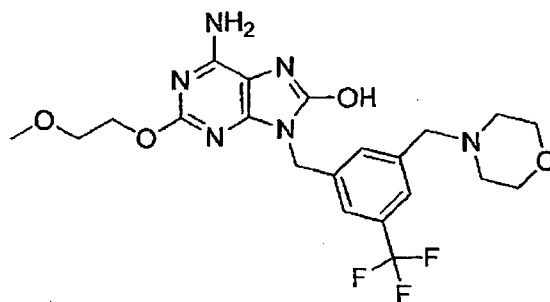
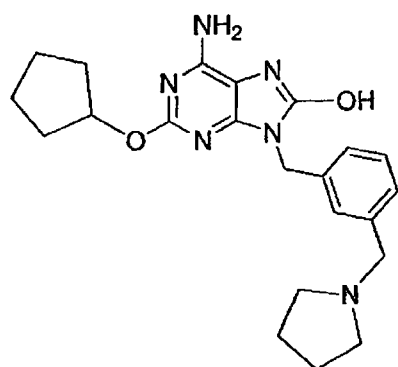
En otra realización de la Fórmula Ia, $-L^3-R^3$ es $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-O$ i-butilo, $-OCH_2CH_2$ c-propilo, u $-OCH_2$ c-propilo.

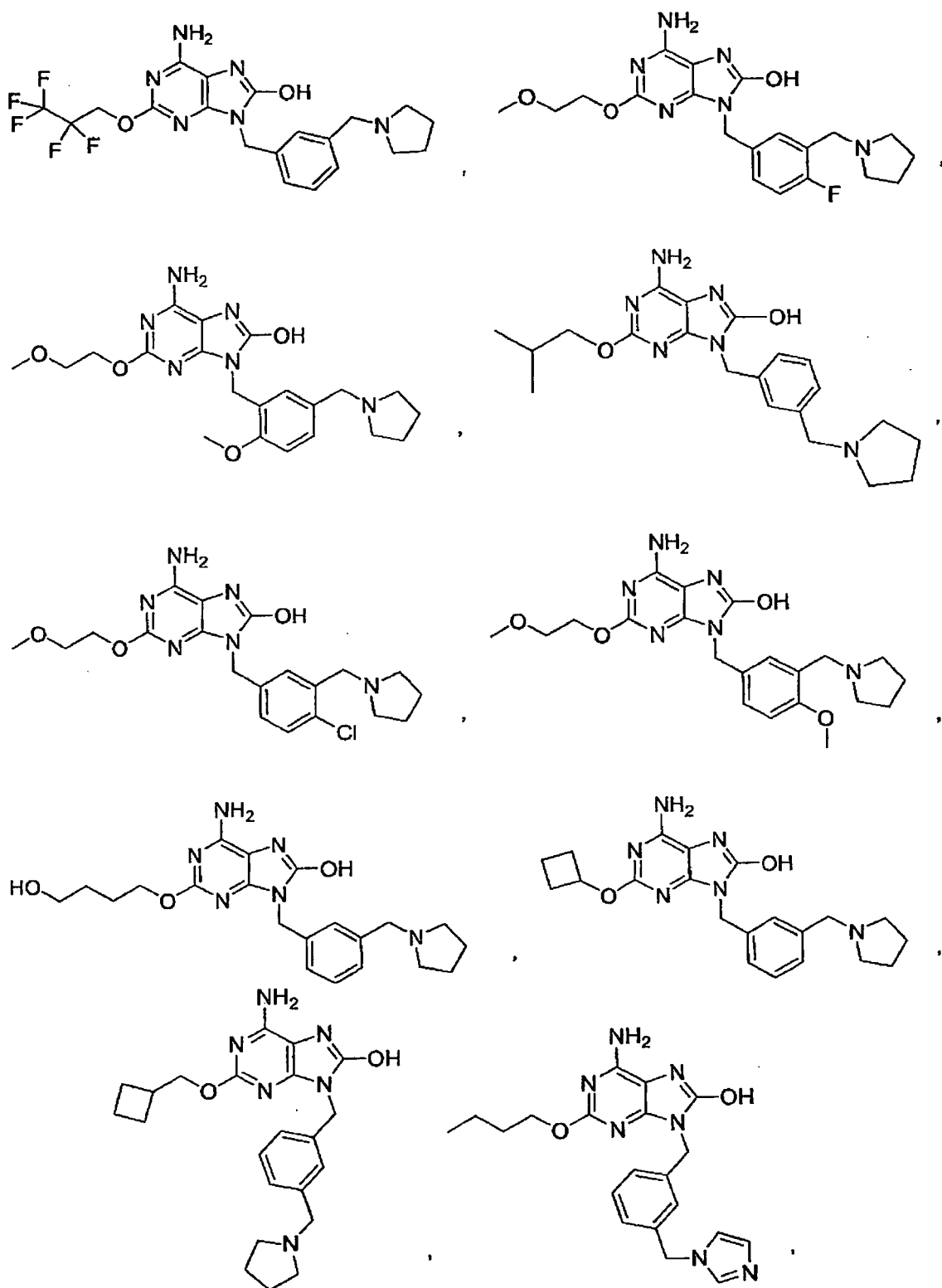
En otra realización de la Fórmula Ia, $-L^3-R^3$ es $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$, u $-OCH_2$ c-propilo.

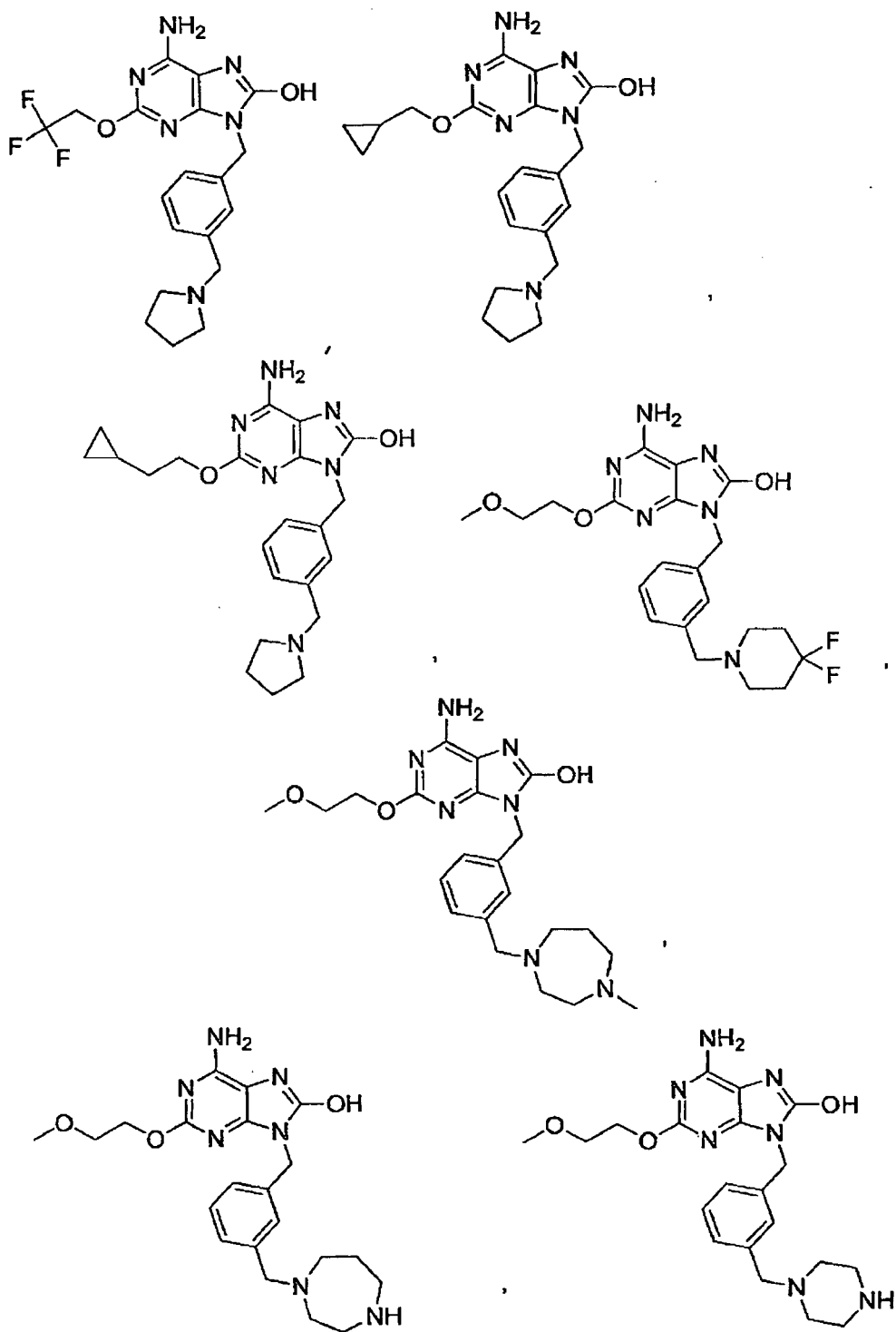
En una realización más $-L^3-R^3$ es $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$.

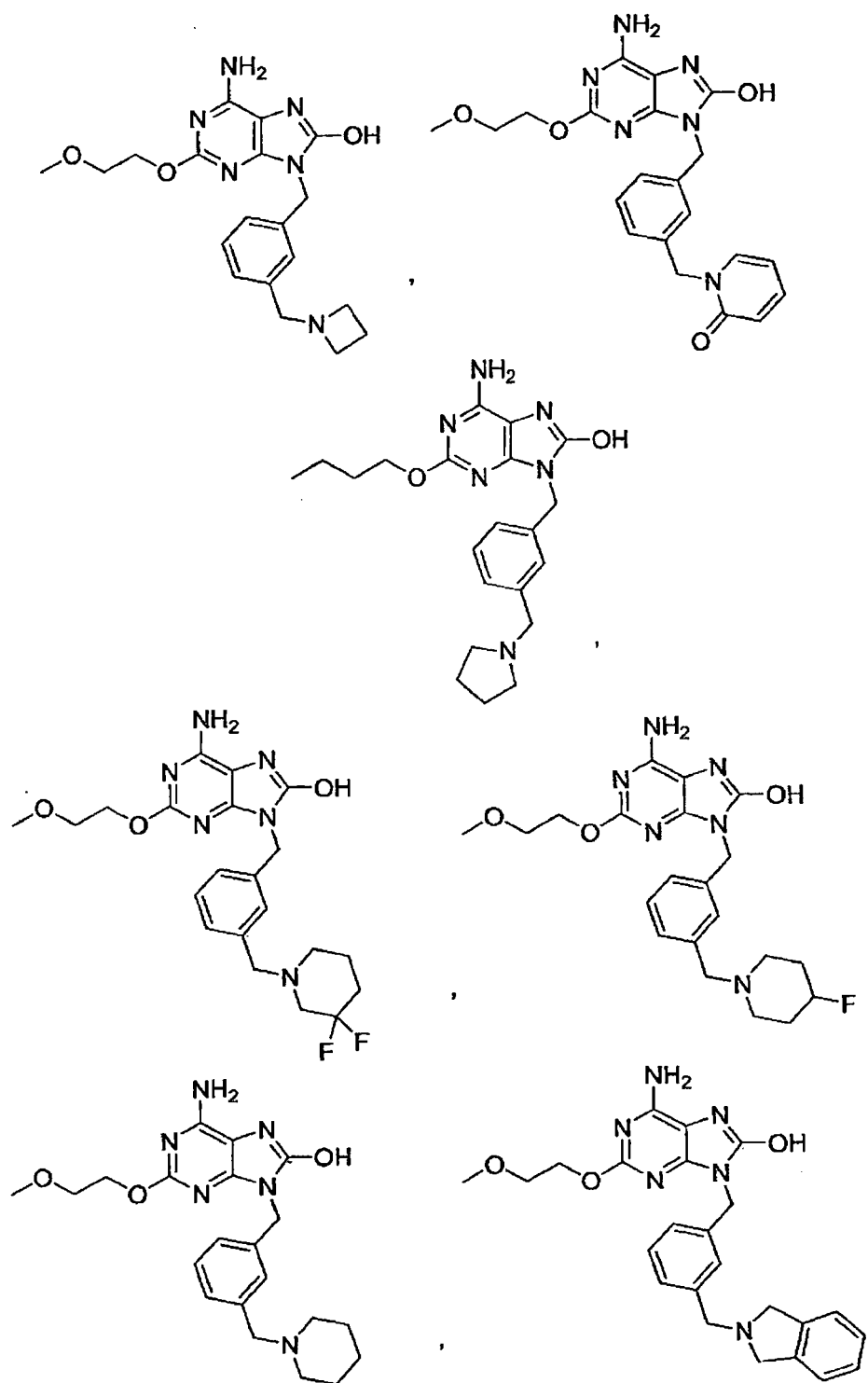
En otra realización de la fórmula (Ia), el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

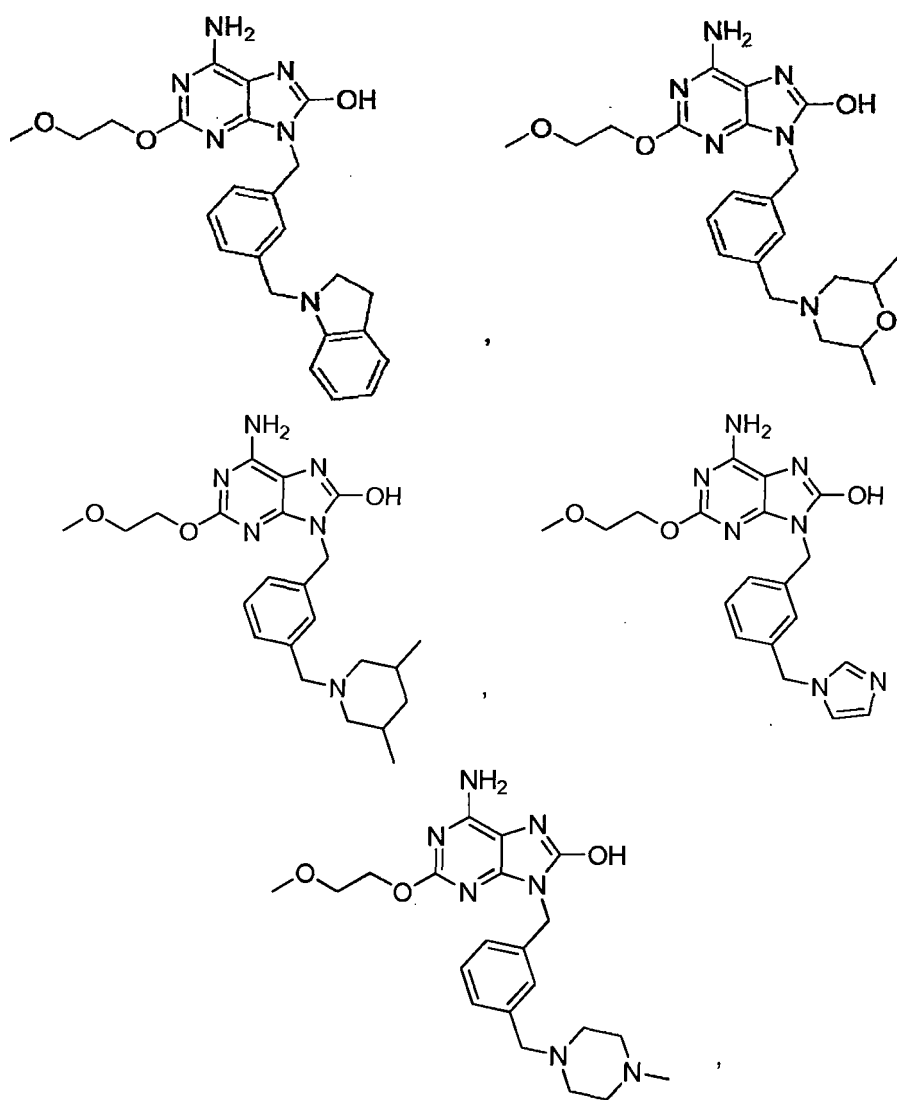


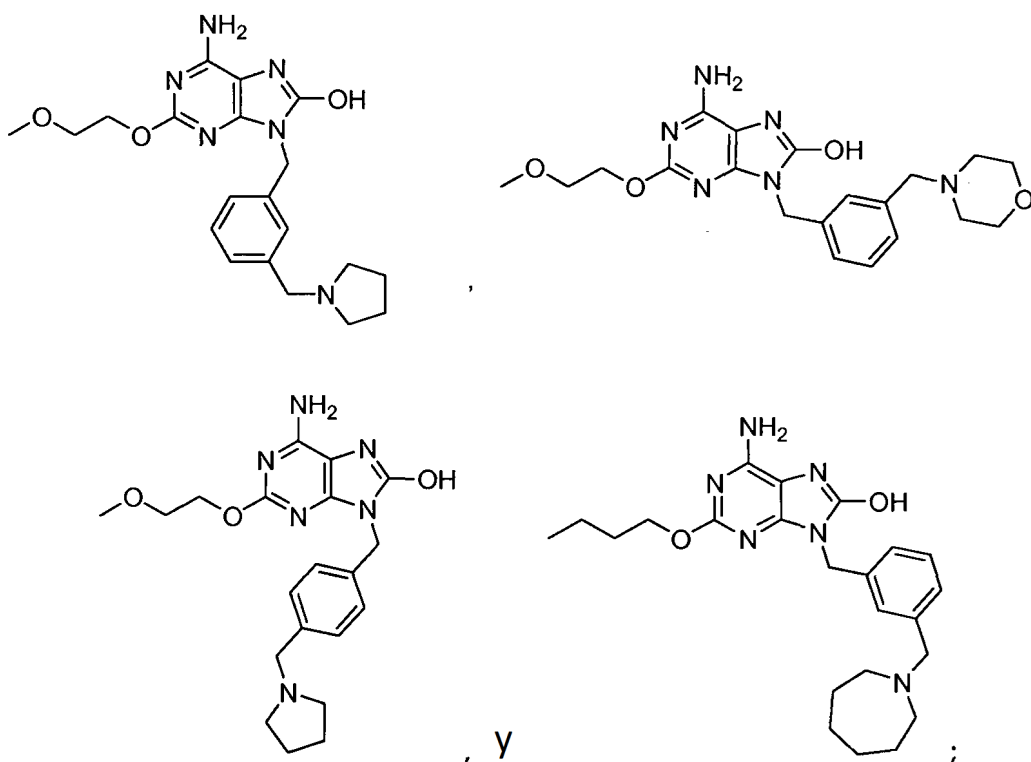






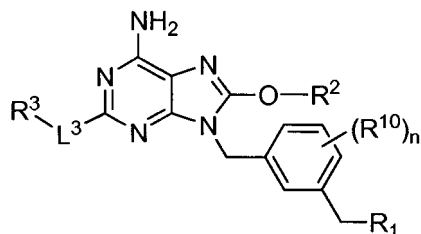






o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, y/o ésteres del mismo.

5 En una realización, la presente solicitud proporciona compuestos de acuerdo con la Fórmula Ia:



Ia

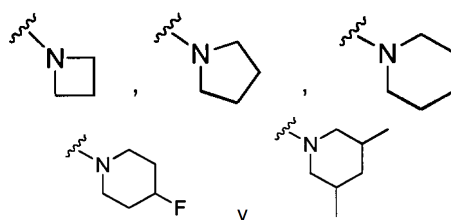
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

-L³-R³ es -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -Oi-butilo, -Oc-butilo, -Oc-pentilo, -OCH₂c-propilo, -OCH₂c-butilo, -OCH₂CH₂c-propilo, -OCH₂CH₂CH₂CH₂OH, -OCH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CH₂CF₃, o (tetrahidrofuran-2-il)metoxi;

R² es H;

n es 0;

R¹ es -NR⁴R⁵; y R⁴ y R⁵, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos ambos, forman un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en:



En una realización de la Fórmula Ia, -L³-R³ es

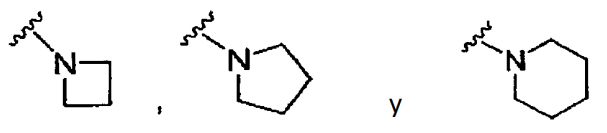
-OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₂OH, -Oi-butilo, -OCH₂CH₂c-propilo, u -

OCH₂c-propilo.

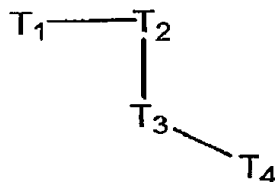
En una realización de la Fórmula Ia, -L³-R³ es -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₂OH, u -OCH₂c-propilo.

En una realización de la Fórmula Ia, -L³-R³ es -OCH₂CH₂CH₂CH₃.

En una realización de la Fórmula Ia, R⁴ y R⁵, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos ambos forman un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en:

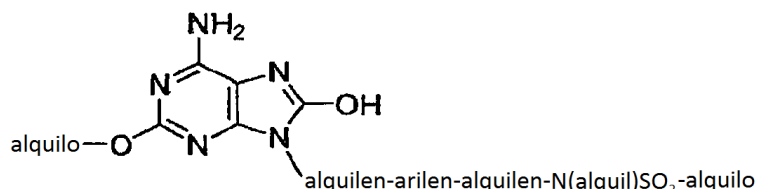


También se desvelan los compuestos de Fórmula I que se nombran a continuación en formato tabular (Tabla 5) como compuestos de Fórmula general III:



Fórmula III

Los compuestos de Fórmula general III se representan como cuatro restos T1, T2, T3 y T4 unidos de la manera mostrada anteriormente. Las tablas A-D muestran, respectivamente, las estructuras de los restos T1, T2, T3 y T4, con el punto o puntos de unión a los restos contiguos. Cada resto T1, T2, T3 y T4 de las tablas A-D está representado por un "código" que comprende letras y números. Cada estructura de un compuesto de fórmula III se puede designar en forma de tabla mediante la combinación del "código" que representa cada resto estructural utilizando la siguiente sintaxis: T1.T2.T3.T4. De ese modo, por ejemplo, T1A.T2A.T3A.T4A representa la siguiente estructura:



en la que los términos "alquileno", "arileno", "alquilo", "cicloalquilalquilo", "heteroarileno", "carboxiciclileno", "carbociclilo", "heterociclilo", etc. son como se definen en el presente documento.

Tabla 1: estructuras T1

Código	Estructura T1
T1A	-O-alquilo
T1B	-O-alquileno-O-alquilo
T1F	(cicloalquil)alquil-O-
T1G	Cicloalquil-O-

Tabla 2: estructuras T2

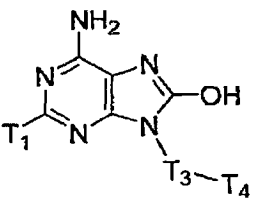
Código	Estructura T2
T2A	

Tabla 3: estructuras T3

Código	Estructura T3
T3A	-alquilen-arilen-alquilen-T4 (sustituido o sin sustituir)

Tabla 4: T4

	Estructura T4
T4H	Nitrógeno que contiene heterociclo unido en el nitrógeno

Tabla 5: lista de estructuras de compuestos de Fórmula III
T1B.T2A.T3A.T4H, T1F.T2A.T3A.T4H, T1G.T2A.T3A.T4H.

- 10 En otra realización más, los compuestos de Fórmula I seleccionados se nombran a continuación en formato tabular (Tabla 10) como compuestos de fórmula general IV (a continuación):

X-A-Y-Z

Fórmula IV

- 15 en la que X, A, Y y Z se definen a continuación en las Tablas 6-9. Cada compuesto se designa en forma tabular mediante la combinación del "código" que representa cada resto estructural utilizando la siguiente sintaxis: X.A.Y.Z. De ese modo, por ejemplo, X1.A1.Y1.Z1 representa la siguiente estructura:

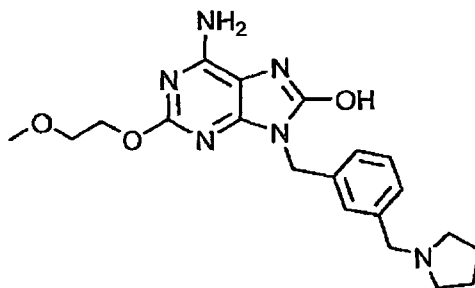


Tabla 6: estructuras "A"

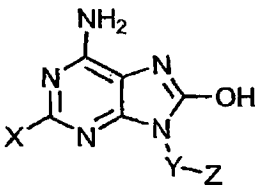
Código	Estructura "A"
A1	

Tabla 7: estructuras "X"

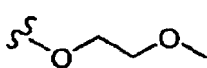
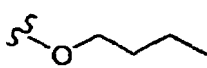
Código	Estructura "X"
X1	
X2	

Tabla 8: estructuras "Y"

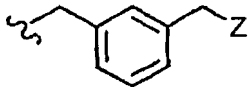
Código	Estructura "Y"
Y1	

Tabla 9: estructuras "Z"

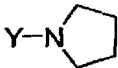
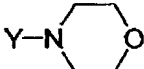
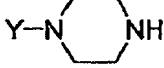
Código	Estructura "Z"
Z1	
Z2	
Z3	
Z4	

Tabla 10: lista de estructuras de compuestos de Fórmula III

X1.A1.Y1.Z1, X1.A1.Y1.Z2, X1.A1.Y1.Z3, X1.A1.Y1.Z4, X2.A1.Y1.Z1, X2.A1.Y1.Z2, X2.A1.Y1.Z3, X2.A1.Y1.Z4.

Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, sustancias de deslizamiento, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando se destinan a la administración por otra vía distinta a la oral serán generalmente isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los que se exponen en *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (1986), que se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad. Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como AEDT, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero normalmente es aproximadamente de 7 a 10.

Aunque es posible que los principios activos se administren solos puede ser preferente presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, tanto para uso veterinario como para uso humano, comprenden al menos un principio activo, junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El vehículo o vehículos pueden ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

Las formulaciones incluyen las que son adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Las técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en *Remington Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, Pa.), que se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad. Tales métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si fuera necesario, conformando el producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar en forma de unidades aisladas tales como cápsulas, obleas o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de un polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también se puede administrar en forma de un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido se prepara mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos comprimidos se pueden preparar por compresión en una máquina adecuada del principio activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeado en una máquina adecuada de una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden revestir o ranurar opcionalmente y se formulan opcionalmente para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo.

Para la administración en el ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente en forma de una pomada o crema tópica que contiene el principio o principios activos en una cantidad, por ejemplo, de un 0,075 a un 20 % p/p (incluyendo el principio o principios activos en un intervalo entre un 0,1 % y un 20 % en incrementos de un 0,1 % p/p tal como un 0,6 % p/p, un 0,7 % p/p, etc.), preferentemente de un 0,2 a un 15 % p/p y más preferentemente de un 0,5 a un 10 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los principios activos se pueden emplear con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los principios activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos un 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y las mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejore la absorción o la penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Algunos ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase aceitosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de una forma conocida. Aunque la fase puede comprender solamente un emulsionante (conocido de otro modo como emulgente), comprende deseablemente una mezcla de al menos un emulgente con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferentemente, se incluye un emulgente hidrofílico junto con un emulgente lipofílico que actúa como estabilizador. También es preferente incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulgente o emulgentes con o sin estabilizante o estabilizantes constituyen la denominada cera emulgente, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulgente que forma la fase aceitosa dispersa de las formulaciones de crema.

Los emulgentes y los estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárilico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas. La crema debería ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable, con una consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros recipientes. Se pueden utilizar ésteres de alquilo mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo preferentes los tres últimos ésteres. Estos se pueden usar solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se usan lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración destinado. Cuando se usan para uso oral se pueden preparar, por ejemplo, comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o de sodio; agentes disgregantes y de granulación, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un período prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio aceitoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfatidas de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones de aceite se pueden formular por suspensión del principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los que se exponen en el presente documento, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en una mezcla con un agente de dispersión o humectante, un agente de suspensión, y uno o más conservantes. Algunos agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados se muestran a modo de ejemplo mediante los desvelados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Algunos agentes emulgentes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfatidas de origen natural, tales como lecitina de haba de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietileno sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un aromatizante o un agente colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes y los agentes de suspensión adecuados que se han mencionado en el presente documento. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada en forma de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar del mismo modo ácidos grasos tales como ácido úrico en la preparación de inyectables.

La cantidad de principio activo que se puede combinar con el material de vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador tratado y de la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación temporal destinada para administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo preparado en composición con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 95 % de la composición total (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar fácilmente cantidades medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del principio activo por mililitro de solución para que se pueda producir una infusión de un volumen adecuado con una tasa de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para administración en el ojo incluyen gotas en las que el principio activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está presente en tales formulaciones preferentemente en una concentración de un 0,5 a un 20 %, ventajosamente de un 0,5 a un 10 %, particularmente aproximadamente un 1,5 % p/p.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden el principio activo en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y lavados bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar en forma de un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 μm (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 μm en incrementos tales como 0,5 μm , 1 μm , 30 μm , 35 μm , etc.), que se administran mediante inhalación rápida a través de la fosa nasal o mediante inhalación a través de la boca de modo que alcancen los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas o aceitosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para administración de aerosol o polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y se pueden suministrar con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta la fecha en el tratamiento o la profilaxis de infecciones como se describe en el presente documento.

Las formulaciones para administración vaginal se pueden presentar en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para pulverización que contienen además del principio activo vehículos tales como los conocidos en la técnica por ser apropiados.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor destinado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones se presentan en recipientes de dosis unitaria o dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en condiciones de secado por congelación (liofilizado) que requieren solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferentes son las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se ha indicado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

Se debería entender que además de los ingredientes mencionados anteriormente de forma particular, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tienen relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

La invención también proporciona composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo como se ha definido anteriormente junto con un vehículo veterinario.

Los vehículos veterinarios son materiales útiles para los fines de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son por lo demás inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía oral, parenteral o mediante cualquier otra vía deseada.

Los compuestos de la invención también se pueden formular para proporcionar la liberación controlada del principio activo que permita una dosificación menos frecuente o mejore la farmacocinética o el perfil de toxicidad del principio activo. Por lo tanto, la invención también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formulados para liberación sostenida o controlada.

La dosis eficaz de un principio activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se está tratando, la toxicidad, si el compuesto se usa de forma profiláctica (dosis inferior) o frente a una enfermedad o afección activa, el método de suministro, y la formulación farmacéutica, y será determinada por el médico usando estudios convencionales de escalado de dosis. Se puede esperar que la dosis eficaz sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, habitualmente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, más habitualmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, incluso más habitualmente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis diaria candidata para un adulto humano de aproximadamente 70 kg de peso corporal variará de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 100 mg, o entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 25 mg, o entre aproximadamente 0,4 mg y aproximadamente 4 mg, y puede tomar la forma de dosis individual o múltiple.

En otra realización más, la presente solicitud desvela composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente

aceptable.

En otra realización más, la presente solicitud desvela composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable, junto con al menos un principio activo adicional, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización más, la presente solicitud desvela composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un principio activo adicional, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Algunos ejemplos del principio activo adicional también incluyen, pero no se limitan a, interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o las mezclas de los mismos.

Más específicamente, se pueden combinar uno o más compuestos de la presente invención con uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:

- (1) interferones seleccionados entre el grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfaferone, Multiferon, subalina), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albupharm), IFN alfa-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda-1 pegilado (IL-29 pegilado), belerofón, y las mezclas de los mismos;
- (2) ribavirina y sus análogos seleccionados entre el grupo que consiste en ribavirina (Rebetol, Copegus), taribavirina (Viramidina), y las mezclas de los mismos;
- (3) inhibidores de la proteasa NS3 del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ITMN-191, y las mezclas de los mismos;
- (4) inhibidores de alfa-glucosidasa 1 seleccionados entre el grupo que consiste en celgosivir (MX-3253), Miglitol, UT-231B, y las mezclas de los mismos;
- (5) hepatoprotectores seleccionados entre el grupo que consiste en IDN-6556, ME 3738, LB-84451, silibilina, MitoQ, y las mezclas de los mismos;
- (6) inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), MK-0608, y las mezclas de los mismos;
- (7) inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, GS-9190, y las mezclas de los mismos;
- (8) inhibidores de NS5A del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en AZD-2836 (A-831), A-689, y las mezclas de los mismos;
- (9) agonistas de TLR-7 seleccionados entre el grupo que consiste en ANA-975, SM-360320, y las mezclas de los mismos;
- (10) inhibidores de ciclofilina seleccionados entre el grupo que consiste en DEBIO-025, SCY-635, NIM811, y las mezclas de los mismos;
- (11) inhibidores de IRES del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en MCI-067,
- (12) potenciadores farmacocinéticos seleccionados entre el grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, roxitromicina, y las mezclas de los mismos; y
- (13) otros fármacos para el tratamiento del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilón (PG-10101), KRN-7000, civacir, GI- 5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Baviximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, VX-497 (merimepodib), y las mezclas de los mismos.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un principio activo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o las mezclas de los mismos.

Vías de administración

Uno o más compuestos de la invención (denominados en el presente documento principios activos) se administran mediante cualquier vía apropiada para la afección que se va a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se ha de entender que la vía preferente puede variar, por ejemplo, con la afección del receptor. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que son biodisponibles por vía oral y se pueden dosificar por vía oral.

Terapia de combinación

En una realización, los compuestos de la presente invención se usan junto con otros principios o principios activos terapéuticos. Las combinaciones de los compuestos de Fórmula la y los principios activos adicionales se pueden seleccionar para tratar pacientes con una infección viral, por ejemplo, infección por VHB, VHC o VIH.

Preferentemente, los otros principios o principios activos terapéuticos son interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o las mezclas de los mismos.

Las combinaciones de los compuestos de Fórmula la se seleccionan por lo general basándose en la afección que se va a tratar, las reactividades cruzadas de los ingredientes y las propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata una infección (por ejemplo, VHC), las composiciones de la invención se combinan con otros principios activos (tal como los que se describen en el presente documento).

Algunos agentes o principios activos adecuados que se pueden combinar con los compuestos de Fórmula la pueden incluir uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:

- (1) interferones seleccionados entre el grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, subalina), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda-1 pegilado (IL-29 pegilado), belerofón, y las mezclas de los mismos;
- (2) ribavirina y sus análogos seleccionados entre el grupo que consiste en ribavirina (Rebetol, Copegus), taribavirina (Viramidina), y las mezclas de los mismos;
- (3) inhibidores de la proteasa NS3 del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ITMN-191, y las mezclas de los mismos;
- (4) inhibidores de alfa-glucosidasa 1 seleccionados entre el grupo que consiste en celgosivir (MX-3253), Miglitol, UT-231B, y las mezclas de los mismos;
- (5) hepatoprotectores seleccionados entre el grupo que consiste en IDN-6556, ME 3738, LB-84451, silibilina, MitoQ, y las mezclas de los mismos;
- (6) inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), MK-0608, y las mezclas de los mismos;
- (7) inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en PF-868554, VCH- 759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A- 48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, GS-9190, y las mezclas de los mismos;
- (8) inhibidores de NS5A del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en AZD-2836 (A-831), A-689, y las mezclas de los mismos;
- (9) agonistas de TLR-7 seleccionados entre el grupo que consiste en ANA-975, SM-360320, y las mezclas de los mismos;
- (10) inhibidores de ciclofilina seleccionados entre el grupo que consiste en DEBIO-025, SCY-635, NIM811, y las mezclas de los mismos;
- (11) inhibidores de IRES del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en MCI-067,
- (12) potenciadores farmacocinéticos seleccionados entre el grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, roxitromicina, y las mezclas de los mismos; y
- (13) otros fármacos para el tratamiento del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilón (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI- 5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, VX-497 (merimepodib), y las mezclas de los mismos.

En otra realización más, la presente solicitud desvela composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un principio activo adicional, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con la presente invención, el principio activo usado junto con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente que tiene un efecto terapéutico cuando se usa junto con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el principio activo usado junto con el compuesto de la presente invención puede ser interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o las mezclas de los mismos.

En otra realización, la presente solicitud proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un principio activo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en:

- (1) interferones seleccionados entre el grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rEFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, subalina), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albupheron), IFN alfa-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda-1 pegilado (IL-29 pegilado), belerofón, y las mezclas de los mismos;
- (2) ribavirina y sus análogos seleccionados entre el grupo que consiste en ribavirina (Rebetol, Copegus), taribavirina (Viramidina), y las mezclas de los mismos;
- (3) inhibidores de la proteasa NS3 del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ITMN-191, y las mezclas de los mismos;
- (4) inhibidores de alfa-glucosidasa 1 seleccionados entre el grupo que consiste en celgosivir (MX-3253), Miglitol, UT-231B, y las mezclas de los mismos;
- (5) hepatoprotectores seleccionados entre el grupo que consiste en IDN-6556, ME 3738, LB-84451, silibilina, MitoQ, y las mezclas de los mismos;
- (6) inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), MK-0608, y las mezclas de los mismos;
- (7) inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, GS-9190, y las mezclas de los mismos;
- (8) inhibidores de NS5A del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en AZD-2836 (A-831), A-689, y las mezclas de los mismos;
- (9) agonistas de TLR-7 seleccionados entre el grupo que consiste en ANA-975, SM-360320, y las mezclas de los mismos;
- (10) inhibidores de ciclofilina seleccionados entre el grupo que consiste en DEBIO-025, SCY-635, NIM811, y las mezclas de los mismos;
- (11) inhibidores de IRES del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en MCI-067,
- (12) potenciadores farmacocinéticos seleccionados entre el grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, roxitromicina, y las mezclas de los mismos; y
- (13) otros fármacos para el tratamiento del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilón (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, VX-497 (merimepodib), y las mezclas de los mismos.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un principio activo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o las mezclas de los mismos.

También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más principios activos distintos en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia de combinación se puede administrar en forma de un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

La coadministración de un compuesto de la invención con uno o más principios activos distintos se refiere generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más principios activos distintos, de modo que están presentes en el cuerpo del paciente cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y de los uno o más principios activos distintos.

La coadministración incluye la administración de dosificaciones unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosificaciones sanitarias de uno o más principios activos distintos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención a los pocos segundos, minutos, u horas de la administración de uno o más principios activos distintos. Por ejemplo, se puede administrar en primer lugar una dosis unitaria de un compuesto de invención, seguido a los pocos segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más principios activos distintos. Alternativamente, se puede administrar en primer lugar una dosis unitaria de uno o más principios activos distintos, seguido de la administración de una dosis unitaria del compuesto la invención a los pocos segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar en primer lugar una dosis unitaria de un compuesto de la invención seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más principios activos distintos. En otros casos, puede ser deseable administrar en primer lugar una dosis unitaria de uno o más principios activos distintos seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "efecto sinérgico", es decir, el efecto conseguido cuando se usan los principios activos conjuntamente es mayor que la suma de los efectos que resulta de usar los compuestos por separado. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los principios activos: (1) se coformulan o se administran o suministran simultáneamente en una formulación combinada; (2) se suministran por alternación o en paralelo en forma de formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se suministran en terapia de alternación, se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran secuencialmente, por ejemplo, en comprimidos, píldoras o cápsulas distintas, o mediante diferentes inyecciones en jeringas distintas. En general, durante la terapia de alternación, se administra secuencialmente una dosificación eficaz de cada principio activo, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación se administran conjuntamente dosificaciones eficaces de dos o más principios activos.

En otra realización más, la presente solicitud desvela métodos de tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de Fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en métodos de tratamiento de una infección viral en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un principio activo adicional.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de Fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en métodos de tratamiento del VHC en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de Fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en métodos de tratamiento del VHC en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un principio activo adicional que inhibe la polimerasa del VHC.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de Fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en métodos de tratamiento del VHC en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un principio activo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o las mezclas de los mismos.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el

tratamiento de una infección viral, por ejemplo, una infección por VHB/VHC.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de Fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de una infección viral que comprende la coadministración, a un paciente con necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula Ia y al menos un principio activo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en:

- (1) interferones seleccionados entre el grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, subalina), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda-1 pegilado (IL-29 pegilado), belerofón, y las mezclas de los mismos;
- (2) ribavirina y sus análogos seleccionados entre el grupo que consiste en ribavirina (Rebetol, Copegus), taribavirina (Viramidina), y las mezclas de los mismos;
- (3) inhibidores de la proteasa NS3 del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ITMN-191, y las mezclas de los mismos;
- (4) inhibidores de alfa-glucosidasa 1 seleccionados entre el grupo que consiste en celgosivir (MX-3253), Miglitol, UT-231B, y las mezclas de los mismos;
- (5) hepatoprotectores seleccionados entre el grupo que consiste en IDN-6556, ME 3738, LB-84451, silibilina, MitoQ, y las mezclas de los mismos;
- (6) inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), MK-0608, y las mezclas de los mismos;
- (7) inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, GS-9190, y las mezclas de los mismos;
- (8) inhibidores de NS5A del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en AZD-2836 (A-831), A-689, y las mezclas de los mismos;
- (9) agonistas de TLR-7 seleccionados entre el grupo que consiste en ANA-975, SM-360320, y las mezclas de los mismos;
- (10) inhibidores de ciclofilina seleccionados entre el grupo que consiste en DEBIO-025, SCY-635, NIM811, y las mezclas de los mismos;
- (11) inhibidores de IRES del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en MCI-067,
- (12) potenciadores farmacocinéticos seleccionados entre el grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, roxitromicina, y las mezclas de los mismos; y
- (13) otros fármacos para el tratamiento del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilón (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, VX-497 (merimepodib), y las mezclas de los mismos.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de Fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para la modulación del receptor de tipo *Toll* 7, que comprende poner en contacto una célula que tiene un receptor de tipo *Toll* 7 con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El término "modulación" se refiere a poner en contacto el receptor de tipo *Toll* 7 con un compuesto de Fórmula Ia que es, por ejemplo, un agonista o un agonista parcial del receptor de tipo *Toll* 7.

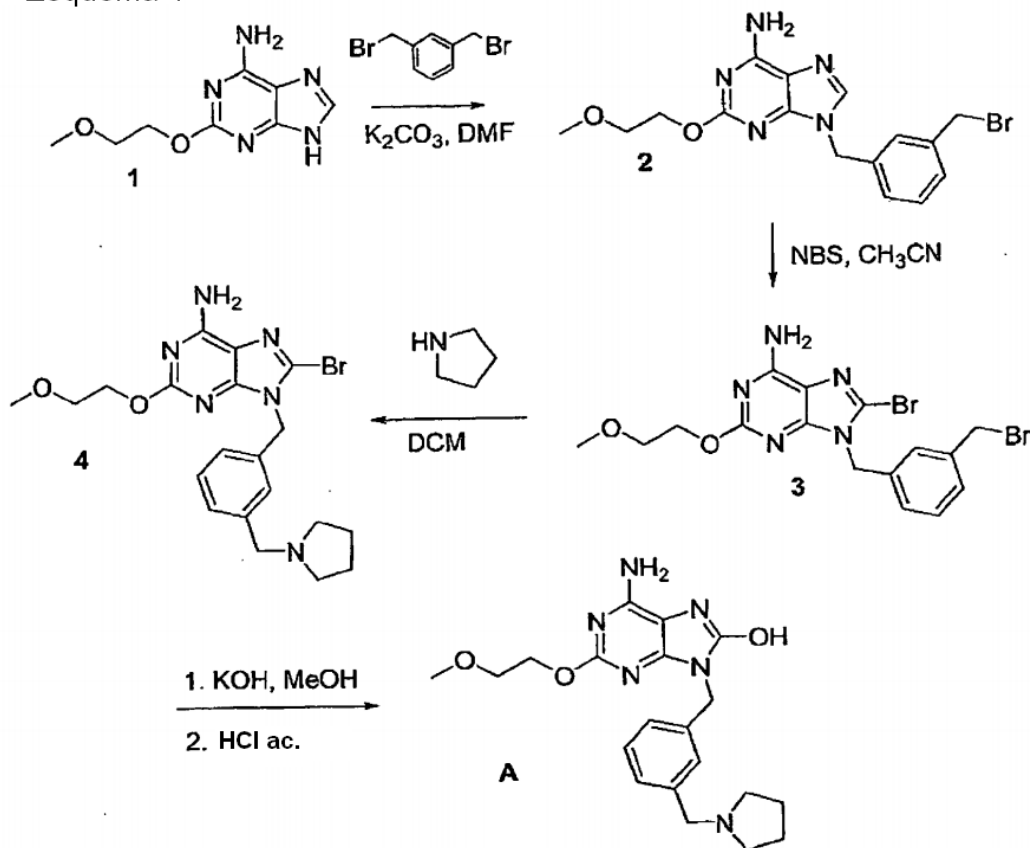
En otra realización más, la presente solicitud proporciona un compuesto de Fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para inducir la producción de interferón (o IFN-a) en un paciente con necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplos (los ejemplos D, M, P, Q, R, S, T, U, V, X, Y, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AX, AY, AZ, BA, BC, BF, BN, BQ, BU y BV son ejemplos de referencia)

Síntesis del Ejemplo A:

5

Esquema 1



Compuesto 2

- 10 Se combinaron 2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-6-ilamina (1 g, 4,78 mmol) (1), α,α' -dibromo-m-xileno (2,52 g, 9,56 mmol) y carbonato potásico anhidro (1,32 g, 9,56 mmol) en DMF (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (120 ml), se lavó con agua (2 x) y solución salina saturada, se secó con Na_2SO_4 , y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 0-10 % de metanol en acetato de etilo como eluyente. La evaporación de las fracciones apropiadas
- 15 proporcionó 9-(3-bromometilbencil)-2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-6-ilamina (2) (1,1 g, 2,80 mmol, 59 %). MS: 392/394 (MH^+).

Compuesto 3

- 20 Se disolvió 9-(3-bromometilbencil)-2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-6-ilamina (2) (1 g, 2,54 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Se añadió N-bromosuccinimida (1,5 g, 8,4 mmol) en porciones durante 5 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a continuación se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con solución acuosa al 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, y solución salina saturada, se secó con Na_2SO_4 , y se evaporó al vacío. El 8-bromo-9-(3-bromometilbencil)-2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-6-ilamina (3) (~1 g) en bruto se usó en la siguiente etapa sin
- 25 purificación adicional.

Ejemplo A

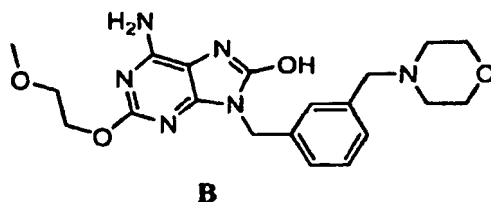
- 30 El 8-bromo-9-(3-bromometilbencil)-2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-6-ilamina (3) (~1 g) en bruto se disolvió en diclorometano (10 ml) y se añadió pirrolidina (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se evaporó al vacío. El residuo (4) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadió KOH acuoso al 50 % (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo hasta que el análisis por HPLC indicó la desaparición completa del material de partida (-3 horas). A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl ac.

concentrado (5 ml). El calentamiento a reflujo continuó durante 1 hora después de lo cual la mezcla de reacción se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo sólido se extrajo 3 x con metanol para separarlo de las sales. La solución de metanol se evaporó al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (5-45 % de acetonitrilo/HCl acuoso 40 mM) para proporcionar 6-amino-2-(2-metoxi-etoxi)-9-(3-pirrolidin-1-ilmetil-bencil)-9H-purin-8-ol (Ejemplo A) (450 mg, 1,13 mmol) en forma de un sólido amarillento en forma de la sal de HCl.

RMN ¹H (DMSO) δ: 10,09 (s, 1H), 9,78 (a, 1H), 7,47-7,33 (m, 4H), 6,54 (a, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,32 (d, J = 5,1,2H), 4,23 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,38-3,00 (m, 4H), 2,05-1,75 (m, 4H). MS: 399 (MH⁺).

Los **Ejemplos B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, y N** se prepararon usando procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo **A** excepto en que se reemplazó la pirrolidina por la amina apropiada para cada uno de estos ejemplos.

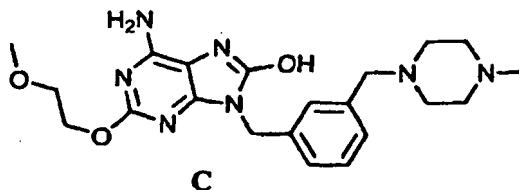
Ejemplo B:



6-Amino-2-(2-metoxi-etoxi)-9-(3-morfolin-4-ilmetil-bencil)-9H-purin-8-ol

RMN ¹H (DMSO) δ: 10,08 (s, 1H), 9,85 (a, 1H), 7,55-7,35 (m, 4H), 6,53 (a, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,23 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,98-3,89 (m, 2H), 3,66-3,52 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,25-3,02 (m, 4H). MS: 415 (MH⁺).

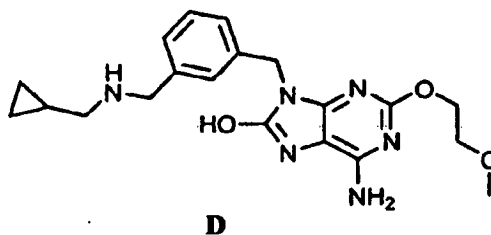
Ejemplo C:



6-Amino-2-(2-metoxi-etoxi)-9-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-bencil]-9H-purin-8-ol

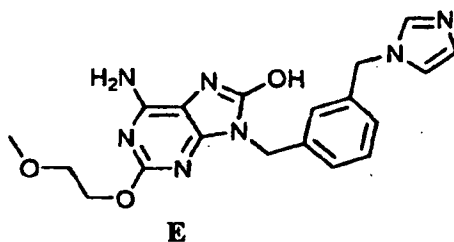
RMN ¹H (DMSO) δ: 11,6 (a, 2H), 10,75 (s, 1H), 7,59-7,33 (m, 4H), 4,89 (s, 2H), 4,37-4,28 (m, 4H), 3,60-3,27 (m, 10H), 3,26 (s, 3H), 2,80 (s, 3H). MS: 428 (MH⁺).

Ejemplo D:



6-Amino-9-[3-[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-bencil]-2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-8-ol

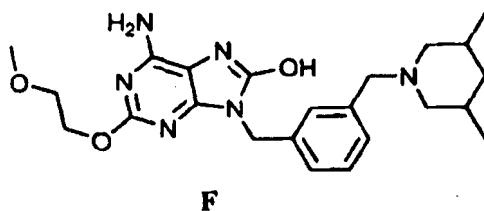
RMN ¹H (DMSO) δ: 10,89 (s, 1H), 9,18 (a, 2H), 7,50-7,32 (m, 4H), 5,58 (a, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,32 (t, J = 4 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,80-2,74 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 1H), 0,57-0,52 (m, 2H), 0,34-0,30 (m, 2H). MS: 399 (MH⁺).

Ejemplo E:

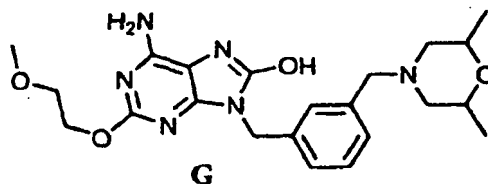
5 6-Amino-9-[3-(2-methoxy-ethoxy)-2-(2-imidazol-1-ylmethyl-benzyl)-9H-purin-8-yl]-9H-purin-8-ol

RMN ^1H (DMSO) δ : 10,85 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,40-7,26 (m, 4H), 5,42 (s, 2H), 5,40 (a, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,29 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H). MS: 396 (MH^+).

10 **Ejemplo F:**

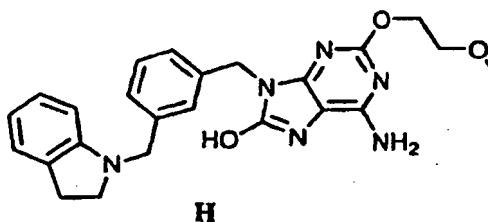


15 6-Amino-9-[3-(3,5-dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-2-(2-methoxy-ethoxy)-9H-purin-8-yl]-9H-purin-8-ol (mezcla de cis y trans); MS: 441 (MH^+).

Ejemplo G:

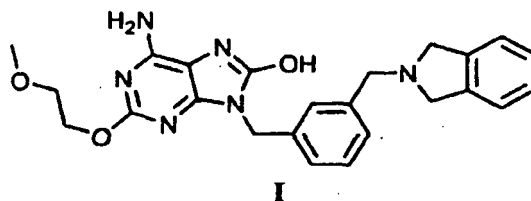
20 6-Amino-9-[3-(2,6-dimethyl-morfolin-4-ylmethyl)-2-(2-methoxy-ethoxy)-9H-purin-8-yl]-9H-purin-8-ol

25 RMN ^1H (DMSO) δ : 11,31 (a, 1H), 10,90 (s, 1H), 7,60-7,36 (m, 4H), 5,10 (a, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,33 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,98-3,89 (m, 2H), 3,59 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,18 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,65-2,50 (m, 2H), 1,07 (d, J = 6,3 Hz, 6H). MS: 443 (MH^+).

Ejemplo H:

30 6-Amino-9-[3-(2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl)-2-(2-methoxy-ethoxy)-9H-purin-8-yl]-9H-purin-8-ol

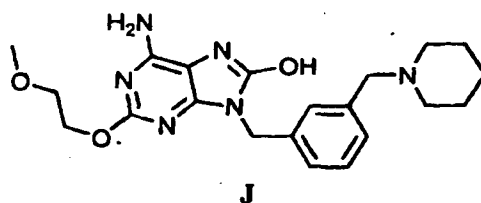
35 RMN ^1H (DMSO) δ : 9,94 (s, 1H), 7,32-7,15 (m, 4H), 7,01 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,59-6,49 (m, 2H), 6,46 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,23 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,55 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,19 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 8,4 Hz, 2H). MS: 447 (MH^+).

Ejemplo I:

5 6-Amino-9-[3-(1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-bencil]-2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-8-ol

RMN ^1H (DMSO) δ : 11,31 (a, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,63-7,34 (m, 8H), 6,77 (a, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,60-4,52 (m, 6H), 4,26 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H). MS: 447 (MH^+).

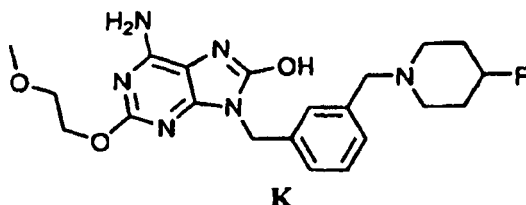
10 **Ejemplo J:**



15 6-Amino-2-(2-metoxi-etoxi)-9-(3-piperidin-1-ilmetil-bencil)-9H-purin-8-ol

RMN ^1H (DMSO) δ : 10,67 (s, 1H), 10,08 (a, 1H), 7,51-7,34 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 4,51 (a, 2H), 4,30-4,20 (m, 4H), 3,57 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,87-2,74 (m, 2H), 1,80-1,25 (m, 6H). MS: 413 (MH^+).

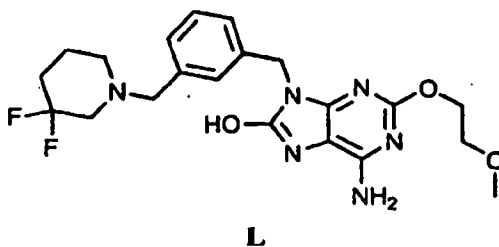
20 **Ejemplo K:**



25 6-Amino-9-[3-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-bencil]-2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-8-ol

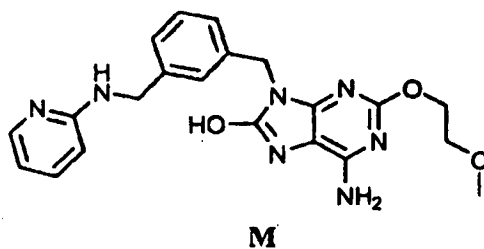
RMN ^1H (DMSO) δ : 10,90 (s, 1H), 10,85 (a, 1H), 7,58-7,34 (m, 4H), 4,91 (s, 2H), 4,30-4,20 (m, 4H), 3,59 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,30-2,90 (m, 5H), 2,25-1,95 (m, 4H). MS: 431 (MH^+).

Ejemplo L:



30 6-Amino-9-[3-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-bencil]-2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-8-ol

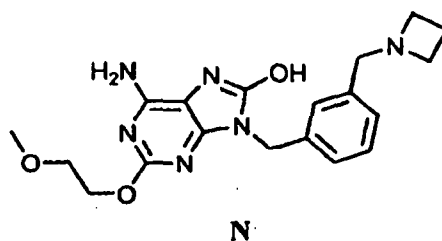
35 RMN ^1H (DMSO) δ : 11,05 (a, 1H), 11,00 (s, 1H), 7,53-7,38 (m, 4H), 4,92 (s, 2H), 4,38-4,29 (m, 4H), 3,59 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,05-2,90 (m, 2H), 2,20-1,85 (m, 4H). MS: 449 (MH^+).

Ejemplo M:

5 9-(3-((Piridin-2-ilamino)metil)bencil)-6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-8-ol

RMN ¹H (DMSO) δ: 10,47 (s, 1H), 8,53 (a, 2H), 8,09 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 6,91 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,25 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H). MS: 422 (MH⁺).

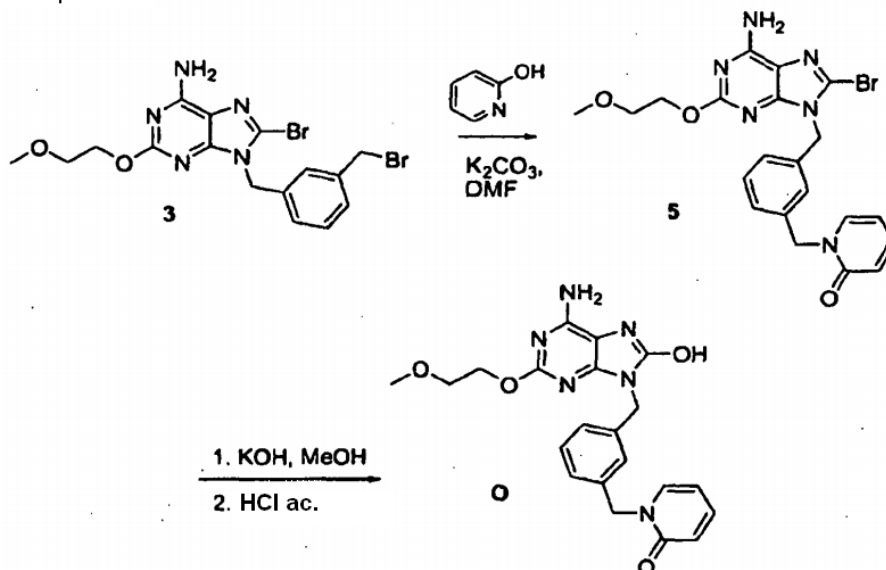
10

Ejemplo N:

15 9-(3-(Azetidin-1-ilmetil)bencil)-6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-8-ol

RMN ¹H (DMSO) δ: 2,17-2,41 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,59 (t, 3H, J = 4,5 Hz), 3,82-4,02 (m, 4H), 4,28 (d, 2H, J = 6 Hz), 4,39 (t, 2H, J = 4,5 Hz), 4,90 (s, 2H), 7,35-7,44 (m, 4H), 11,32 (s, 1H). LCMS: m/z para C₁₉H₂₄N₆O₃⁺ + H observada 385,2 a 1,61 minutos de un proceso de 3,5 minutos, gradiente de 5-95 % de CH₃CN en H₂O.

20

Síntesis del Ejemplo O:**Esquema 2**

25 **Compuesto 5**

Se disolvió 8-bromo-9-(3-bromometil-bencil)-2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-6-ilamina (-70 mg) en bruto en DMF (2 ml). Se añadieron 2-hidroxipiridina (100 mg) y carbonato potásico anhidro (100 mg) y la mezcla de reacción se agitó

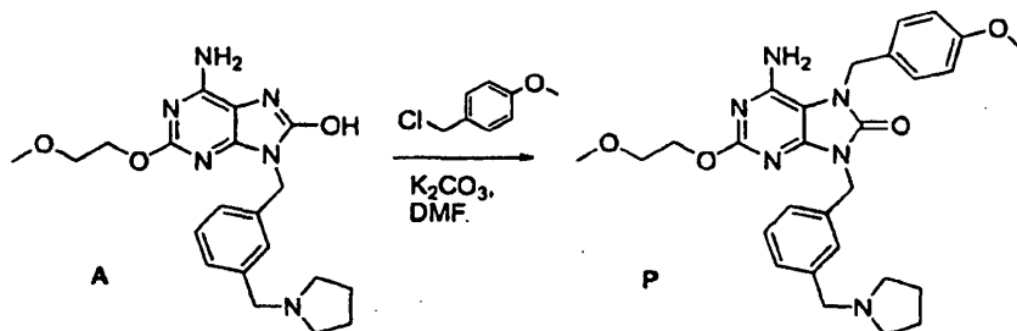
durante una noche. Después de dilución con acetato de etilo (100 ml), la solución se lavó con agua y solución salina saturada, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El producto en bruto (**5**) se convirtió en 1-((3-((6-amino-8-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-9-il)metil)fenil)metil)piridin-2(1H)-ona (Ejemplo O, 41 mg) usando procedimientos similares a los usados para convertir el Compuesto **4** en el Ejemplo **A**.

5 RMN ^1H (DMSO) δ : 10,54 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,22-7,11 (m, 3H), 6,38 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,20 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,31 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H). MS: 423 (MH^+).

Síntesis del Ejemplo P (ejemplo de referencia)

10

Esquema 3



Ejemplo P

15 Se disolvió 6-amino-2-(2-metoxi-etoxi)-9-(3-pirrolidin-1-ilmetil-bencil)-9H-purin-8-ol (Ejemplo **A**) (31 mg, 0,078 mmol) en DMF (2 ml). Se añadió carbonato potásico anhidro (50 mg) seguido de cloruro de p-metoxibencilo (13,7 μl , 0,101 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. La purificación por HPLC preparativa (5-60 % de acetonitrilo/HCl acuoso 40 mM) proporcionó 6-amino-7-(4-metoxibencil)-2-(2-metoxi-etoxi)-9-(3-pirrolidin-1-ilmetil-bencil)-7,9-dihidro-purin-8-ona (Ejemplo **P**) (6 mg) en forma de la sal de HCl.

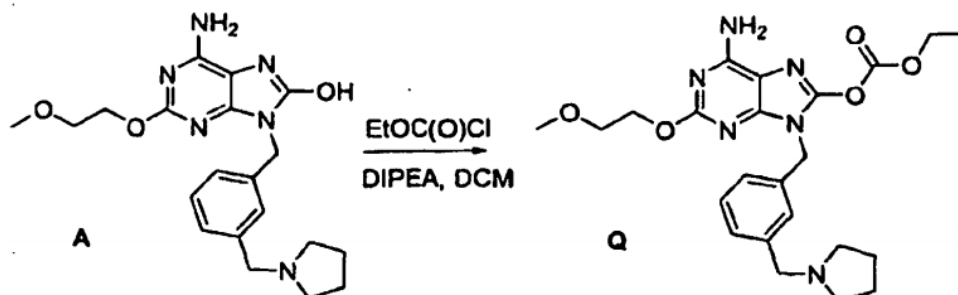
20

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 12,54 (a, 1H), 7,85-6,88 (m, 10H), 5,24 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,20 (a, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (a, 2H), 3,58 (a, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,85 (a, 2H), 2,25-2,00 (m, 4H). MS: 519 (MH^+).

Síntesis del Ejemplo Q:

25

Esquema 4



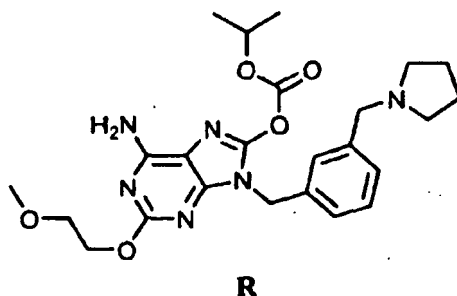
30 Se disolvió 6-amino-2-(2-metoxi-etoxi)-9-(3-pirrolidin-1-ilmetil-bencil)-9H-purin-8-ol (Ejemplo **A**) (60 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (2 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml) y la mezcla se enfrió a 0 $^{\circ}\text{C}$. Se añadió cloroformiato de etilo (0,04 ml, 0,42 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se interrumpió con agua y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa (5-45 % de acetonitrilo/HCl acuoso 40 mM) proporcionó carbonato de 9-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)-6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-8-ilo y etilo (Ejemplo **Q**) (24 mg) en forma de un sólido vítreo de color blanco, sal de HCl.

35

RMN ^1H (DMSO) δ : 9,99 (a, 1H), 7,45-7,32 (m, 4H), 7,08 (a, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,37 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 4,29 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,20 (a, 2H), 3,58 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,15-2,85 (m, 4H), 1,92-1,78 (m, 4H), 1,31 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS: 471 (MH^+).

Los Ejemplos R, S, T, U, y V se prepararon usando procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo Q excepto en que se reemplazó cloroformiato de etilo por cloroformiato de isopropilo y se utilizó el material de partida apropiado para cada uno de estos ejemplos.

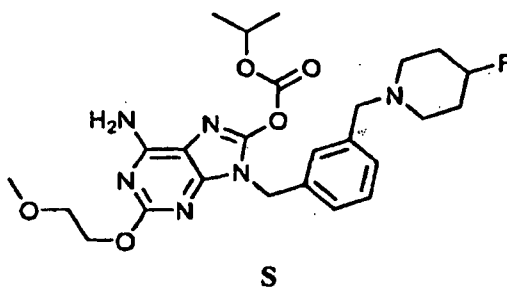
5 **Ejemplo R:**



10 Carbonato de 9-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)-6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-8-ilo e isopropilo preparado a partir del Ejemplo A.

RMN ¹H (DMSO) δ: 10,65 (a, 1H), 7,55-7,37 (m, 4H), 7,10 (a, 2H), 5,11 (sept, J = 6,3 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,33-4,25 (m, 4H), 3,58 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,36-3,26 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,08-2,95 (m, 2H), 2,05-1,80 (m, 4H), 1,33 (d, J = 6,3 Hz, 6H). MS: 485 (MH⁺).

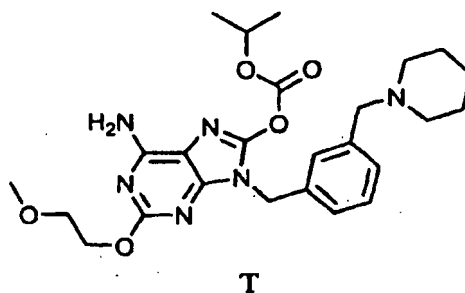
15 **Ejemplo S:**



20 Carbonato de 9-(3-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)bencil)-6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-8-ilo e isopropilo preparado a partir del Ejemplo K.

RMN ¹H (DMSO) δ: 10,95 (a, 1H), 7,59-7,38 (m, 4H), 7,10 (a, 2H), 5,10 (sept, J = 6,3 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,33-4,23 (m, 4H), 3,58 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,36-2,87 (m, 5H), 3,26 (s, 3H), 2,25-1,95 (m, 4H), 1,33 (d, J = 6,3 Hz, 6H). MS: 517 (MH⁺).

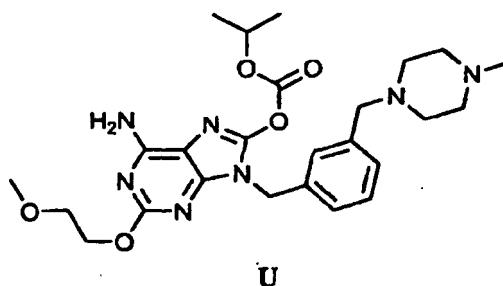
25 **Ejemplo T:**



30 Carbonato de 9-(3-(piperidin-1-ilmetil)bencil)-6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-8-ilo e isopropilo preparado a partir del Ejemplo J.

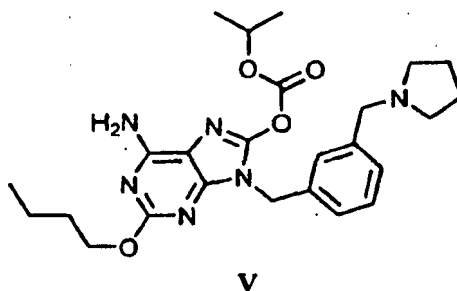
RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,43 (d, 6H, J = 6 Hz), 1,72-1,97 (m, 6H), 2,95 (t, 4H, J = 9,3 Hz), 3,38 (s, 3H), 3,75 (t, 2H, J = 4,5, 9 Hz), 4,28 (s, 2H), 4,62 (t, 2H, J = 4,5, 9 Hz), 5,11 (s, 2H), 5,21-5,31 (m, 1H), 7,48 (d, 2H, J = 4,2 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,66 (s, 1H). LCMS: m/z para C₂₅H₃₄N₆O₅⁺ + H observada 499,2 a 2,31 minutos de un proceso de 3,5 minutos, gradiente de 5-95 % de CH₃CN en H₂O.

35

Ejemplo U:

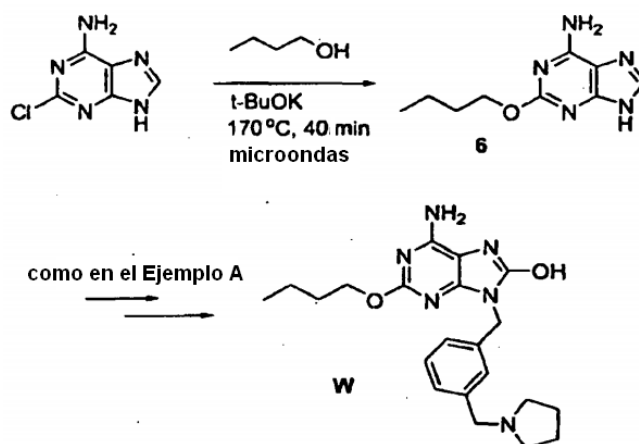
- 5 Carbonato de 9-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)bencil)-6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-8-ilo e isopropilo preparado a partir del Ejemplo C.

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,43 (d, 6H, J = 6 Hz), 3,0 (s, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,77 (t, 2H, J = 4,5 Hz), 4,49 (s, 2H), 4,63 (t, 2H, J = 4,5 Hz), 5,11 (s, 2H), 5,23-5,31 (m, 1H), 7,46-7,62 (m, 3H), 7,72 (s, 1H). LCMS: m/z para C₂₅H₃₅N₇O₅⁺ + H observada 514,2 a 2,09 minutos de un proceso de 3,5 minutos, gradiente de 5-95 % de CH₃CN en H₂O.

Ejemplo V:

- 15 Carbonato de 9-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)-6-amino-2-butoxi-9H-purin-8-ilo e isopropilo preparado a partir del Ejemplo W.

RMN ¹H (DMSO) δ: 0,89 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 3,17 (d, 6H), 1,29-42 (m, 2H), 1,62 (c, 2H, J = 7,5), 1,79-2,02 (m, 4H), 2,91-3,08 (m, 2H), 3,21-3,36 (m, 2H), 4,17 (t, 2H, J = 6,6), 4,29 (d, 2H, J = 6), 4,89 (s, 2H), 5,06-5,15 (m, 1H), 7,38-7,57 (m, 4H), 10,95 (s, 1H). LCMS: m/z para C₂₅H₃₄N₆O₄⁺ + H observada 483,2 a 2,64 minutos de un proceso de 3,5 minutos, gradiente de 5-95 % de CH₃CN en H₂O.

Síntesis del Ejemplo W:**Esquema 5****Compuesto 6**

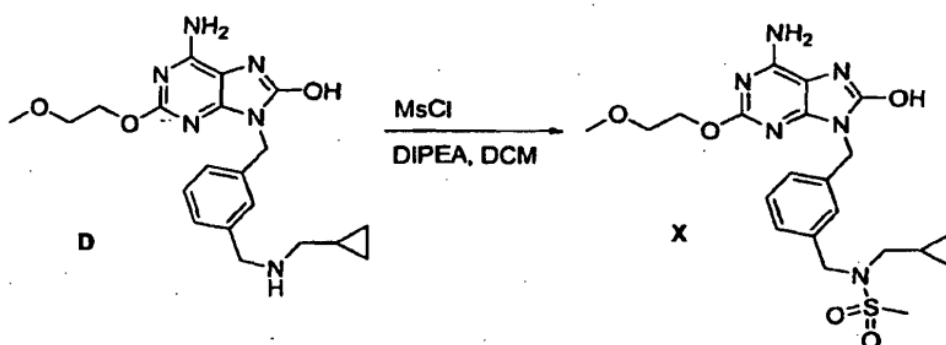
Se dividió 2-cloroadenina (1,53 g, 9,03 mmol) entre tres viales de microondas (10-20 ml), que contenía cada uno 1-butanol (10 ml) y t-BuOK (5 ml, 1 M en THF). Cada vial se calentó a 170 °C durante 40 minutos. Las tres mezclas de

reacción se combinaron, el disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto se purificó en columna ultrarrápida eluyendo con un 10 % de metanol en acetato de etilo. La evaporación del disolvente proporcionó 1,33 g (70 %) de 2-butoxi-9H-purin-6-amina (6) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (DMSO) δ : 0,919 (t, 3H), 1,39 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 4,09 (t, 2H), 6,00 (s, 2H), 7,44 (s, 1H). LCMS: m/z para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4^+ + \text{H}$ observada 208,1 a 1,34 minutos de un proceso de 3,5 minutos, gradiente de 5-95 % de CH_3CN en H_2O .

El **Ejemplo W** se preparó a partir del Compuesto 6 usando procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo A. RMN ^1H (DMSO) δ : 0,89 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,29-1,42 (m, 2H), 1,60 (c, 2H, $J = 7,2$), 1,77-2,04 (m, 4H), 2,97-3,10 (m, 2H), 3,26-3,37 (m, 2H), 4,12 (t, 2H, $J = 7$), 4,30 (d, 2H, $J = 6$), 4,89 (s, 2H), 7,30-7,50 (m, 4H), 10,26 (s, 1H). LCMS: m/z para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2^+ + \text{H}$ observada 397,2 a 2,50 minutos de un proceso de 3,5 minutos, gradiente de 5-95 % de CH_3CN en H_2O .

Síntesis del Ejemplo X:

Esquema 6



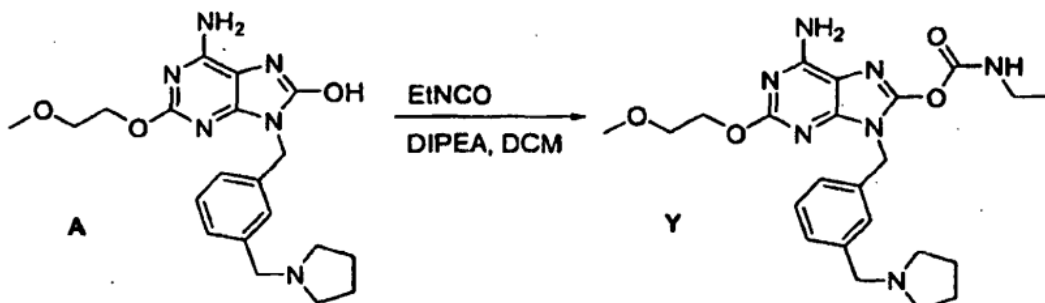
Ejemplo X

Se disolvió el Ejemplo **D** (40 mg, 0,100 mmol) en diclorometano (2 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron secuencialmente diisopropiletil-amina (0,1 ml) y a continuación cloruro de metanosulfonilo (0,012 ml, 0,154 mmol). Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml) y se evaporó hasta sequedad. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa (5-60 % de acetonitrilo/HCl acuoso 40 mM) proporcionó el Ejemplo X (23 mg).

RMN ^1H (DMSO) δ : 9,96 (s, 1H), 7,34-7,18 (m, 4H), 6,45 (a, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,24 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,57 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,91 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 0,88-0,78 (m, 1H), 0,35-0,29 (m, 2H), 0,04-0,00 (m, 2H). MS: 477 (MH^+).

Síntesis del Ejemplo Y:

Esquema 7



Ejemplo Y

Se disolvió el Ejemplo **A** (30 mg, 0,075 mmol) en diclorometano (2 ml). Se añadieron diisopropiletilamina (0,1 ml) y a continuación isocianato de etilo (0,05 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa (5-60 % de acetonitrilo/HCl acuoso 40 mM) proporcionó el Ejemplo Y (23 mg) en forma de un sólido de color blanco en forma de la sal de HCl.

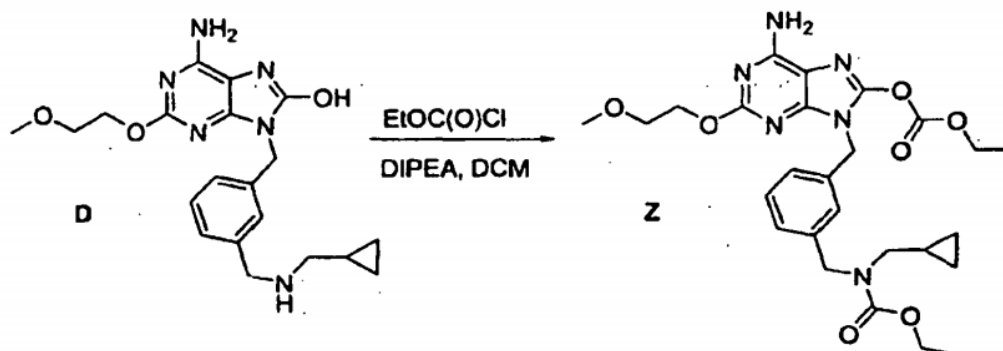
RMN ^1H (DMSO) δ : 10,96 (a, 1H), 8,87 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,57-7,36 (m, 4H), 4,95 (s, 2H), 4,32-4,25 (m, 4H), 3,58 (t,

J = 4,5 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,36-3,25 (m, 4H), 3,05-2,92 (m, 2H), 2,02-1,80 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS: 470 (MH⁺).

Síntesis del Ejemplo Z:

5

Esquema 8



Ejemplo Z

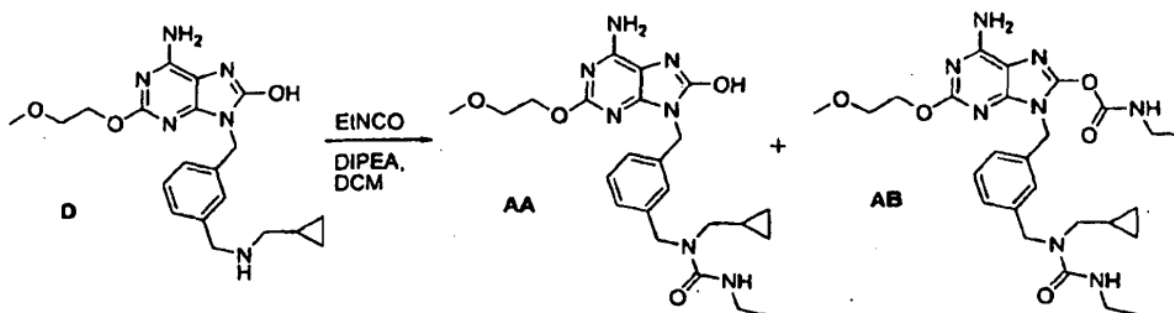
Se disolvió el Ejemplo D (40 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (2 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cloroformato de etilo (0,021 ml, 0,22 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se interrumpió con agua y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa (5-60 % de acetonitrilo/HCl acuoso 40 mM) proporcionó el Ejemplo Z (17 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO) δ: 7,32-7,11 (m, 4H), 7,06 (a, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,36 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,02 (a, 2H), 3,58 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,06-2,97 (m, 2H), 1,30 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,22-1,02 (m, 3H), 0,93-0,81 (m, 1H), 0,38-0,29 (m, 2H), 0,12-0,05 (m, 2H). MS: 543 (MH⁺)

Síntesis del Ejemplo AA y el Ejemplo AB:

20

Esquema 9



Ejemplos AA y AB

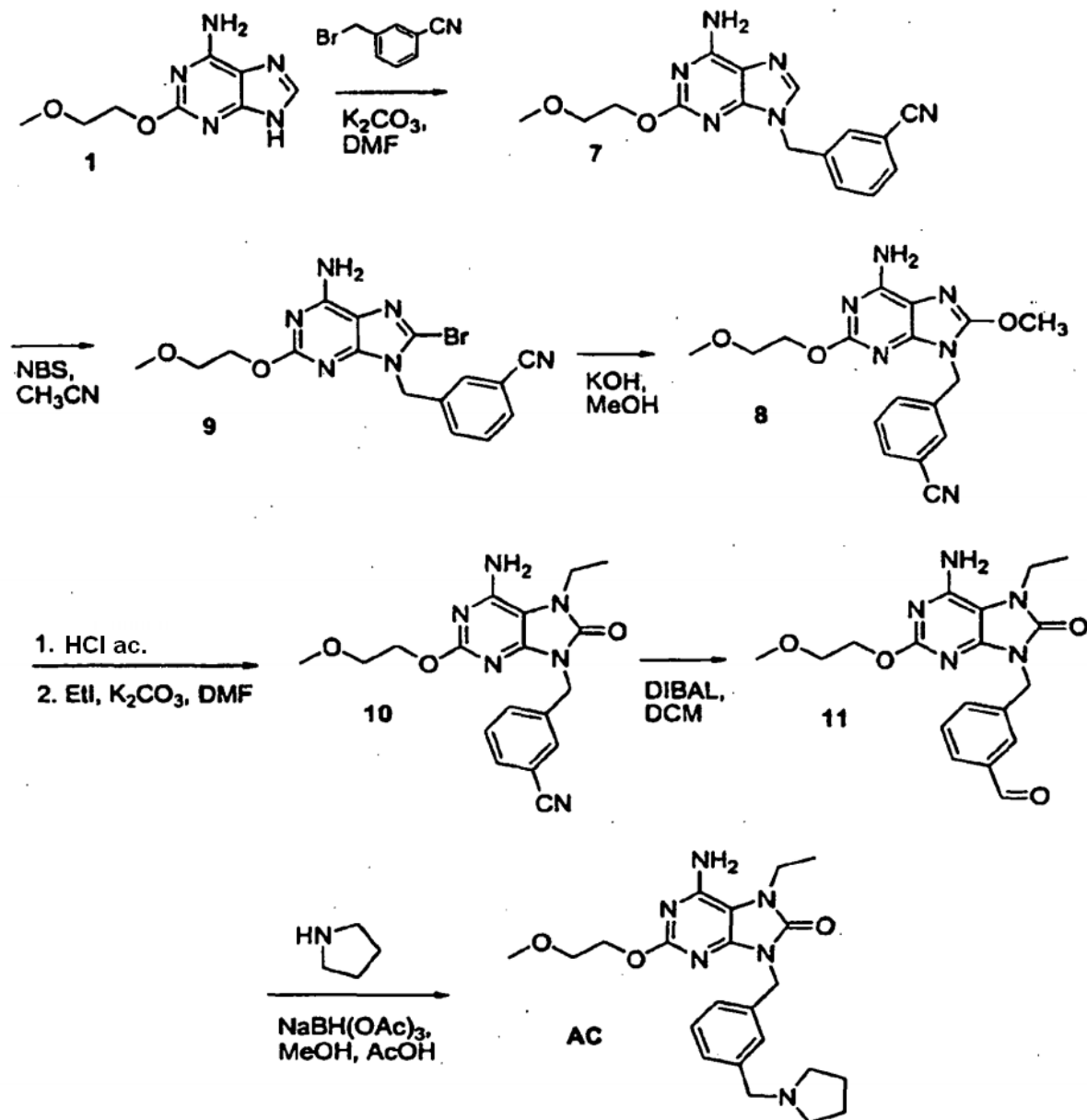
Se disolvió el Ejemplo D (40 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (2 ml). Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml) y a continuación isocianato de etilo (0,05 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad al vacío. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa (5-60 % de acetonitrilo/HCl acuoso 40 mM) proporcionó el Ejemplo AA (4 mg) y el Ejemplo AB (6,5 mg) en forma de sólidos de color blanco.

Ejemplo AA: RMN ¹H (DMSO) δ: 9,93 (s, 1H), 7,30-7,09 (m, 4H), 6,44 (a, 2H), 6,30 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,24 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,10-2,94 (m, 4H), 0,96 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,93-0,81 (m, 1H), 0,34-0,25 (m, 2H), 0,08-0,01 (m, 2H). MS: 470 (MH⁺).

Ejemplo AB: RMN ¹H (DMSO) δ: 8,88 (m, 1H), 7,30-7,05 (m, 4H), 6,29 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,29 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,08-2,94 (m, 4H), 1,13 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,90-0,80 (m, 1H), 0,34-0,25 (m, 2H), 0,08-0,01 (m, 2H). MS: 541 (MH⁺).

Síntesis de AC (ejemplo de referencia)

Esquema 10



5 Compuesto 7

Se combinaron 2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-6-amina (1) (1,28 g, 6,12 mmol), 4-bromo-m-tolunitrilo (1,37 g, 7,0 mmol) y carbonato potásico (0,97 g, 7,0 mmol) en DMF (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y solución salina saturada, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para proporcionar 3-((6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo (7) (1,0 g) en forma de un sólido de color blanco.

Compuesto 9

Se suspendió 3-((6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo (7) (1,0 g) en acetonitrilo. Se añadió N-bromosuccinimida (1,0 g) en pequeñas porciones durante 10 minutos. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa al 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solución acuosa saturada de NaHCO_3 y solución salina saturada, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad al vacío. El 3-((6-amino-8-bromo-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo (8) en bruto se disolvió en metanol (50 ml) y se añadió

solución acuosa al 50 % de KOH (1 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y a continuación se concentró al vacío. El producto se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 0-10 % de MeOH en acetato de etilo) proporcionó 3-((6-amino-8-metoxi-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo (9) (0,45 g) en forma de un sólido de color rosáceo.

Compuesto 10

Se disolvió 3-((6-amino-8-metoxi-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo (9) (50 mg) en acetonitrilo (2 ml). Se añadió una solución acuosa 6 N de HCl (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la evaporación hasta sequedad, el residuo se disolvió en DMF (1 ml). Se añadieron carbonato potásico (100 mg) y yoduro de etilo (0,02 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de dilución con agua (20 ml) el producto se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: 0-10 % de MeOH en acetato de etilo) proporcionó 3-((6-amino-7-etil-2-(2-metoxietoxi)-8-oxo-7,8-dihidropurin-9-il)metil)benzonitrilo (10) (35 mg) en forma de un vidrio incoloro.

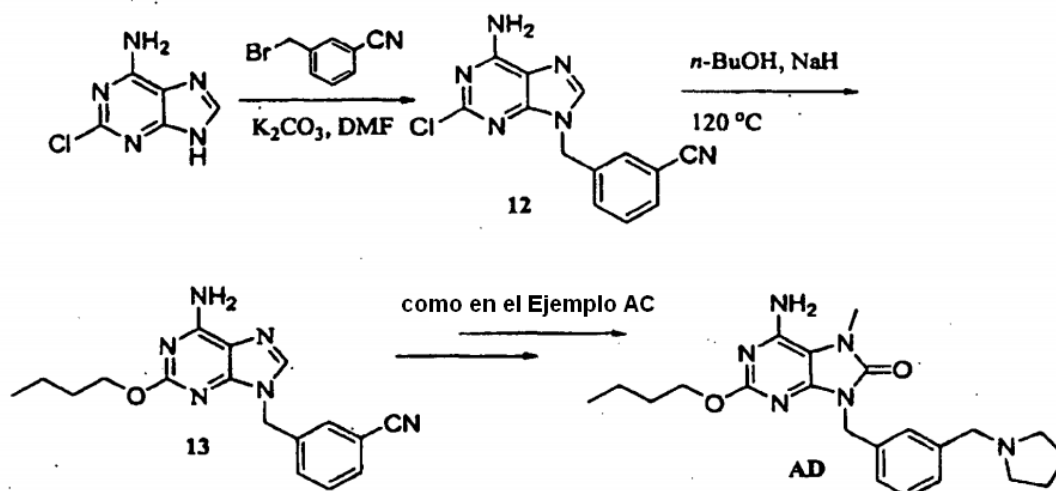
Ejemplo AC

Se disolvió 3-((6-amino-7-etil-2-(2-metoxietoxi)-8-oxo-7,8-dihidropurin-9-il)metil)benzonitrilo (35 mg) en diclorometano (2 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución 1 M de DIBAL en tolueno (0,5 ml). Después de agitar durante 1 hora, la reacción se interrumpió con agua y se añadió una solución saturada de sal de Rochelle. Después de agitación vigorosa durante 30 minutos, la mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El producto en bruto (11) se disolvió en metanol (1 ml) y ácido acético (0,5 ml). Se añadió pirrolidina (0,1 ml) seguido de triacetoxi borohidruro sódico (100 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en HCl acuoso/acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (5-60 % de acetonitrilo/HCl acuoso 40 mM) que proporcionó el Ejemplo AC (9 mg) en forma de la sal HCl en forma de un vidrio incoloro.

RMN ¹H (DMSO) δ: 10,66 (a, 1H), 7,54-7,29 (m, 4H), 6,74 (a, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,31-4,25 (m, 4H), 3,97 (m, 2H, bajo el pico de agua), 3,58 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,07-2,95 (m, 2H), 2,05-1,80 (m, 4H), 1,12 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS: 427 (MH⁺).

Síntesis del Ejemplo AD (ejemplo de referencia)

Esquema 11



Compuesto 12

A una suspensión de 2-cloroadenina (1,7 g, 10,18 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron K₂CO₃ (1,4 g, 10,18 mmol), y 2-bromometilbenzonitrilo (2 g, 10,18 mmol). La reacción se hizo reaccionar a 80 °C. Después de que se hubiera completado la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua, y a continuación se recogió el precipitado. El sólido se lavó con agua, y a continuación éter éter. El producto (12) se secó a alto vacío. MS: 285 (MH⁺).

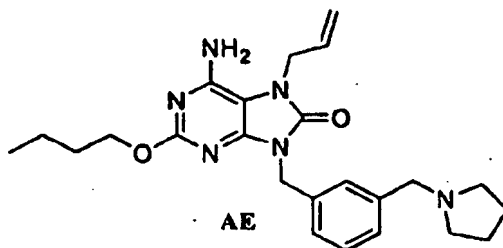
Compuesto 13

A un matraz con n-BuOH (10 ml), se añadió NaH (60 %, 840 mg, 21 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación se añadió el compuesto 12 (2,4 g, 8,4 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a 120 °C durante aproximadamente media hora. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió, se lavó con solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo (13) se purificó mediante una columna de gel de sílice, usando DCM/MeOH como disolvente. RMN ¹H (DMSO d₆) δ: 0,90 (t, 3H), 1,33-1,41 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 2H), 4,19 (t, 2H), 5,32 (s, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,52-7,84 (m, 4H), 8,06 (s, 1H); 323 (MH⁺).

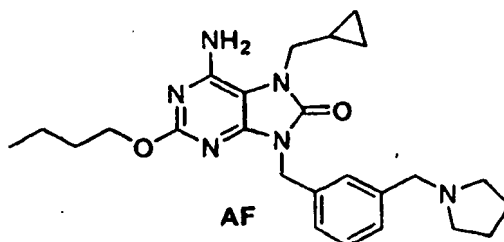
El **Ejemplo AD** se preparó a partir del **Compuesto 13** usando procedimientos similares a los usados para preparar el **Ejemplo AC** excepto en que el **Compuesto 10** se reemplazó por el **Compuesto 13**.

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,99 (t, 3H), 1,46-1,54 (m, 2H), 1,76-1,83 (m, 2H), 2,01-2,11 (m, 2H), 2,15-2,17 (m, 2H), 3,16-3,18 (m, 2H), 3,45-3,47 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,54 (t, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,48-7,60 (m, 4H); MS: 411 (MH⁺).

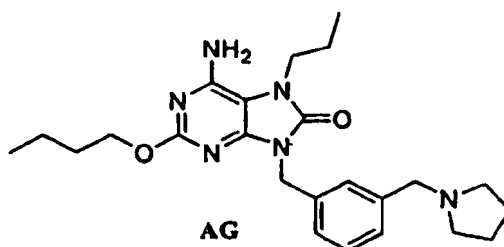
Los **Ejemplos AE, AF, AG y AH** se prepararon usando procedimientos similares a los usados para preparar el **Ejemplo AD** excepto en que se usó el yoduro apropiado durante la etapa de 7-N alquilación para preparar los compuestos correspondientes.

Ejemplo AE (ejemplo de referencia)

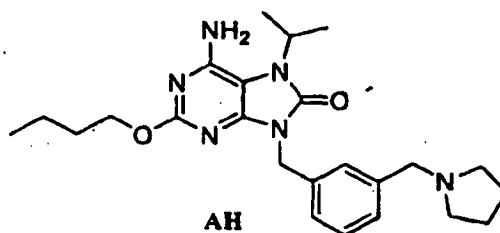
RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,99 (t, 3H), 1,47-1,54 (m, 2H), 1,77-1,86 (m, 2H), 2,02-2,07 (m, 2H), 2,10-2,16 (m, 2H), 3,15-3,19 (m, 2H), 3,44-3,47 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 5,08-5,26 (m, 4H), 5,98-6,07 (m, 1H), 7,44-7,63 (m, 4H); MS: 437 (MH⁺).

Ejemplo AF (ejemplo de referencia)

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,41-0,42 (m, 2H), 0,53-0,56 (m, 2H), 0,99 (t, 3H), 1,53-1,57 (m, 1H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,78-1,84 (m, 2H), 2,01-2,04 (m, 2H), 2,14-2,17 (m, 2H), 3,15-3,19 (m, 2H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,97 (d, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,50-7,61 (m, 4H); MS: 451 (MH⁺).

Ejemplo AG (ejemplo de referencia)

¹H (CD₃OD) δ: 0,90-1,01 (m, 6H), 1,46-1,54 (m, 2H), 1,69-1,84 (m, 4H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,15-2,17 (m, 2H), 3,16-3,19 (m, 2H), 3,44-3,47 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,56 (t, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,46-7,61 (m, 2H); MS: 439

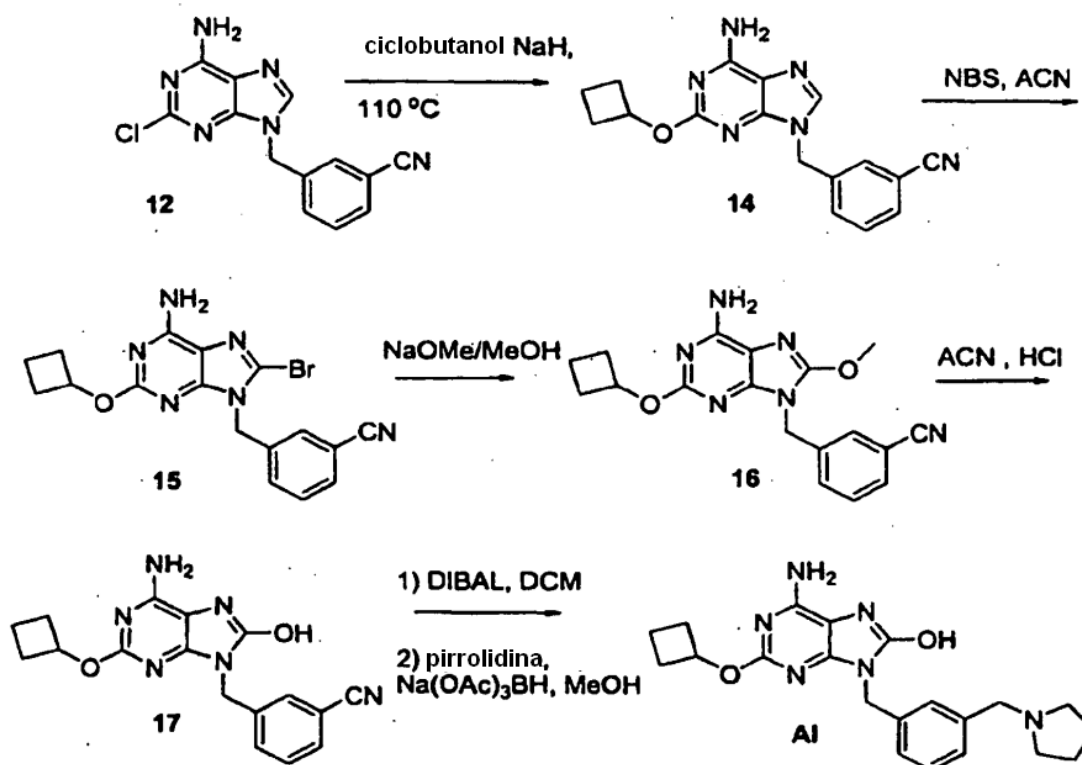
(MH⁺).**Ejemplo AH** (ejemplo de referencia)

5

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 0,99 (t, 3H), 1,46-1,54 (m, 2H), 1,59 (d, 6H), 1,77-1,82 (m, 2H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,15-2,18 (m, 2H), 3,16-3,20 (m, 2H), 3,45-3,49 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,55 (t, 3H), 5,11 (s, 2H), 7,48-7,60 (m, 4H); MS: 439 (MH⁺).

10 **Síntesis del Ejemplo AI**

Esquema 12



El **Compuesto 14** se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el Compuesto 13 excepto en que se usó ciclobutanol en lugar de n-BuOH. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,61-1,95 (m, 2H), 2,14-2,44 (m, 4H), 5,13-5,18 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,94 (s, 2H), 7,44-7,64 (m, 5H); MS: 321 (MH⁺).

El **Ejemplo AI** se preparó usando los procedimientos mostrados en el Esquema 12, y similares a los usados para preparar el **Ejemplo AC**. Los datos espectrales de los compuestos intermedios y del **Ejemplo AC** se muestran a continuación.

Compuesto 15

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,62-1,88 (m, 2H), 2,11-2,45 (m, 4H), 5,14-5,16 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,23 (s, 2H), 7,44-7,65 (m, 4H); MS: 399 (MH⁺).

Compuestos 16

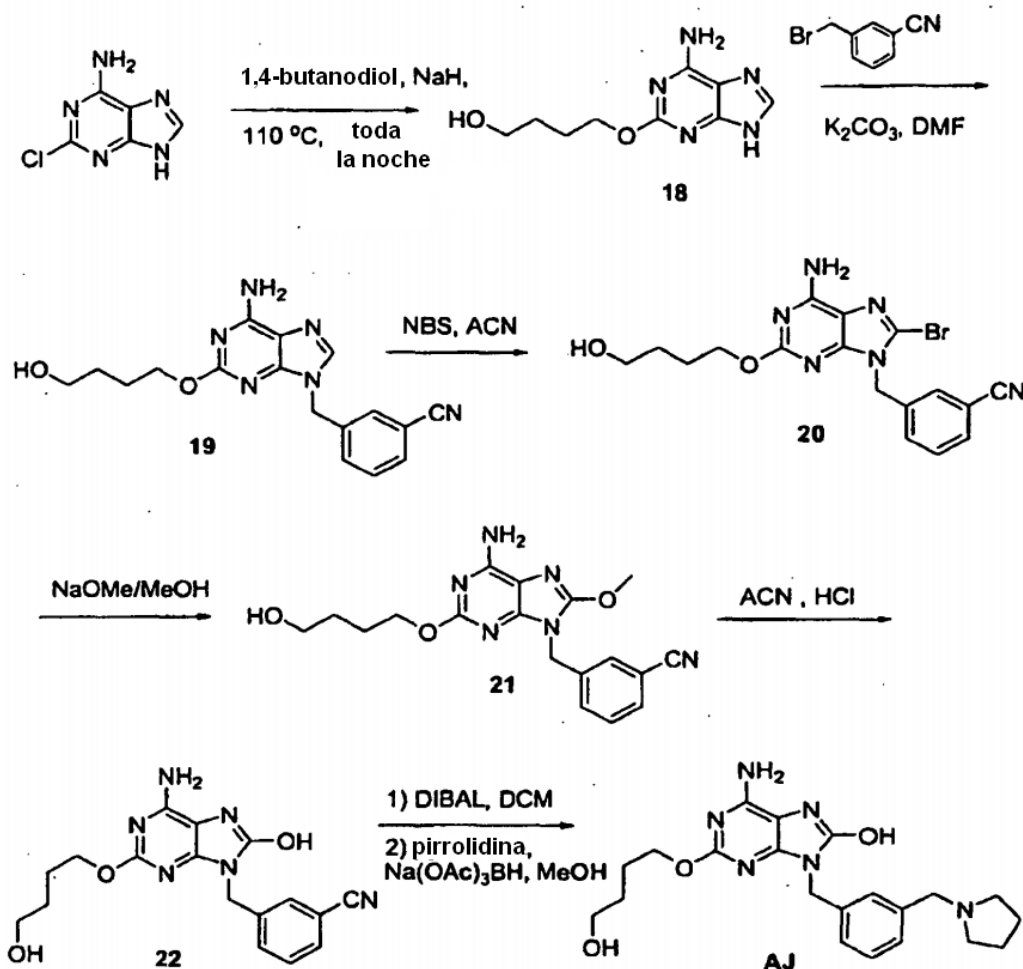
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,52-1,77 (m, 2H), 1,96-2,17 (m, 2H), 2,29-2,38 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 5,01-5,08 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 7,32-7,56 (m, 4H); MS: 351 (MH^+).

Compuesto 17

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,68-1,88 (m, 2H), 3,20-3,37 (m, 4H), 5,00-5,02 (m, 2H), 5,19-5,20 (m, 1H), 7,45-7,68 (m, 4H); MS: 337 (MH^+).

Ejemplo AI

RMN ^1H (CD_3OD) δ : 1,73-2,28 (m, 8H), 2,44-2,48 (m, 2H), 3,15-3,20 (m, 2H), 4,44-4,48 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,25-5,34 (m, 1H), 7,49-7,59 (m, 4H); MS: 395 (MH^+).

Síntesis del Ejemplo AJ**Esquema 13**

El **Ejemplo AJ** se preparó usando los procedimientos mostrados en el esquema 13, y similares a los usados para preparar el Ejemplo AC. Los datos espectrales de los compuestos intermedios y del **Ejemplo AJ** se enumeran a continuación.

Compuesto 18

RMN ^1H (DMSO) δ : 1,47-1,56 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 3,33-3,43 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 7,05 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 12,55 (s a, 1H); MS: 224 (MH^+).

Compuesto 19

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,65-1,74 (m, 2H), 1,81-1,87 (m, 2H), 3,69 (t, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,52 (s, 2H), 7,39-7,68 (m, 5H); MS: 339 (MH^+).

Compuesto 20

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,70-1,76 (m, 2H), 1,82-1,87 (m, 2H), 3,69 (t, 2H), 4,32 (t, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,57 (s, 2H), 7,39-7,63 (m, 4H); MS: 419 (MH^+).

Compuesto 21

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,70-1,74 (m, 2H), 1,81-1,87 (m, 2H), 3,69 (t, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,29 (t, 2H), 5,08 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 7,37-7,61 (m, 4H); MS: 369 (MH^+).

Compuesto 22

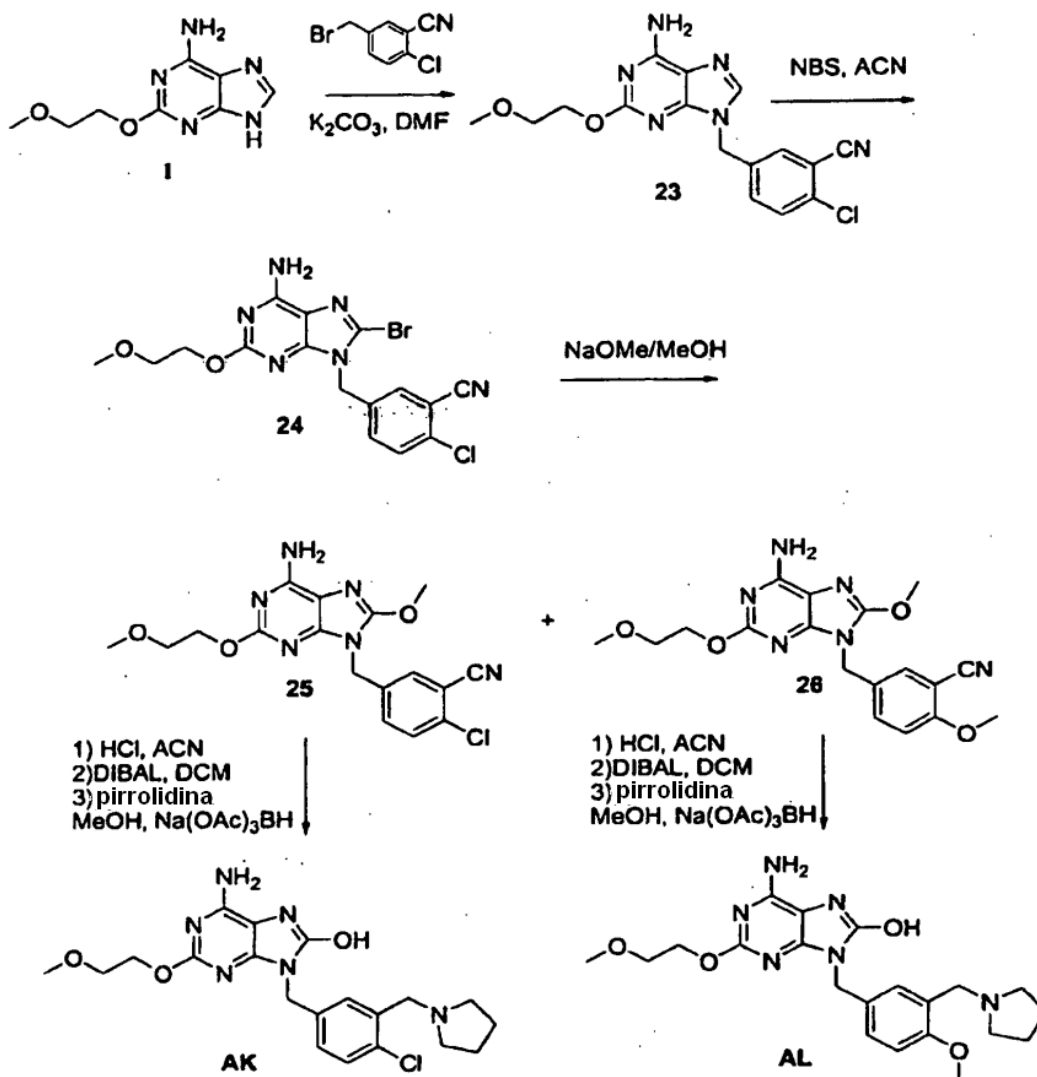
RMN ^1H (CD_3OD) δ : 1,69-1,70 (m, 2H), 1,87-1,91 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,56-7,82 (4H); MS: 355 (MH^+).

Ejemplo AJ

RMN ^1H (CD_3OD) δ : 1,66-1,72 (m, 2H), 1,87-1,93 (m, 2H), 2,01-2,04 (m, 2H), 2,15-2,18 (m, 2H), 3,15-3,19 (m, 2H), 3,45-3,49 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,47-7,61 (m, 4H); MS: 413 (MH^+).

Síntesis del Ejemplo AK y el Ejemplo AL

Esquema 14



- 5 El **Ejemplo AK** y el **Ejemplo AL** se prepararon usando los procedimientos mostrados en el Esquema 14, y similares a los usados para preparar el **Ejemplo AC**. El bromuro (23) usado en la primera etapa se preparó por tratamiento del correspondiente compuesto de benzenometilo con NBS en acetonitrilo a temperatura ambiente o a 40 °C. Los datos espectrales de los compuestos intermedios y del **Ejemplo AK** y el **Ejemplo AL** se enumeran a continuación.

10 **Compuesto 23**

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,43 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,47-7,65 (m, 4H); MS: 359 (MH⁺).

15 **Compuesto 24**

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 3,40 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,84 (s, 1H); MS: 437 (MH⁺).

20 **Compuesto 25**

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,41 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,44 (t, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,42-7,61 (m, 3H); MS: 389 (MH⁺).

25

Compuesto 26

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,41 (s, 3H), 3,72-3,76 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,42-3,47 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 7,45-7,62 (m, 3H); MS: 385 (MH^+).

Ejemplo AK

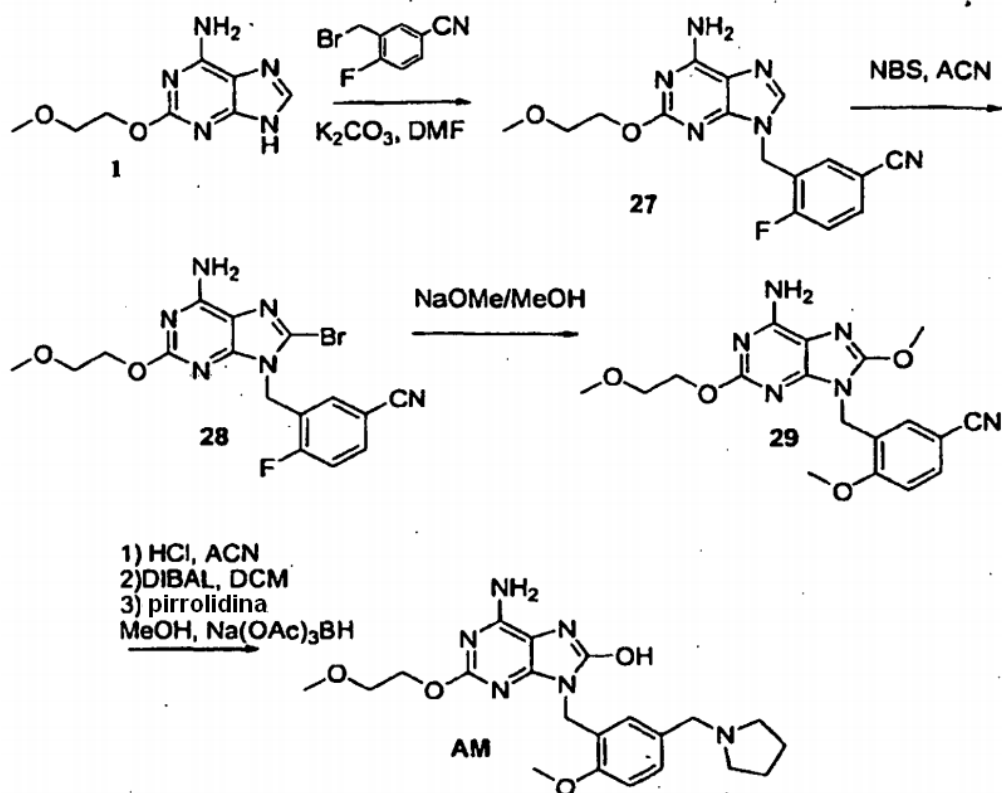
RMN ^1H (CD_3OD) δ : 2,02-2,06 (m, 2H), 2,20-2,23 (m, 2H), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,54-3,58 (m, 2H), 3,76 (t, 2H), 4,63 (t, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,74 (s, 1H); MS: 433 (MH^+).

Ejemplo AL

RMN ^1H (CD_3OD) δ : 2,01-2,03 (m, 2H), 2,15-2,19 (m, 2H), 3,18-3,23 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 4,44-3,49 (m, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 4,66 (t, 2H), 5,03 (s, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,52-7,58 (m, 2H); MS: 429 (MH^+).

Síntesis del Ejemplo AM

Esquema 15



El **Ejemplo AM** se preparó usando los procedimientos mostrados en el Esquema 15, y similares a los procedimientos usados para preparar el **Ejemplo AC**. Los datos espectrales de los compuestos intermedios y del **Ejemplo AM** se enumeran a continuación.

Compuesto 27

RMN ^1H (CD_3OD) δ : 3,39 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,78-7,87 (m, 2H), 8,01 (s, 1H); MS: 343 (MH^+).

Compuesto 28

RMN ^1H (CD_3OD) δ : 3,39 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 5,44 (s, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,67-7,79 (m, 2H); MS: 421 (MH^+).

Compuesto 29

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,40 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 4,46 (t, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H); MS: 385 (MH^+).

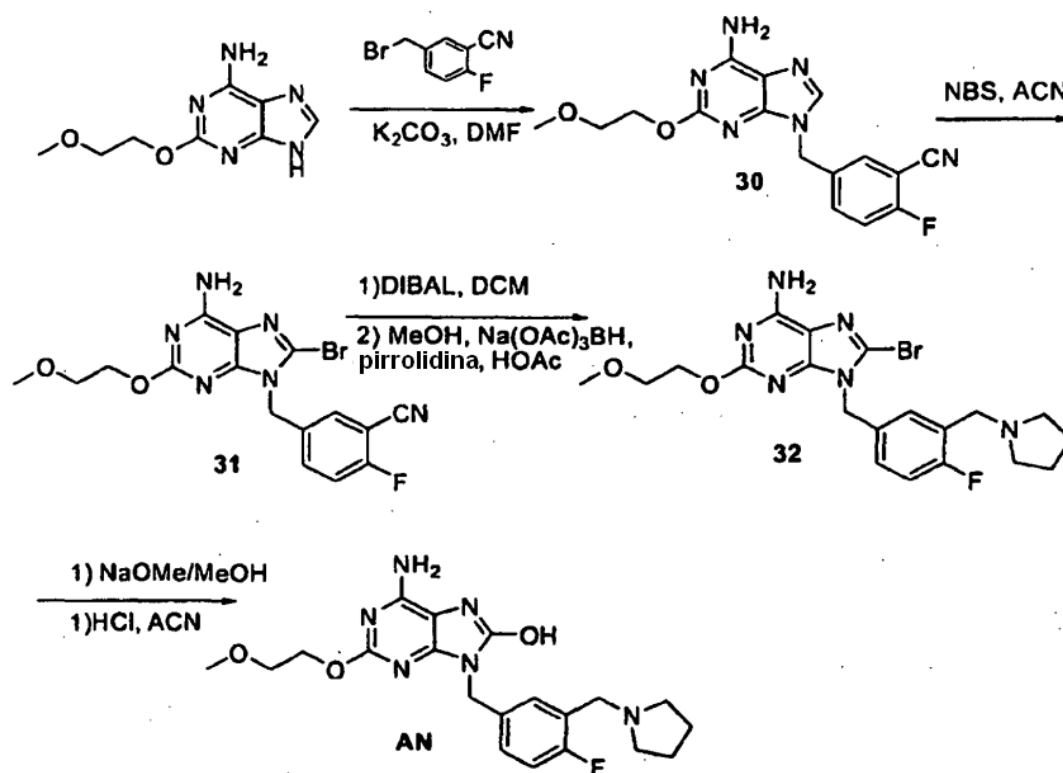
Ejemplo AM

RMN ^1H (CD_3OD) δ : 1,97-1,99 (m, 2H), 2,13-2,16 (m, 2H), 3,12-3,17 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,38-3,44 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,27 (s, 2H), 4,56 (t, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H); MS: 429 (MH^+).

Síntesis del Ejemplo AN

El **Ejemplo AN** se preparó usando los procedimientos mostrados en el Esquema 16, y similares a los usados para preparar el **Ejemplo AC**. Los datos espectrales de los compuestos intermedios y del **Ejemplo AN** se enumeran a continuación.

Esquema 16

**Compuesto 30**

RMN ^1H (CD_3OD) δ : 3,40 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 4,47 (t, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,72-7,86 (m, 2H), 8,03 (s, 1H); MS: 343 (MH^+).

Compuesto 31

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,44 (s, 3H), 3,77 (t, 2H), 4,53 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,11 (s, 2H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,64-7,68 (m, 2H); MS: 421 (MH^+).

Compuesto 32

RMN ^1H (CD_3OD) δ : 2,00-2,12 (m, 2H), 2,13-2,17 (m, 2H), 3,19-3,22 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,54 (t, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,52-7,56 (m, 2H); MS: 479 (MH^+).

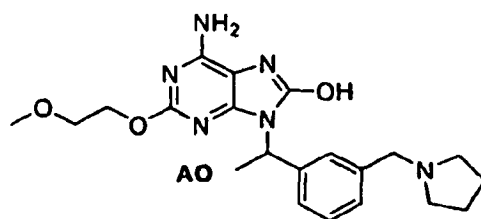
Ejemplo AN

RMN ^1H (CD_3OD) δ : 2,01-2,06 (m, 2H), 2,18-2,20 (m, 2H), 3,18-3,24 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,51-3,55 (m, 2H), 3,76-

3,79 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,66-4,69 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,68-7,72 (m, 1H); MS: 417 (MH⁺).

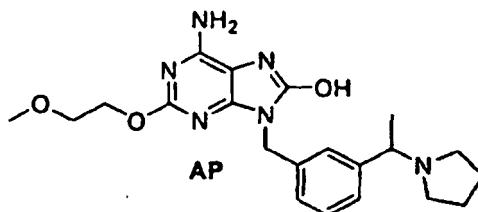
El **Ejemplo AO** se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el **Ejemplo AM** (Esquema 15), excepto en que en la primera etapa se usó 1-bromo-(3-cianofenil)etano para alquilar el Compuesto 1. El producto obtenido en la primera etapa se usó a continuación en las etapas restantes descritas en el Esquema 15 para proporcionar el **Ejemplo AO**. Se sintetizó 1-bromo-(3-cianofenil)etano usando un procedimiento en dos etapas reduciendo en primer lugar 3-acetilbenzonitrilo a 1-(3-ciano-fenil)-etanol, seguido de conversión a 1-bromo-(3-cianofenil)etano. Los **Ejemplos AP, AQ, AR, y AS** se prepararon usando procedimientos similares a los usados para preparar el **Ejemplo AN** (Esquema 16) usando un bromuro apropiado en la primera etapa de alquilación. Para el compuesto AP, se usó Na(CN)₃BH en lugar de Na(OAc)₃BH durante la aminación reductora. La estructura y los datos espectrales de estos compuestos se enumeran a continuación.

Ejemplo AO



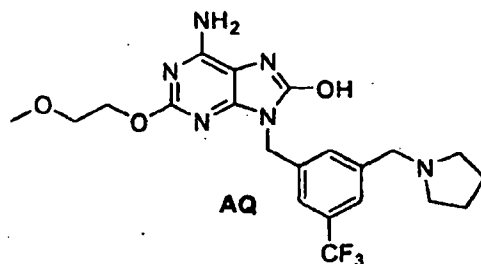
RMN ¹H (CD₃OD) δ: 2,00-2,20 (m, 7H), 3,12-3,20 (m, 2H), 3,38 (s, 3H); 3,44-3,50 (m, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,56-4,64 (m, 2H), 5,78 (c, 1H), 7,48-7,69 (m, 4H); MS: 413 (MH⁺).

Ejemplo AP

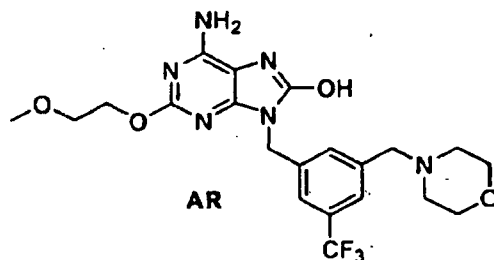


RMN ¹H (CD₃OD) δ: 1,72 (d, 3H), 1,92-2,18 (m, 4H), 2,92-3,04 (m, 2H), 3,19-3,29 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,75-3,84 (m, 3H), 4,40 (c, 1H), 4,64-4,67 (m, 2H), 5,10-5,13 (m, 2H), 7,47-7,64 (m, 4H); MS: 413 (MH⁺).

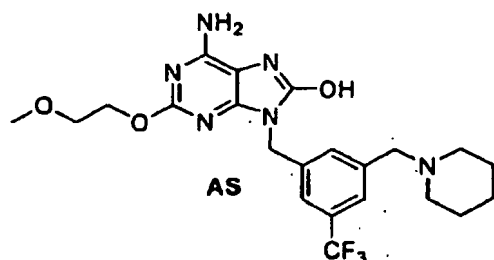
Ejemplo AQ



RMN ¹H (CD₃OD) δ: 2,00-2,05 (m, 2H), 2,08-2,19 (m, 2H), 3,16-3,21 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,47-3,52 (m, 2H), 3,74-3,77 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,65 (t, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,90-7,92 (m, 3H); MS: 467 (MH⁺).

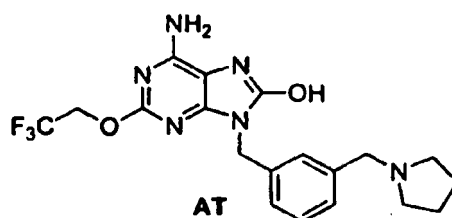
Ejemplo AR

- 5 RMN ^1H (CD_3OD) δ : 3,20-3,35 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,75-3,78 (m, 4H), 3,86-3,87 (m, 2H), 4,00-4,04 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,65-4,68 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,90-7,97 (m, 3H); MS: 483 (MH^+).

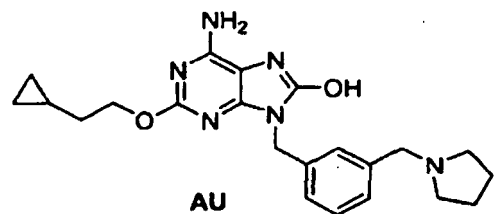
Ejemplo AS

- 10 RMN ^1H (CD_3OD) δ : 1,54-1,58 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 5H), 2,99 (t, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,66 (t, 2H), 5,20 (2H), 7,87-7,93 (m, 3H); MS: 481 (MH^+).

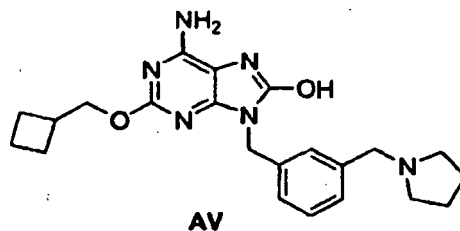
- 15 Los **Ejemplos AT, AU, AV, y AW** se prepararon usando procedimientos similares a los usados para preparar el **Ejemplo W** excepto en que se usó NMP como disolvente y se usaron diferentes alcoholes en lugar de butanol. Para el **Ejemplo AT**, la primera etapa se llevó a cabo a 200 °C.

Ejemplo AT

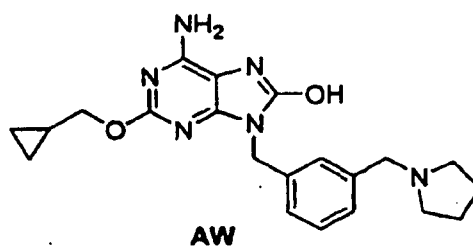
- 20 RMN ^1H (DMSO) δ : 1,84-1,97 (m, 4H), 2,98-3,00 (m, 2H), 3,27-3,29 (m, 2H), 4,30 (dd, 2H), 4,80-4,90 (m, 4H), 7,33-7,54 (m, 4H), 10,70 (s, 1H); MS: 423 (MH^+).

Ejemplo AU

- 30 RMN ^1H (DMSO) δ : 0,05-0,07 (m, 2H), 0,38-0,40 (m, 2H), 0,73-0,76 (m, 1H), 1,51-1,58 (m, 2H), 1,82-1,98 (m, 4H), 2,97-3,02 (m, 2H), 3,26-3,30 (m, 2H), 4,22-4,30 (m, 4H), 10,65 (s, 1H); MS: 409 (MH^+).

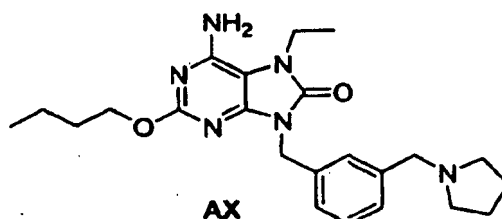
Ejemplo AV

- 5 RMN ^1H (CD_3OD) δ : 1,92-2,20 (m, 11H), 3,15-3,21 (m, 2H), 3,43-3,52 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,50 (d, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,49-7,60 (m, 4H); MS: 409 (MH^+).

Ejemplo AW

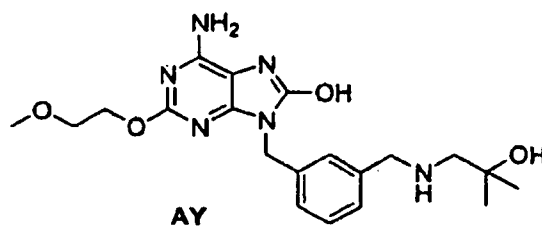
- 10 RMN ^1H (DMSO) δ : 0,27-0,31 (m, 2H), 0,49-0,61 (m, 2H), 1,64-1,84 (m, 1H), 1,84-1,98 (m, 4H), 2,98-3,01 (m, 2H), 3,27-3,29 (m, 2H), 4,29-4,31 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 7,34-7,55 (m, 4H), 10,65 (s, 1H); MS: 395 (MH^+).

- 15 **Ejemplo AX** (ejemplo de referencia)



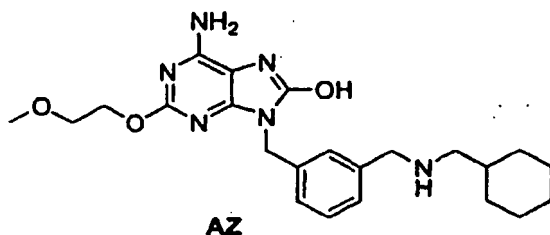
- 20 El **Ejemplo AX** se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el **Ejemplo AC**, excepto en que el Compuesto 1 se reemplazó por el Compuesto 6. RMN ^1H (DMSO) δ : 0,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,35 (sext, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,63 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,80-2,02 (m, 4H), 2,91-3,04 (m, 2H), 3,20-3,31 (m, 2H), 4,00 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,21-4,30 (m, 4H), 4,94 (s, 2H), 7,00 (a, 2H), 7,30-7,58 (m, 4H), 11,23 (s, 1H); MS: 425 (MH^+).

- 25 Los **Ejemplos AY, AZ y BA** se prepararon usando procedimientos similares a los usados para preparar el **Ejemplo A**, excepto en que la pirrolidina se reemplazó por una amina apropiada. Por ejemplo, la pirrolidina se reemplazó por ciclohexilmetanamina en el **Ejemplo AZ**.

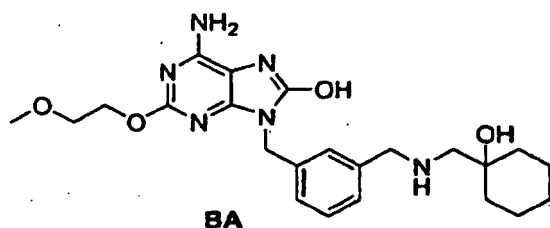
Ejemplo AY

- 30 RMN ^1H (DMSO) δ : 1,13 (s, 6H), 2,68-2,74 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,57 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,05-4,15 (m, 2H), 4,29 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,10 (a, 2H), 7,49-7,32 (m, 4H), 8,84 (a, 2H), 10,71 (s, 1H); MS: 417 (MH^+).

35

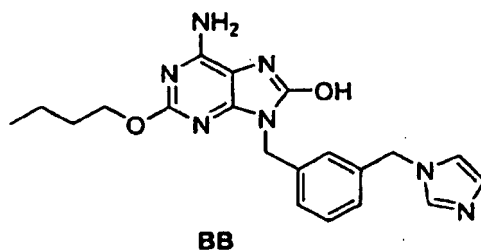
Ejemplo AZ

5 RMN ^1H (DMSO) δ : 0,94-0,81 (m, 2H), 1,08-1,26 (m, 2H), 1,55-1,77 (m, 6H), 2,66-2,74 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,57 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,05-4,15 (m, 2H), 4,26 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,88 (s, 2H), 6,84 (a, 2H), 7,32-7,48 (m, 4H), 8,87 (a, 2H), 10,53 (s, 1H); MS: 441 (MH^+).

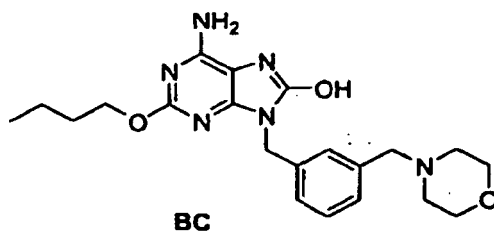
Ejemplo BA

10 RMN ^1H (DMSO) δ : 1,12-1,57 (m, 10H), 2,68-2,76 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,59 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,06-4,14 (m, 2H), 4,32 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,30 (a, 2H), 7,32-7,51 (m, 4H), 8,88 (a, 2H), 10,96 (s, 1H); MS: 457 (MH^+).

15 Los Ejemplos BB y BC se prepararon usando procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo W, excepto en que se usó la amina apropiada para los diferentes compuestos.

Ejemplo BB

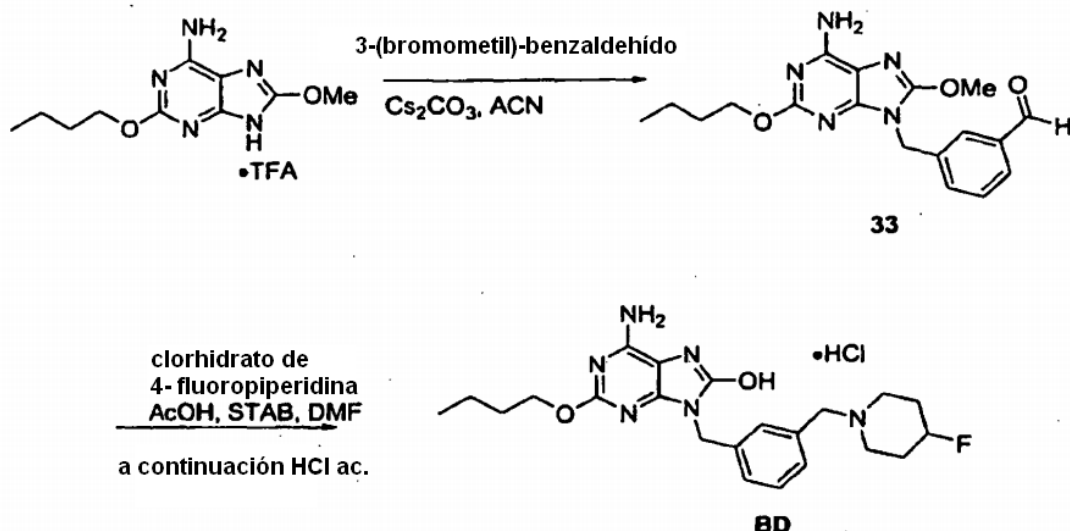
20 RMN ^1H (DMSO) δ : 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,36 (sext, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,64 (quint, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,96-3,19 (m, 4H), 3,72-3,92 (m, 4H), 4,22-4,34 (m, 4H), 4,92 (s, 2H), 7,30 (a, 2H), 7,36-7,58 (m, 4H), 11,6 (s, 1H), 11,35 (a, 1H); MS: 314 (MH^+).

Ejemplo BC

30 RMN ^1H (DMSO) δ : 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,35 (sext, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,62 (quint, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,18 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,87 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,20 (a, 2H), 7,25-7,40 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 10,90 (s, 1H); MS: 394 (MH^+).

Síntesis del Ejemplo BD:

Esquema 17

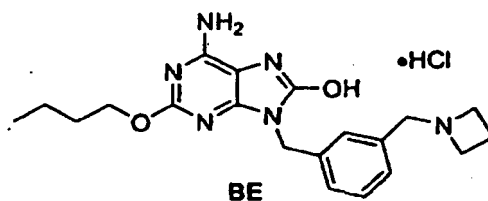
5 **Compuesto 33**

Una muestra de sal de TFA de 2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina (7,58 g) se disolvió en CH_3CN (400 ml) y se trató con Cs_2CO_3 (21,1 g) a 23 °C durante 5 min. A continuación se añadió 3-(bromometil)-benzaldehído (4,27 g). Una vez se apreció que se había completado la reacción usando LCMS y HPLC, se filtró a través de un lecho de Na_2SO_4 sobre una fritta sinterizada. El filtrado se concentró hasta un sólido de color naranja. Se usó una cantidad mínima de AcOH glacial caliente (30 ml) para disolver el sólido con agitación en un baño de aceite a 80 °C. Se añadió lentamente H_2O (54 ml) con agitación suave. La turbidez fue persistente, de modo que la reacción se dejó enfriar a 23 °C en el baño de aceite. Un aceite de color naranja empezó a coagular en el licor madre. Se añadió más AcOH glacial (5 ml), pero el aceite no pudo reabsorberse en el licor madre. La mezcla se enfrió en un refrigerador durante una noche, y el aceite de color naranja solidificó. Las aguas madre se retiraron por decantación y, casi inmediatamente, comenzaron a crecer cristales de color blanco. Los cristales probaron ser el compuesto **33** con un 95 % de pureza (-1,5 g), que se capturó por filtración. El aceite solidificado de color naranja se pudo purificar sobre gel de sílice (DCM:MeOH, 98:2, gradiente isocrático), para proporcionar **33** con un 90 % de pureza (rendimiento sin determinar). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,97 (t, 3H), 1,46-1,55 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,31 (t, 2H), 5,18 (d, 4H), 7,47-7,60 (m, 2H), 7,79-7,86 (m, 2H), 9,99 (s, 1H); MS: 356 (MH^+).

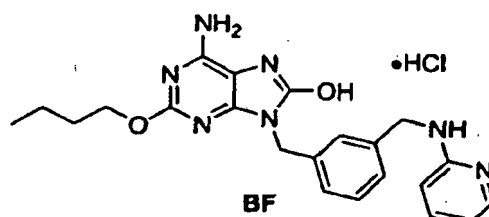
Ejemplo BD

A una solución del aldehído **33** (90 mg) en DMF (1,5 ml) se añadió clorhidrato de 4-fluoropiperidina (106 mg). Se introdujeron AcOH glacial (90 μl) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (270 mg), y la reacción se agitó a 23 °C durante 1,5 h. Una vez se apreció que se había completado la reacción usando análisis por LCMS y HPLC, se añadió HCl 12 M ac. (300 μl). Al día siguiente, se añadió HCl 1,0 M ac. (1,0 ml) para ayudar a la conversión. Una vez se hubo completado la reacción, la mezcla de reacción completa se purificó directamente en una columna C-18 de HPLC en fase inversa (eluyente: 0,5 % p/v de HCl ac. + CH_3CN ; 5/90 a 100/0), para proporcionar la amina **BD** (85,5 mg, 81 % de rendimiento) en forma de una goma de color amarillo después de liofilización. RMN ^1H (DMSO) δ : 0,89 (t, 3H), 1,32-1,38 (m, 2H), 1,57-1,63 (m, 2H), 1,90-2,12 (m, 5H), 3,07-3,21 (m, 4H), 4,12 (t, 2H), 4,28-4,32 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,36-7,44 (m, 4H), 10,04 (s a, 1H), 10,28 (s, 1H); MS: 429 (MH^+).

Los **Ejemplos BE** y **BF** se prepararon usando procedimientos similares a los usados para preparar el **Ejemplo BD**, excepto en que se usó la amina apropiada para los diferentes ejemplos y que la etapa de aminación reductora para preparar el **ejemplo BF** se llevó a cabo a 80 °C.

Ejemplo BE

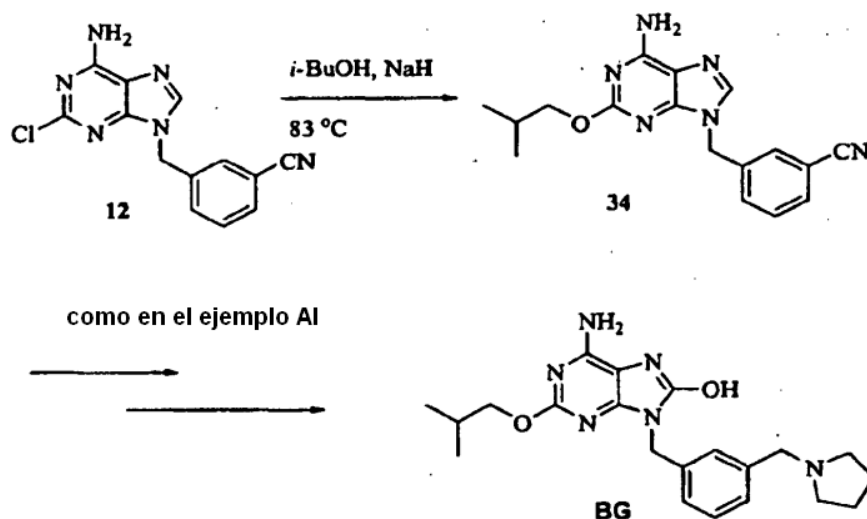
5 RMN ^1H (DMSO) δ : 0,88 (t, 3H), 1,33-1,40 (m, 2H), 1,59-1,68 (m, 2H), 2,26-2,38 (m, 2H), 3,87-3,99 (m, 4H), 4,28 (t, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,30-7,42 (m, 4H), 11,01 (s a, 1H), 11,13 (s, 1H); MS: 383 (MH^+).

Ejemplo BF

10 RMN ^1H (DMSO) δ : 0,89 (t, 3H), 1,35-1,42 (m, 2H), 1,58-1,62 (m, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,86 (s, 2H) 6,49-7,97 (m, 7H), 10,02 (s, 1H); MS: 420 (MH^+).

15 **Síntesis del Ejemplo BG:**

Esquema 18

**Compuesto 34**

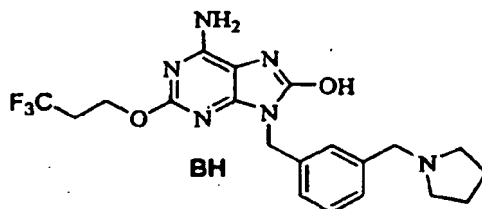
20 Se añadió hidruro sódico (170 mg) a un exceso de isobutanol (10 ml) hasta que se disolvió completamente. Se añadió el nitrilo 12 (1,26 g) y la mezcla se agitó a 83 °C durante una noche. La mezcla se vertió en agua con hielo con 2 ml de HOAc glacial y se agitó durante 5 minutos. Se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice usando combiflash ISCO en una columna 40G usando una carga

25 sólida y un eluyente de DCM / 20 % de MeOH en DCM llevada a cabo con un gradiente de 4-40 % para 10 volúmenes de columna proporcionó el éter de isobutilo 34 (333 mg). (El producto fue una mezcla con el correspondiente éster de la reducción del nitrilo que se usó a continuación y se retiró posteriormente en la secuencia de reacción). MS: 323 (MH^+).

30 El **Ejemplo BG** se preparó a partir del Compuesto **34** usando procedimientos similares a los usados para preparar el **Ejemplo AI**.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO d_6) δ : 0,91-0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); 1,81-2,04 (m, 5H); 3,00 (m, 2H); 3,28 (m, 2H); 3,98-4,01 (d $J = 6,6$ Hz, 2H); 4,28-4,31 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H); 4,91 (s, 2H); 7,34-7,45 (m, 3H); 7,51-7,53 (d $J = 7,2$ Hz, 1H) 10,75, (s a, 1H); 10,92 (s, 1H). MS: 397 (MH^+).

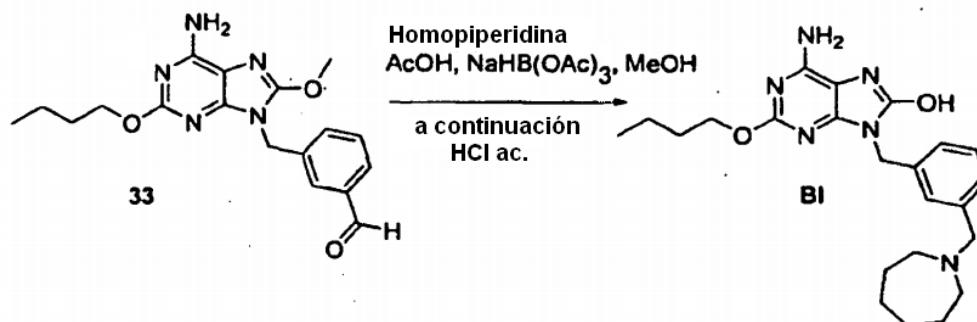
- 5 El **Ejemplo BH** se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el **Ejemplo BG**, excepto en que se usó 3,3,3-trifluoropropan-1-ol en la primera etapa y que la mezcla se hizo reaccionar en un tubo cerrado herméticamente a 94 °C durante 2,5 h.



10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO d_6) δ : 1,82-1,98 (d a, 8H); 2,68-2,76 (m, 2H); 3,02 (m a, 2H); 3,29 (m a, 2H); 4,29-4,37(ddd, 4H); 4,90 (s, 2H); 7,36-7,50 (m, 4H); 10,40 (s a, 1H); 10,53 (s, 1H); MS: 437 (MH^+).

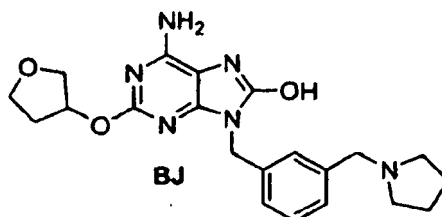
Síntesis del Ejemplo BI:

Esquema 19



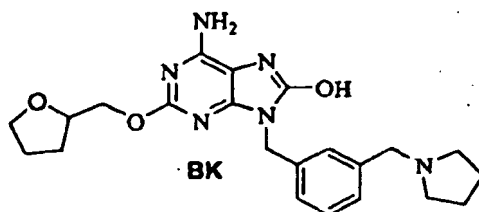
A una solución del aldehído 33 (230 mg) en MeOH (-10 ml) se añadió homopiperidina (también conocida como hexametenilimina) (270 μl). Se introdujeron AcOH glacial (100 μl) y $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (307 mg), y la reacción se agitó a 23 °C durante 12 h. Una vez se determinó que la reacción se había completado usando análisis por LCMS y HPLC, la base de Schiff en bruto se purificó por HPLC PREP. Se combinaron todas las fracciones de producto, se neutralizaron con un exceso de K_2CO_3 , se concentraron para retirar el acetonitrilo, y se extrajeron con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío hasta un sólido. El sólido resultante se disolvió en una cantidad mínima de CH_3CN y se añadió HCl conc. (900 μl) y se agitó a 23 °C durante 30 minutos, y a continuación la mezcla completa de reacción se purificó directamente en una columna C-18 de HPLC preparativa en fase inversa (eluyente: 0,5 % p/v de HCl ac. + CH_3CN ; 1-40 % de CH_3CN en agua durante 20 minutos), para proporcionar la amina **Ejemplo BI** (18 mg) en forma de una sal de HCl liofilizada. RMN ^1H (300 MHz, DMSO d_6) δ : 0,89 (t, 3H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,54-1,64 (m, 6H), 1,75-1,77 (m, 4H), 2,98-3,03 (m, 2H), 3,21-3,26 (m, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,27 (d, 2H), 7,35-7,54 (m, 4H), 10,22 (s a, 1H), 10,71 (S, 1H); MS: 425 (MH^+).

El **Ejemplo BJ** se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el **Ejemplo BG**, excepto en que se usó tetrahidrofuran-3-ol en la primera etapa y la mezcla de reacción se hizo reaccionar a 94 °C durante 2 h.



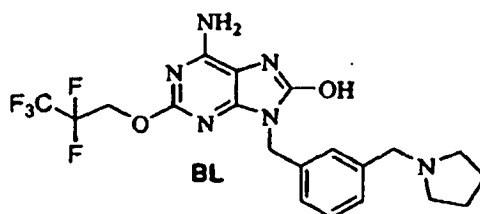
RMN ^1H (300 MHz, DMSO d_6) δ : 1,81-1,98 (d a, 8H); 2,09-2,21 (m, 2H); 3,01 (m a, 2H); 3,31 (m a, 2H); 3,66-3,88 (m, 4H); 4,29-4,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H); 4,89, (s, 2H); 5,27 (m a, 1H); 7,35-7,50 (m, 4H); 10,45 (s a, 1H); 10,59 (s, 1H); MS: 410 (MH^+).

El **Ejemplo BK** se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el **Ejemplo BG**, excepto en que se usó (tetrahidrofuran-2-il)metanol en la primera etapa y que la mezcla de reacción se hizo reaccionar en un tubo cerrado herméticamente a 94 °C durante 2 h.



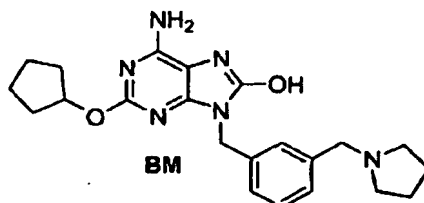
5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆) δ: 1,58-2,01 (m, 8H), 2,87-3,17 (m, 2H), 3,37-3,35 (m, 2H), 3,60-3,77 (m, 2H), 4,04-4,14 (m, 3H), 4,30 (d, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,24-7,50 (m, 4H), 10,20 (s a, 1H), 10,39 (s, 1H); MS: 425 (MH⁺).

10 El **Ejemplo BL** se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el **Ejemplo BG**, excepto en que se usó 2,2,3,3,3-pentafluoropropanol en la primera etapa y que la mezcla de reacción se hizo reaccionar en un tubo cerrado herméticamente a 95 °C durante 9 h.



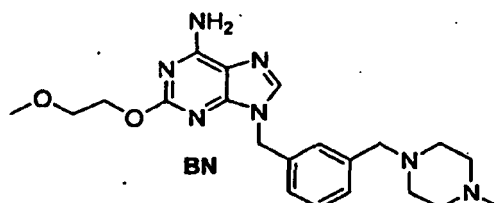
15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆) δ: 1,80-1,99 (m, 4H), 3,01-3,18 (m, 2H), 3,27-3,32 (m, 2H), 4,30 (d, 2H), 4,91-4,99 (m, 4H), 7,33-7,52 (m, 4H), 10,48 (s a, 1H), 10,69 (s, 1H); MS: 472 (MH⁺).

20 El **Ejemplo BM** se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el **Ejemplo BG**, excepto en que se usó ciclopentanol en la primera etapa.



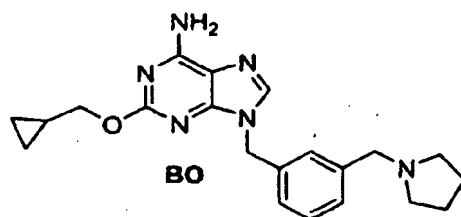
25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 1,54-1,67 (m, 6H), 1,82-1,98 (m, 6H), 3,01 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 4,29-4,31 (d, 2H), 4,89 (s, 2H), 5,32 (m, 1H), 7,35-7,56 (m, 4H), 10,49 (s a, 1H), 10,63 (s, 1H); MS: 409 (MH⁺).

El **Ejemplo BN** se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el **Ejemplo A**, excepto en que el Compuesto 2 se hizo reaccionar directamente con 1-metilpiperazina (es decir, la bromación en la posición 8 del anillo de purina no se llevó a cabo).



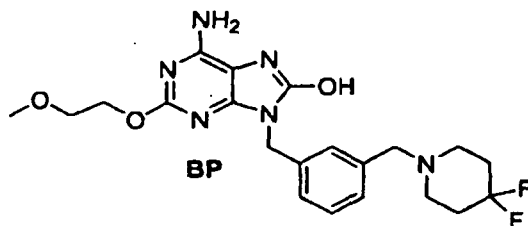
35 RMN ¹H (DMSO) δ: 8,04 (s, 1H), 7,33-7,17 (m, 6H), 5,24 (s, 2H), 4,31 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,75-2,30 (m, 8H), 2,40 (s, 3H). MS: 412 (MH⁺)

De forma análoga, el **Ejemplo BO** se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el **Ejemplo A**, excepto en que el Compuesto 2 se hizo reaccionar directamente con pirrolidina (y la bromación en la posición 8 del anillo de purina no se llevó a cabo).

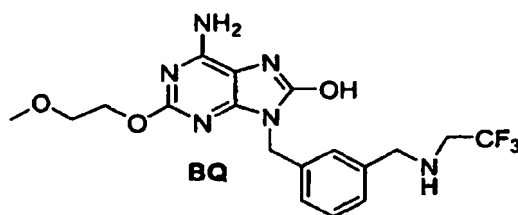


RMN ^1H (DMSO) δ : 0,33-0,34 (m, 2H), 0,51-0,55 (m, 2H), 1,20-1,23 (m, 1H), 1,81-1,96 (m, 4H), 2,96-3,01 (m, 2H), 3,25-3,28 (m, 2H), 4,15-4,29 (m, 4H), 5,37 (s, 2H), 7,40-7,59 (m, 4H), 8,54 (s, 1H); MS: 379 (MH^+).

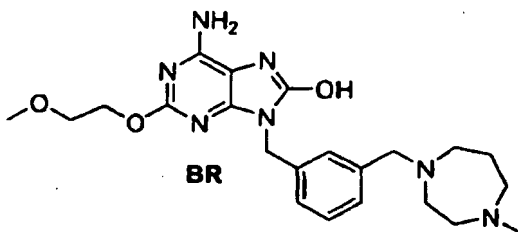
5 Los **Ejemplos BP, BQ, BR, BS, y BT** se prepararon usando procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo A excepto en que se reemplazó la pirrolidina con la amina apropiada para cada uno de estos ejemplos.



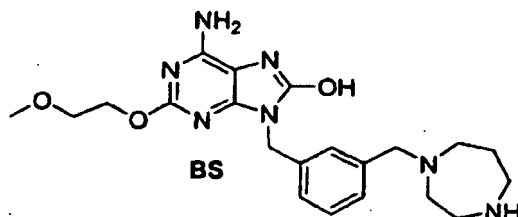
10 RMN ^1H (DMSO) δ : 11,23 (a, 1H), 10,69 (s, 1H), 7,54-7,36 (m, 4H), 7,10 (a, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,27 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,50-2,22 (m, 4H). MS: 449 (MH^+).



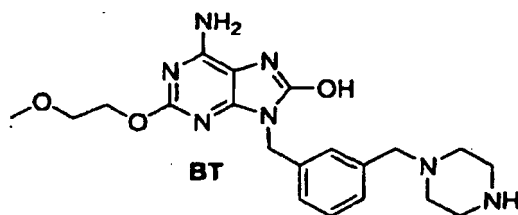
15 RMN ^1H (DMSO) δ : 10,63 (s, 1H), 9,94 (a, 2H), 7,49-7,34 (m, 4H), 6,94 (a, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,27 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,99 (c, J = 18,9 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H). MS: 427 (MH^+).



20 RMN ^1H (DMSO) δ : 10,80 (s, 1H), 9,79 (a, 2H), 7,56-7,43 (m, 4H), 7,05 (a, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,68-4,58 (m, 2H), 4,28 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,83-3,45 (m, 8H), 3,27 (s, 3H), 3,22-3,13 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,20-2,12 (m, 2H). MS: 442 (MH^+).

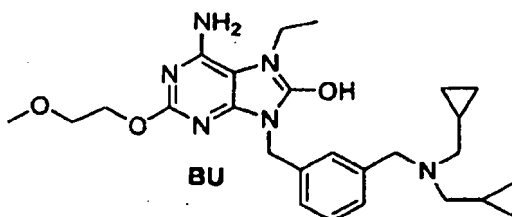


25
30 RMN ^1H (DMSO) δ : 11,41 (a, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,58 (a, 1H), 9,42 (a, 1H), 7,60-7,34 (m, 4H), 7,10 (a, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,30 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,68-3,10 (m, 8H), 3,26 (s, 3H), 2,18-2,10 (m, 2H). MS: 428 (MH^+).

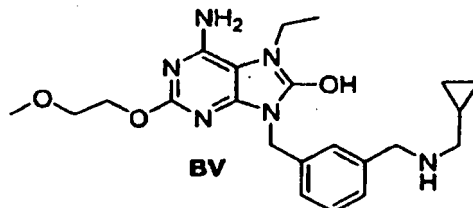


RMN ^1H (DMSO) δ : 11,95 (a, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,69 (a, 2H), 7,60-7,35 (m, 4H), 7,20 (a, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,32 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,55-3,10 (m, 8H), 3,26 (s, 3H). MS: 414 (MH^+).

Los **Ejemplos BU y BV** se prepararon usando procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo AC excepto en que se usó bis(ciclopropilmetil)amina o ciclopropilmetanamina en lugar de pirrolidina.

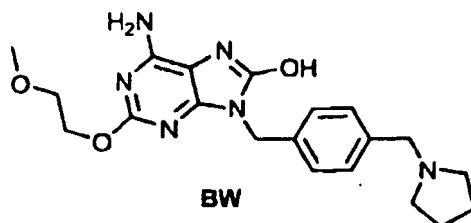


RMN ^1H (DMSO) δ : 10,46 (a, 1H), 7,60-7,33 (m, 4H), 6,80 (a, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,39 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,29 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,98 (c, J = 6,6 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,05-2,84 (m, 4H), 1,12 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,20-1,05 (m, 2H), 0,62-0,53 (m, 4H), 0,38-0,28 (m, 4H). MS: 481 (MH^+).



RMN ^1H (DMSO) δ : 9,14 (a, 2H), 7,50-7,28 (m, 4H), 6,71 (a, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,27 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,05-3,93 (m, 4H), 3,58 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,82-2,72 (m, 2H), 1,13 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,15-1,00 (m, 1H), 0,58-0,51 (m, 2H), 0,35-0,29 (m, 2H). MS: 427 (MH^+).

El **Ejemplo BW** se preparó usando procedimientos similares a los usados para preparar el Ejemplo AC excepto en que se usa 4-(bromometil)benzonitrilo para alquilar el Compuesto 1 en lugar de 3-(bromometil)benzonitrilo y, posteriormente, el correspondiente análogo del Compuesto 8 se hidrolizó a 4-((6-amino-8-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo sin reacción con yoduro de etilo, y el correspondiente 4-((6-amino-8-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzaldehído se hizo reaccionar con pirrolidina.



RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 1,82-1,99 (m, 4H), 3,01-3,03 (m, 2H), 3,24-3,28 (m, 5H), 3,59 (t, 2H), 4,28-4,31 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 7,34-7,55 (m, 4H), 10,59 (s a, 2H); MS: 399 (MH^+).

Protocolo de ensayo de TLR7 indicador

A. Ensayo de HEK293

1. Cultivo celular:

Se obtuvieron células HEK293 transfectadas de forma estable con el gen TLR7 humano y un plásmido indicador de luciferasa inducible NF- κ B pNiFty™ en Invivogen (San Diego, CA). El medio DMEM/F12, suero bovino fetal (FBS), Penicilina-Estreptomicina (Pen-Strep), Blastidina y Zeocina se obtuvieron en Invitrogen (Carlsbad, CA). La línea celular de HEK293/TLR7/Luciferasa se construyó transfectando de forma estable las células HEK293/TLR7 con el plásmido pNiFty. Las células se hicieron crecer en el medio DMEM/F12 con FBS inactivado térmicamente al 10 %, complementado con Pen-Strep 1 x, 10 μ g/ml de Blastidina y 5 μ g/ml de Zeocina.

2. Procedimiento de ensayo:

Para la determinación de los valores de CE_{50} y E_{max} de los agonistas de TLR7 en el ensayo de indicador, se añadieron 20 μ l de compuesto de ensayo en dilución seriada de concentración 2x en medio de cultivo celular a cada pocillo de una placa de cultivo celular de 384 pocillos de color blanco de fondo transparente de Corning (Corning, NY). En esta placa, se dispensaron en cada pocillo 20 μ l de medio de cultivo celular que contenía 12.000 células de HEK293/TLR7/Luciferasa. La placa se colocó a continuación en una incubadora (37 °C y 5 % de CO_2) y se incubó durante 2 días. Después de la incubación, se dispensaron en cada pocillo 40 μ l de la solución de tampón de lisis/sustrato de luciferasa premezclados. El tampón de lisis (5 x) y el sustrato de luciferasa se obtuvieron en Promega (Madison, WI) y se mezclaron en una proporción 2:3 (v/v) inmediatamente antes de su uso. Después de 10 minutos de incubación a temperatura ambiente, se midió la señal de luminiscencia usando un lector de placas VictorLight (Perkin Elmer, Wellesley, MA) con un tiempo de integración de 0,1 segundos por muestra.

El análisis de datos se llevó a cabo con el software Prism de GraphPad (San Diego, CA) usando un algoritmo de unión de sitio único. La señal máxima para cada compuesto de ensayo (E_{max}) se normalizó con la señal máxima para el control positivo, Resiquimod, en cada placa. La concentración del compuesto que corresponde a un 50 % de la señal máxima se define como el valor de CE_{50} .

Los compuestos de la presente invención tienen valores de CE_{50} para el VHC (μ M) en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50, o menos de aproximadamente 500, o menos de aproximadamente 400, o menos de aproximadamente 300, o menos de aproximadamente 200, o menos de aproximadamente 100, o menos de aproximadamente 50, o menos de aproximadamente 20, o menos de aproximadamente 10.

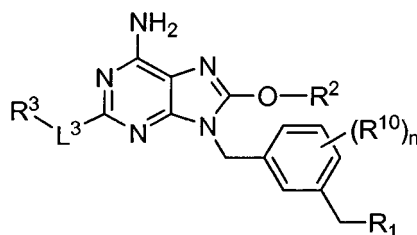
B. Ensayo de PBMC

Se llevaron a cabo ensayos para determinar la estimulación de citoquinas en 24 horas de Células Mononucleares de Sangre Periférica (PMBC) humana usando los compuestos de la presente invención. Los ensayos se realizaron por duplicado, con curvas de dilución semilogarítmicas de 8 puntos. Los compuestos de la presente invención se diluyeron a partir de una solución 10 μ M en DMSO. Los sobrenadantes celulares se sometieron a ensayo directamente para IFN α y con una dilución 1:10 para TNF α . Los ensayos se llevaron a cabo de forma similar a como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 4559, (2006). Específicamente, se descongelaron PBMC criopreservadas y se sembraron placas de 96 pocillos con 750.000 células/pocillo en 190 μ l de medio celular/pocillo. A continuación, las PBMC se incubaron durante 1 hora a 37 °C con un 5 % de CO_2 . A continuación, se añadieron los compuestos de la presente invención en 10 μ l del medio celular en una valoración de dilución semilogarítmica de 8 puntos. Las placas se incubaron a 37 °C y 5 % de CO_2 durante 24 horas y a continuación se centrifugaron a 1200 rpm durante 10 min, seguido de la recogida del sobrenadante y el almacenamiento del mismo a -80 °C. La secreción de citoquinas se sometió a ensayo con kits multiplex Luminex y Upstate, usando un instrumento de análisis Luminex. El valor de CE_{max} para IFN de un compuesto fue la concentración para la que el compuesto estimuló la producción máxima de IFN según se determina usando el método de ensayo anterior.

Los compuestos de la presente invención tienen valores de CE_{max} para IFN (nM) en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10.000, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1, o menos de aproximadamente 5000, o menos de aproximadamente 3000, o menos de aproximadamente 1000, o menos de aproximadamente 500, o menos de aproximadamente 400, o menos de aproximadamente 300, o menos de aproximadamente 200, o menos de aproximadamente 100, o menos de aproximadamente 50, o menos de aproximadamente 20, o menos de aproximadamente 10, o menos de aproximadamente 5, o menos de aproximadamente 1. Los Ejemplos A, C, D, F, J, N, R, W, Y, AI, AJ, AQ, AS, AU, AV, AW, AZ, BE, BG, BH, y BM tienen valores de CE_{max} para IFN (nM) de menos de aproximadamente 5.

REIVINDICACIONES

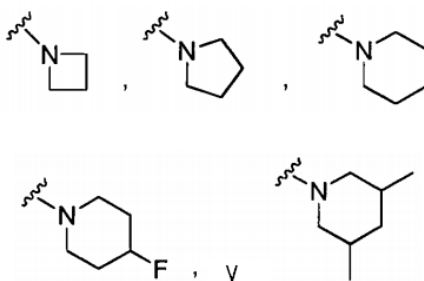
1. Compuesto de Fórmula Ia:



Ia

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

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:



R² es H;

-L³-R³ es -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -O-i-butilo, -O-ciclobutilo, -O-ciclopentilo, -OCH₂-ciclopropilo, -OCH₂-ciclobutilo, -OCH₂CH₂-ciclopropilo, -OCH₂CH₂CH₂CH₂OH, -OCH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CH₂CF₃ o (tetrahidrofuran-2-il)metoxi;

R¹⁰ es halógeno, ciano, azido, nitro, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, amino, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido; y

n es un número entero de 0 a 4;

en donde

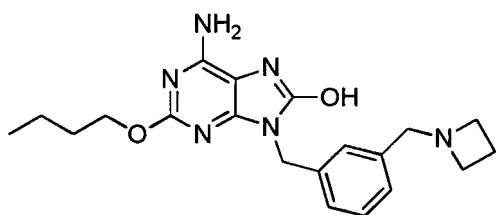
"alquilo" es un hidrocarburo normal, secundario o terciario que contiene de 1 a 20 átomos de carbono;

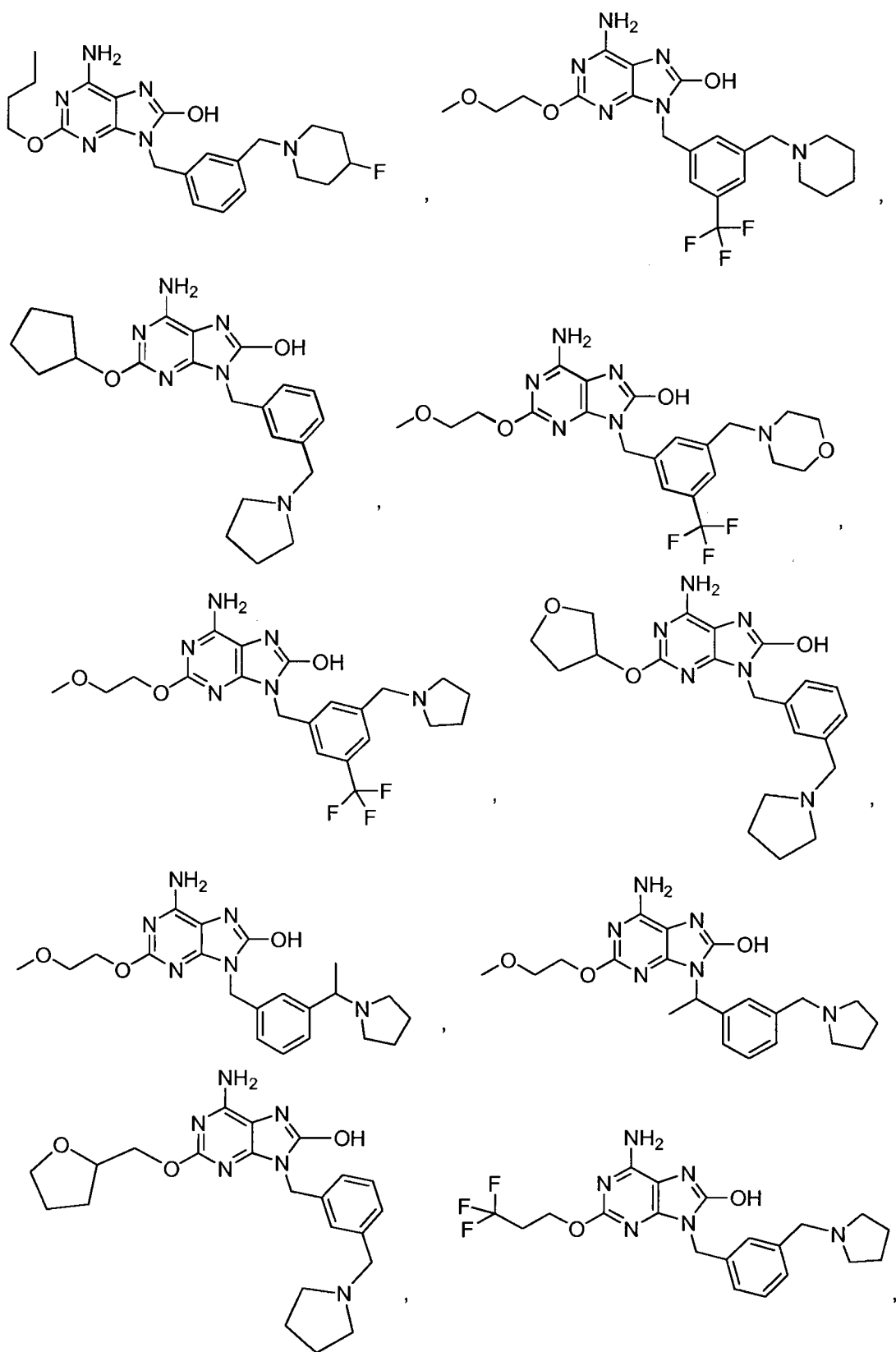
"heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que se han reemplazado uno o más átomos de carbono por un heteroátomo seleccionado entre O, N o S; y

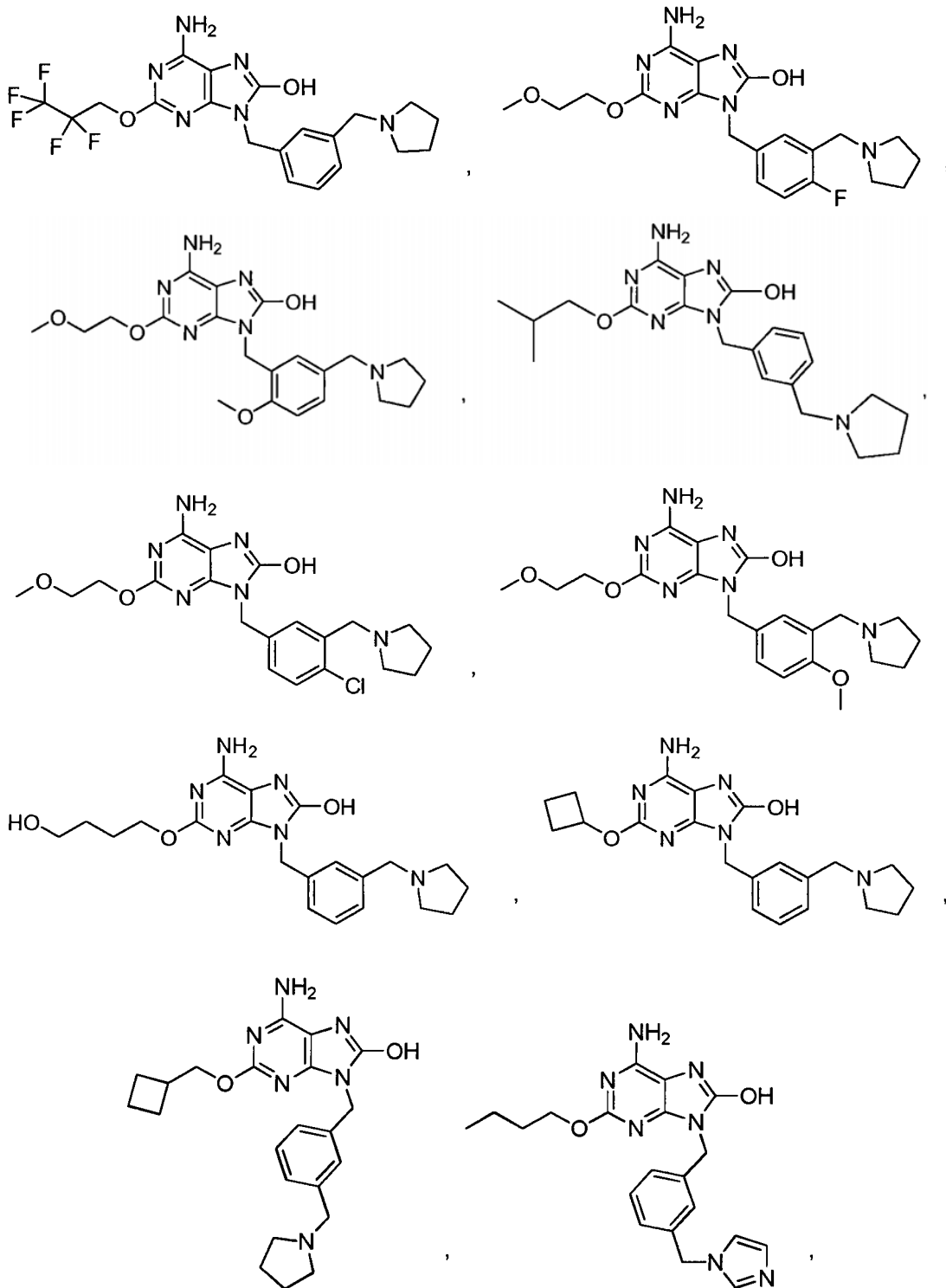
"sustituido" significa tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre -X, -R, -O, =O, -OR, -SR, -S, -NR₂, -N⁺R₃, =NR, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R, -C(=O)NRR, -S(=O)₂O⁻, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NR, -S(=O)R, -OP(=O)(OR)₂, -P(=O)(OR)₂, -P(=O)(O⁻)₂, -P(=O)(OH)₂, -P(O)(OR)(O⁻), -C(=O)R, -C(S)R, -C(O)OR, -C(O)O⁻, -C(S)OR, -C(O)SR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR, -C(=NR)NRR, en donde cada X es independientemente F, Cl, Br, o I; y cada R es independientemente alquilo.

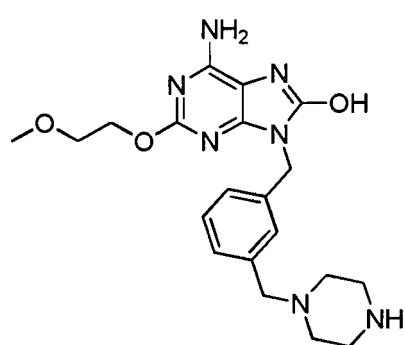
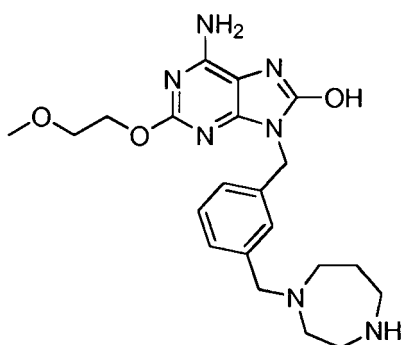
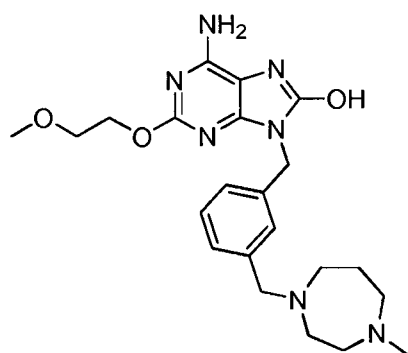
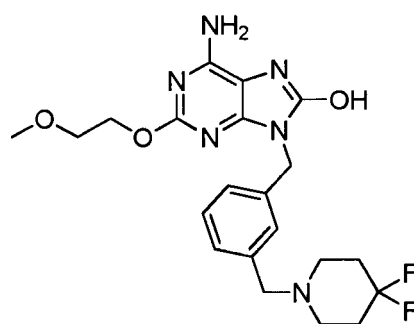
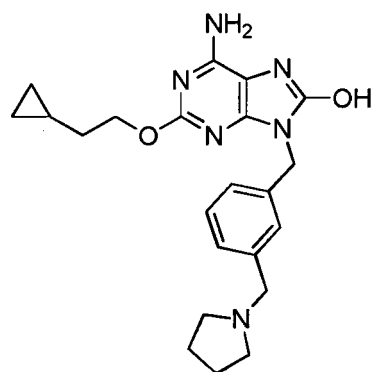
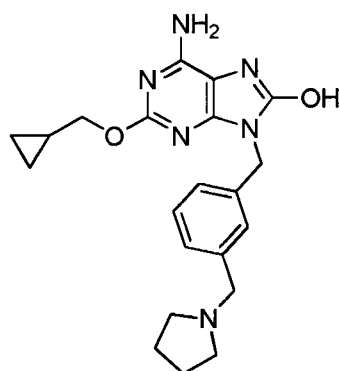
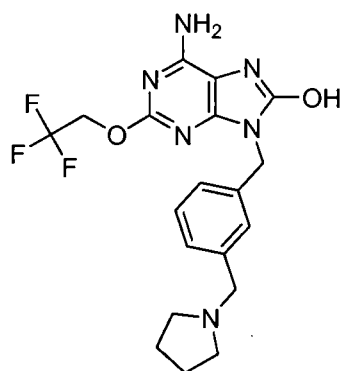
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que -L³-R³ es -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₂OH u -OCH₂-ciclopropilo.

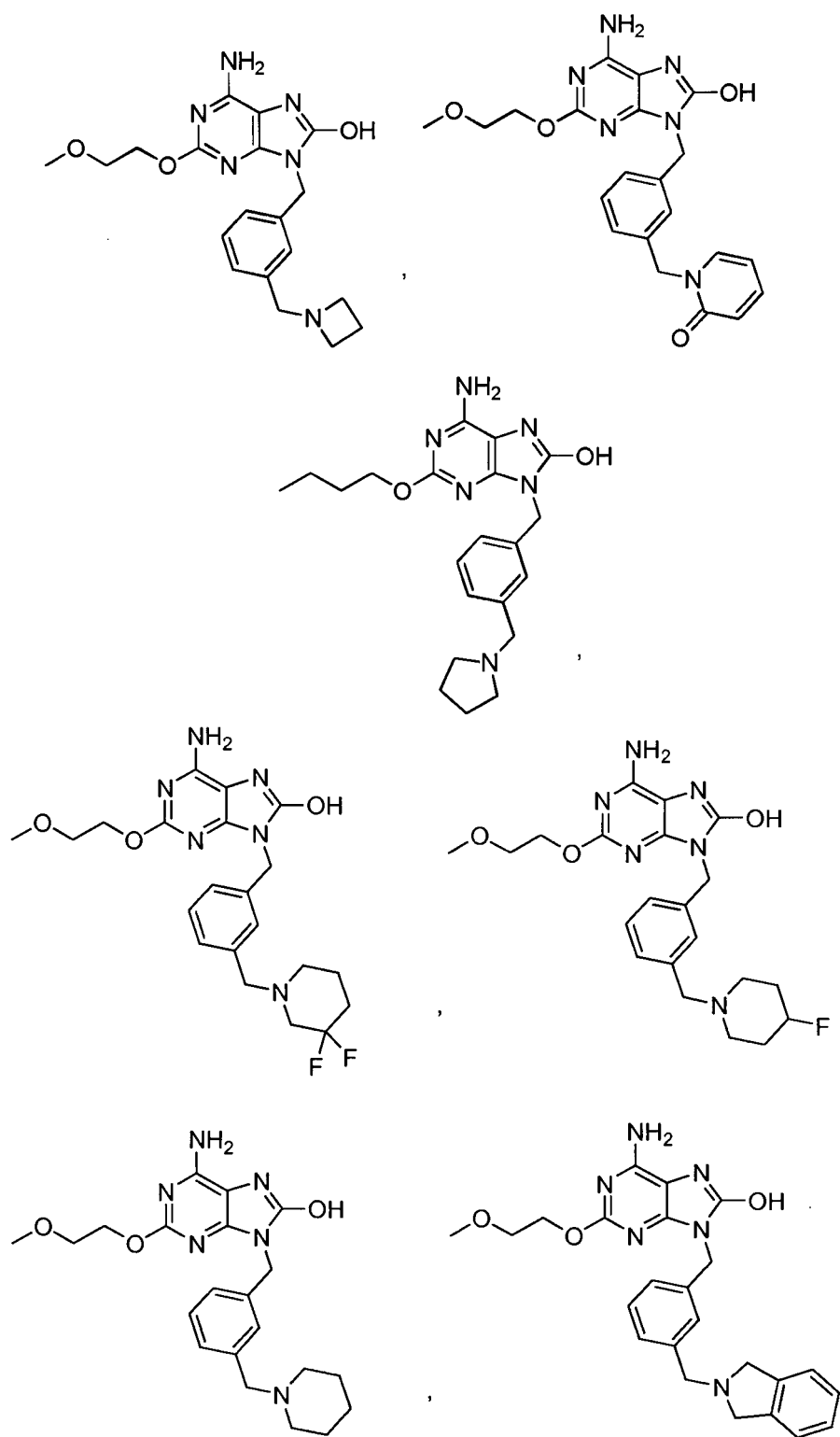
3. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

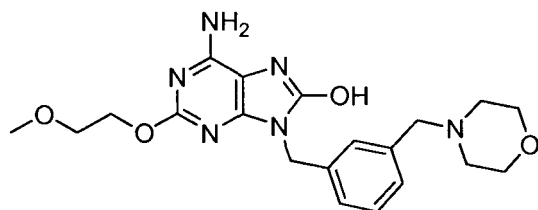
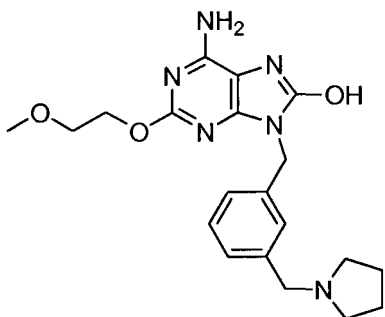
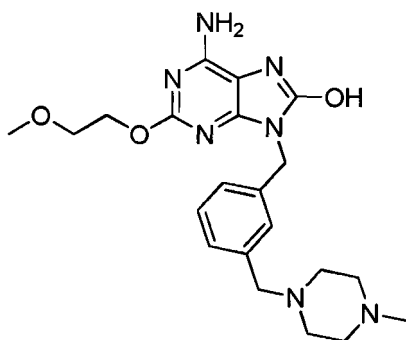
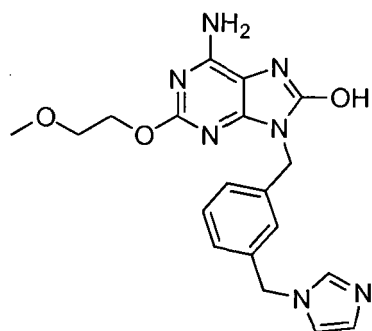
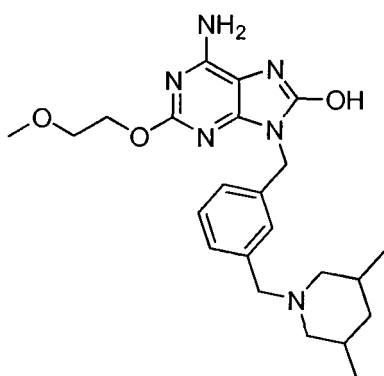
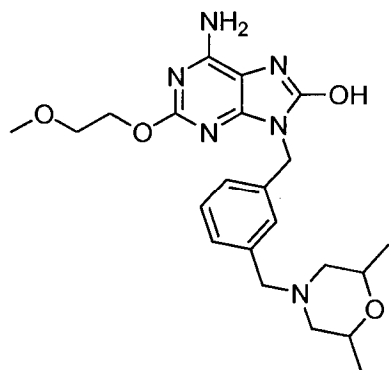
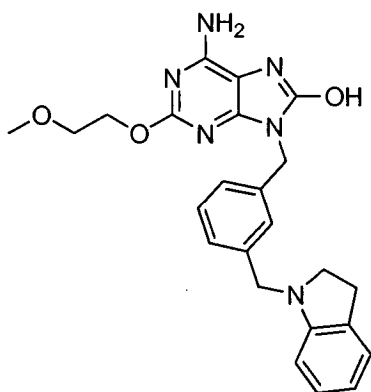


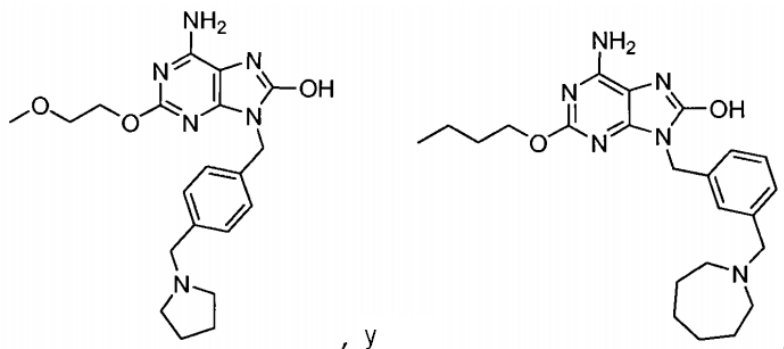








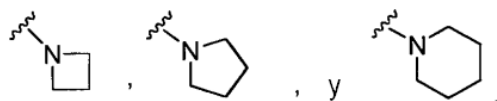




o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que $-L^3-R^3$ es $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$.

5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

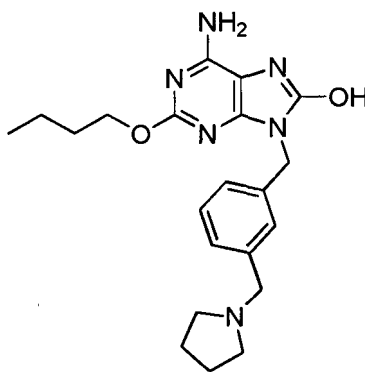


10

6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que n es 0.

7. El compuesto de la reivindicación 1 que es:

15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

8. Composición farmacéutica que comprende:

al menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

25

un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, que comprende además:

al menos un principio activo adicional.

30

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que:

el al menos un principio activo adicional se selecciona entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o mezclas de los mismos.

35

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que el al menos un principio activo adicional se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5 (1) interferones seleccionados entre el grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanaive, Multiferon, subalina), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda-1 pegilado (IL-29 pegilado), belerofón y mezclas de los mismos;
- 10 (2) ribavirina y sus análogos seleccionados entre el grupo que consiste en ribavirina (Rebetol, Copegus), taribavirina (Viramidina) y mezclas de los mismos;
- 15 (3) inhibidores de la proteasa NS3 del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ITMN-191 y mezclas de los mismos;
- (4) inhibidores de alfa-glucosidasa 1 seleccionados entre el grupo que consiste en celgosivir (MX-3253), Miglitol, UT-231B y mezclas de los mismos;
- (5) hepatoprotectores seleccionados entre el grupo que consiste en IDN-6556, ME 3738, LB-84451, silibilina, MitoQ, y mezclas de los mismos;
- 20 (6) inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), MK-0608 y mezclas de los mismos;
- (7) inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, GS-9190 y mezclas de los mismos;
- 25 (8) inhibidores de NS5A del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en AZD-2836 (A-831), A-689 y mezclas de los mismos;
- (9) agonistas de TLR-7 seleccionados entre el grupo que consiste en ANA-975, SM-360320 y mezclas de los mismos;
- 30 (10) inhibidores de ciclofilina seleccionados entre el grupo que consiste en DEBIO-025, SCY-635, NIM811 y mezclas de los mismos;
- (11) inhibidores de IRES del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en MCI-067,
- (12) potenciadores farmacocinéticos seleccionados entre el grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, roxitromicina y mezclas de los mismos; y
- 35 (13) otros fármacos para el tratamiento del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilón (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, VX-497 (merimepodib) y mezclas de los mismos.
- 40

12. Agente farmacéutico de combinación que comprende:

- 45 a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un principio activo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC,
- 50 agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o mezclas de los mismos.

13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en un método para el tratamiento de una infección viral.

55

14. El compuesto para el uso de la reivindicación 13 que comprende al menos un principio activo adicional.

15. El compuesto para el uso de la reivindicación 14, en el que dicho al menos un principio activo adicional se selecciona entre el grupo que consiste en:

60

uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el

65 tratamiento del VHC, o mezclas de los mismos, y en particular, en el que el al menos un principio activo adicional se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5 (1) interferones seleccionados entre el grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanaive, Multiferon, subalina), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda-1 pegilado (IL-29 pegilado), belerofón y mezclas de los mismos;
- 10 (2) ribavirina y sus análogos seleccionados entre el grupo que consiste en ribavirina (Rebetol, Copegus), taribavirina (Viramidina) y mezclas de los mismos;
- (3) inhibidores de la proteasa NS3 del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ITMN-191 y mezclas de los mismos;
- 15 (4) inhibidores de alfa-glucosidasa 1 seleccionados entre el grupo que consiste en celgosivir (MX-3253), Miglitol, UT-231B y mezclas de los mismos;
- (5) hepatoprotectores seleccionados entre el grupo que consiste en IDN-6556, ME 3738, LB-84451, silibilina, MitoQ y mezclas de los mismos;
- 20 (6) inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), MK-0608 y mezclas de los mismos;
- (7) inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, GS-9190 y mezclas de los mismos;
- 25 (8) inhibidores de NS5A del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en AZD-2836 (A-831), A-689 y mezclas de los mismos;
- (9) agonistas de TLR-7 seleccionados entre el grupo que consiste en ANA-975, SM-360320 y mezclas de los mismos;
- 30 (10) inhibidores de ciclofilina seleccionados entre el grupo que consiste en DEBIO-025, SCY-635, NIM811 y mezclas de los mismos;
- (11) inhibidores de IRES del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en MCI-067,
- (12) potenciadores farmacocinéticos seleccionados entre el grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, roxitromicina y mezclas de los mismos; y
- 35 (13) otros fármacos para el tratamiento del VHC seleccionados entre el grupo que consiste en timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilón (CPG-10101), KRN- 7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, VX-497 (merimepodib) y mezclas de los mismos.