

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 877**

51 Int. Cl.:

A01N 43/90 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

C07D 473/00 (2006.01)

C07D 473/24 (2006.01)

C07D 473/32 (2006.01)

C07D 473/38 (2006.01)

C07D 473/40 (2006.01)

C07D 473/34 (2006.01)

C07D 473/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2012 E 12793946 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2713737**

54 Título: **Moduladores novedosos del sistema inmunitario**

30 Prioridad:

01.06.2011 US 201161491966 P

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

22.09.2016

73 Titular/es:

**JANUS BIOTHERAPEUTICS, INC. (100.0%)
222 Third Street Suite 2240
Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**LIPFORD, GRAYSON, B. y
ZEPP, CHARLES, M.**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 583 877 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

Moduladores novedosos del sistema inmunitario.

Campo de la Invención

5 En general la invención se relaciona con el campo de la inmunología. Más particularmente, la invención se relaciona con composiciones y métodos para alterar la función inmunitaria. Más específicamente, la invención se relaciona con composiciones y métodos para afectar la estimulación inmunitaria a través de moléculas del receptor tipo Toll (TLR).

Antecedentes de la Invención

10 La estimulación del sistema inmunitario, que incluye la estimulación de uno o ambas inmunidad innata e inmunidad adaptativa, es un fenómeno complejo que puede resultar en ya sea resultados fisiológicos de protección o adversos para el anfitrión. En los últimos años ha habido un mayor interés en los mecanismos subyacentes de la inmunidad innata, que se considera inician y apoyan la inmunidad adaptativa. Este interés ha sido impulsado en parte por el reciente descubrimiento de una familia de proteínas del receptor de reconocimiento de patrones altamente conservadas conocidos como receptores tipo Toll (TLR) que se considera están implicados en la inmunidad innata como receptores de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y patrones moleculares asociados a peligro (DAMPs). Por lo tanto, las composiciones y métodos útiles para la modulación de la inmunidad innata son de gran interés, ya que pueden afectar los métodos terapéuticos para las afecciones que implican autoinmunidad, inflamación, aterosclerosis, alergia, asma, rechazo de injertos, enfermedad de injerto contra anfitrión (GvHD), infección, cáncer, e inmunodeficiencia.

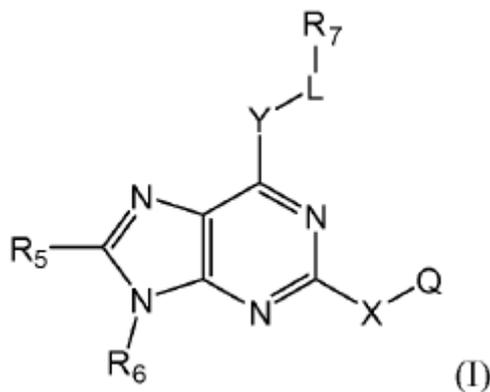
20 Los receptores tipo Toll (TLR) son una familia de moléculas de reconocimiento de patrones y de señalización implicadas en la inmunidad innata. Esta familia incluye por lo menos doce miembros, designados TLR1 a TLR13, para los cuales se conoce la función y especificidad para la mayoría, pero no todos los miembros. Se sabe que determinados de estos TLR se indican en respuesta al encuentro con tipos particulares de moléculas de ácido nucleico. Por ejemplo, el TLR9 se indica en respuesta a ADN que contiene CpG, el TLR3 se indica en respuesta a ARN de doble cadena, y TLR7 y TLR8 se indican en respuesta a ciertos ARN de cadena sencilla. Ha habido una serie de informes que describen el efecto inmunoestimulador de ciertos tipos de moléculas de ácido nucleico, que incluyen ácidos nucleicos CpG y ARN de doble cadena. Cabe decir, que se informó que el receptor 9 tipo Toll (TLR9) reconoce el ADN bacteriano y el ADN CpG, mientras que el TLR 7 y 8 reconocen ARN de cadena sencilla: Hemmi H et al. (2000), Nature 408: 740-5; Bauer S. et al. (2001), Proc Natl Acad Sci EE.UU. 98: 9237-42; Heil et al. (2004) Science, 303:1526. Además de sus ligandos naturales, se conocen también ciertos ligandos sintéticos o artificiales para estos TLR sensibles a ácido nucleico. Estos incluyen ciertos oligodesoxirribonucleótidos CpG (ODN CpG), oligorribonucleótidos (ORN) y ciertos análogos de ORN, y ciertas moléculas pequeñas que incluyen imiquimod (R-837) y resiquimod (R-848). El imiquimod y resiquimod se clasifican como imidazoaminoquinolina-4-aminas; el anterior se comercializa actualmente como Aldara™ por 3M Pharmaceuticals para tratamiento tópico de las verrugas anogenitales asociadas con la infección por el virus del papiloma. Adicionalmente a su uso en el tratamiento de ciertas infecciones virales tales como virus del papiloma, se considera que ciertos agonistas de TLR son útiles como adyuvantes, agentes antitumorales y agentes antialérgicos. Debido a que se puede tratar un número de enfermedades y afecciones al mejorar la inmunidad innata, subsiste una necesidad continua de agonistas de TLR adicionales y mejorados.

40 La Solicitud Estadounidense Publicada 2010/210598A1 (Carson et al.) y la correspondiente Solicitud Internacional WO 2010/093436, por ejemplo, se refieren a moduladores de los receptores TLR para uso como agentes terapéuticos. También se reportó recientemente que los complejos inmunitarios que contienen IgG y ácido nucleico pueden estimular el TLR9 y participar en la activación de células B en ciertas enfermedades autoinmunitarias. Leadbetter E. A. et al. (2002), Nature 416:595-8. Documentación similar y adicional de estas afirmaciones se han realizado para TLR7, 8 y 9: revisado en Sun S. et al. (2007) Inflammation and Allergy-Drug Targets 6:223-235.

Resumen de la Invención

45 Se describen ahora los nuevos compuestos como moduladores del sistema inmunitario que llevan un núcleo de purina. Las moléculas descritas aquí pueden alterar la señalización inmunoestimuladora mediada por TLR mediante la inhibición de la señalización de TLR y por lo tanto pueden ser útiles como inhibidores de la estimulación inmunitaria. Las composiciones y métodos descritos aquí son útiles para inhibir la estimulación inmunitaria in vitro e in vivo. Por lo tanto, dichas composiciones y métodos son útiles en una serie de aplicaciones clínicas, que incluyen como agentes farmacéuticos y métodos para el tratamiento de afecciones que implican actividad inmunitaria no deseada, que incluyen trastornos inflamatorios y autoinmunitarios. También se pueden utilizar las composiciones de la invención en métodos para la preparación de medicamentos para uso en el tratamiento de afecciones que implican actividad inmunitaria no deseada, que incluye una variedad de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde

X está ausente o es un alquilo, alquilamino, cicloalquilo, arilo, o heterociclo;

Q es H, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{NR}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

- 5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4;

R_7 es H, alquilo, heteroarilo o NR_3R_4 , en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

- 10 R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo o alquilarilo, o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo;

Y es oxígeno, azufre, o NR_{11} , donde R_{11} es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

L es alquilo o alqueno que contiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono;

- 15 R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, NR_bR_c , $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, o $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$;

R_6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{O}$ alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), arilo, aralquilo, bencilo, heterociclo, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

- 20 cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; y

cada ocurrencia de R_b , y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo;

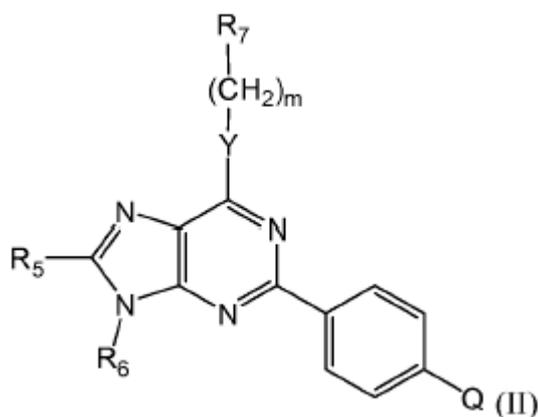
siempre que cuando R_5 y R_6 sean H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, entonces Q no es H.

- 25 En algunas realizaciones, X está ausente. En otras realizaciones, X es alquilo o alquilamino. En aún otras realizaciones, X es cicloalquilo. En aún otras realizaciones, X es arilo. En aún otras realizaciones, X es heterociclo.

En algunas realizaciones, Y es oxígeno. En otras realizaciones, Y es azufre. En aún otras realizaciones, Y es NR_{11} .

En algunas realizaciones, L es alquilo o alqueno que contiene desde 2 hasta 4 átomos de carbono.

En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula I tiene la estructura de la Fórmula II:



en donde

Q es H, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{NR}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4;

R_7 es H, alquilo, heteroarilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo (C₁-C₄);

m es 2-6;

10 Y es oxígeno, azufre, o NR_{11} , donde R_{11} es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, o arilo;

R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, cicloalquilo, alquenilo, arilo, heterociclo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, NR_bR_c , $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, o $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$;

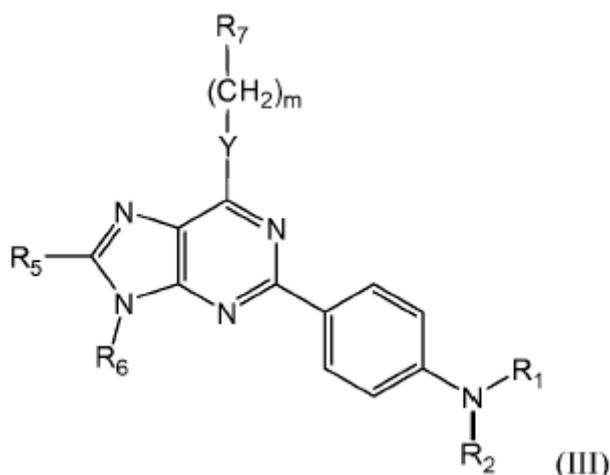
15 R_6 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{O}$ alquilo (C₁-C₄), arilo, aralquilo, heterociclo, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquínilo, heterociclo, o arilo; y

20 cada ocurrencia de R_b , y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo;

siempre que cuando R_5 y R_6 sean H o alquilo C₁-C₃, entonces Q no es H.

En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula I tiene la estructura de la Fórmula III:



en donde

5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, C(=O)R₁₂, (CH₂)_pOR_a, y (CH₂)_pNR_bR_c, en el que p es 2-4;

R_7 es H, alquilo, heteroarilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo (C₁-C₄);

m es 2-6;

Y es oxígeno, azufre, o NR₁₁, donde R₁₁ es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

10 R₁₂ es alquilo, arilo, o heterociclo;

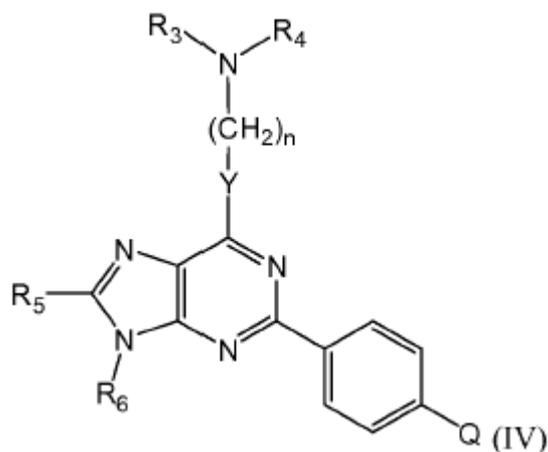
R₅ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a, SR_a, S(=O)R_a, S(=O)₂R_a, NR_bR_c, S(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_a, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_a, o NR_bC(=O)R_a;

15 R₆ es hidrógeno, alquilo, alqueno, (CH₂)_rC(=O)Oalquilo (C₁-C₄), arilo, aralquilo, heterociclo, (CH₂)_pNR_bR_c, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; y

y cada ocurrencia de R_b, y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo.

20 En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula I tiene la estructura de la Fórmula IV:



en donde

Q es H, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{NR}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4;

n es 2-6;

10 R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo o alquilarilo, o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo;

R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, NR_bR_c , $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, o $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$;

15 R_6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{O}$ alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), arilo, aralquilo, heterociclo, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

Y es oxígeno, azufre, o NR_{11} , donde R_{11} es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; y

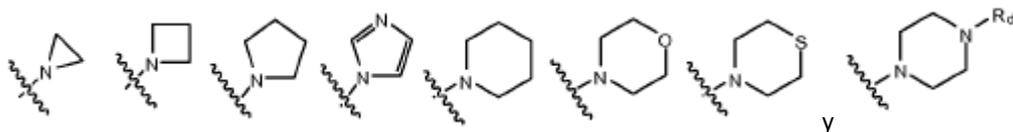
20 cada ocurrencia de R_b , y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo;

siempre que cuando R_5 y R_6 sean H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, entonces Q no es H.

En algunas realizaciones, Q es H, OR_1 , o SR_1 .

25 En algunas realizaciones, R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4.

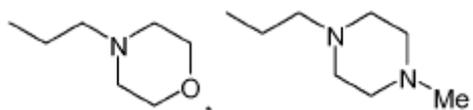
En algunas realizaciones, NR_1R_2 , NR_3R_4 , y NR_bR_c son cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de



5 en el que R_d es H, Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, CH_2CMe_3 , Ph, CH_2Ph , $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en donde R_{12} es alquilo, fenilo, o heterociclo; R_a , R_b y R_c son cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), o R_b y R_c , junto con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado que contiene desde tres hasta siete átomos en el anillo, cuyo anillo puede contener opcionalmente otro heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente se puede sustituir por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, fenilo y bencilo; y p es 2-4.

10 En algunas realizaciones, R_5 es hidrógeno, halógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), hidroxilo, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que R_a , R_b y R_c son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$).

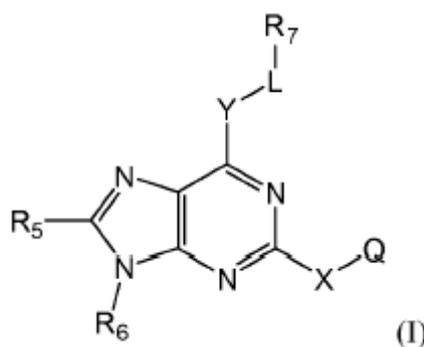
En algunas realizaciones, R_6 es hidrógeno,



o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$).

15 En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula I es uno o más compuestos seleccionados de los compuestos en las Tablas 1-2.

En otro aspecto, se describe una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable,



en donde

20 X está ausente o es un alquilo, alquilamino, cicloalquilo, arilo, o heterociclo;

Q es H, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{NR}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

25 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4;

R_7 es H, alquilo, heteroarilo o NR_3R_4 , en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo o alquilarilo, o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo;

Y es oxígeno, azufre, o NR_{11} , donde R_{11} es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

R₁₂ es alquilo, arilo, o heterociclo;

L es alquilo o alqueno que contiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono;

5 R₅ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a, SR_a, S(=O)R_a, S(=O)₂R_a, NR_bR_c, S(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_a, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_a, o NR_bC(=O)R_a;

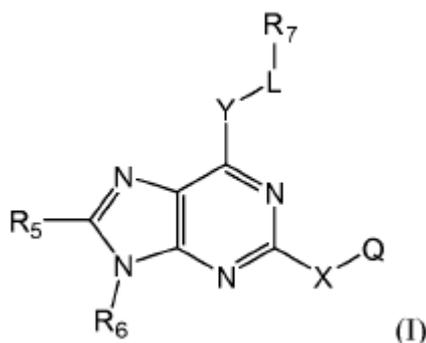
R₆ es hidrógeno, alquilo, alqueno, (CH₂)_rC(=O)Oalquilo (C₁-C₄), arilo, aralquilo, bencilo, heterociclo, (CH₂)_pNR_bR_c, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; y

10 cada ocurrencia de R_b, y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo;

siempre que cuando R₅ y R₆ sean H o alquilo C₁-C₃, entonces Q no es H.

15 En aún otro aspecto, se describe un método para tratar una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria en una especie de mamífero en necesidad de este, que comprende administrar a la especie de mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula I,



en donde

X está ausente o es un alquilo, alquilamino, cicloalquilo, arilo, o heterociclo;

Q es H, (CH₂)_qNR₁R₂, NR₁(CH₂)_pNR_bR_c, OR₁, SR₁, o CHR₁R₂, en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

20 R₁ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, C(=O)R₁₂, (CH₂)_pOR_a, y (CH₂)_pNR_bR_c, en el que p es 2-4;

R₇ es H, alquilo, heteroarilo o NR₃R₄, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo (C₁-C₄);

25 R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo o alquilarilo, o R₃ y R₄ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo;

Y es oxígeno, azufre, o NR₁₁, donde R₁₁ es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

R₁₂ es alquilo, arilo, o heterociclo;

L es alquilo o alqueno que contiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono;

30 R₅ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a, SR_a, S(=O)R_a, S(=O)₂R_a, NR_bR_c, S(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_a, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_a, o NR_bC(=O)R_a;

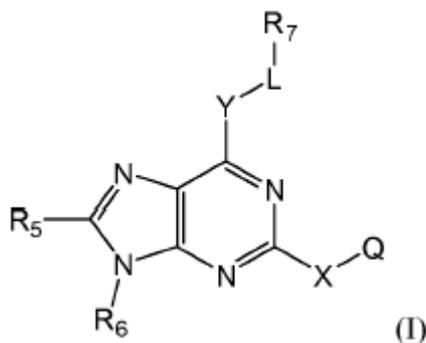
R₆ es hidrógeno, alquilo, alqueniilo, (CH₂)_rC(=O)Oalquilo (C₁-C₄), arilo, aralquilo, bencilo, heterociclo, (CH₂)_pNR_bR_c, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueniilo, cicloalqueniilo, alquinilo, heterociclo, o arilo; y

5 cada ocurrencia de R_b, y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo.

En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria se selecciona de lupus eritematoso cutáneo y sistémico, diabetes mellitus dependiente de insulina, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, espondilitis anquilosante, anemia hemolítica autoinmunitaria, síndrome de Behget, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, tiroiditis de Hashimoto, trombocitopenia idiopática, io miastenia gravis, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, polimiositis/dermatomiositis, esclerosis biliar primaria, sarcoidosis, colangitis esclerosante, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica (escleroderma y síndrome de CREST), arteritis de Takayasu, arteritis temporal, y granulomatosis de Wegener. En algunas realizaciones específicas, la enfermedad autoinmunitaria es lupus eritematoso sistémico. En algunas realizaciones específicas, la enfermedad autoinmunitaria es diabetes mellitus dependiente de insulina. En algunas realizaciones específicas, la enfermedad autoinmunitaria es artritis reumatoide. En algunas realizaciones específicas, la enfermedad autoinmunitaria es esclerosis múltiple. En algunas realizaciones específicas, la enfermedad autoinmunitaria es síndrome de Sjogren. En algunas realizaciones específicas, la enfermedad autoinmunitaria es psoriasis.

20 En aún otro aspecto, se describe un método para inhibir la inmunoestimulación mediada por TLR en una especie de mamífero en necesidad de este, que comprende administrar a la especie de mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula I,



en donde

25 X está ausente o es un alquilo, alquilamino, cicloalquilo, arilo, o heterociclo;

Q es H, (CH₂)_qNR₁R₂, NR₁(CH₂)_pNR_bR_c, OR₁, SR₁, o CHR₁R₂, en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

R₁ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueniilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, C(=O)R₁₂, (CH₂)_pOR_a, y (CH₂)_pNR_bR_c, en el que p es 2-4;

R₇ es H, alquilo, heteroarilo o NR₃R₄, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo (C₁-C₄);

R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueniilo, arilo o alquilarilo, o R₃ y R₄ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo;

Y es oxígeno, azufre, o NR₁₁, donde R₁₁ es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueniilo, o arilo;

35 R₁₂ es alquilo, arilo, o heterociclo;

L es alquilo o alqueniilo que contiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono;

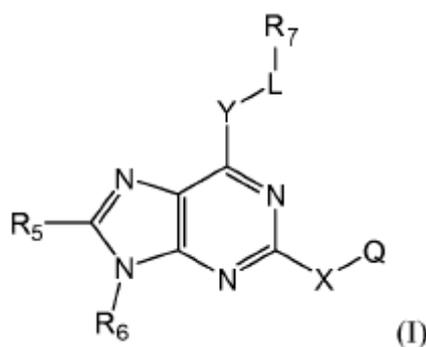
R₅ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, arilo, heterociclo, OR_a, SR_a, S(=O)R_a, S(=O)₂R_a, NR_bR_c, S(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_a, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_a, o NR_bC(=O)R_a;

5 R₆ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, (CH₂)_rC(=O)Oalquilo (C₁-C₄), arilo, aralquilo, bencilo, heterociclo, (CH₂)_pNR_bR_c, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo; y

cada ocurrencia de R_b, y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo.

10 En aún otro aspecto, se describe un método para inhibir señalización inmunoestimuladora mediada por TLR, que comprende poner en contacto una célula que expresa un TLR con una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula I,



en donde

15 X está ausente o es un alquilo, alquilamino, cicloalquilo, arilo, o heterociclo;

Q es H, (CH₂)_qNR₁R₂, NR₁(CH₂)_pNR_bR_c, OR₁, SR₁, o CHR₁R₂, en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

20 R₁ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, C(=O)R₁₂, (CH₂)_pOR_a, y (CH₂)_pNR_bR_c, en el que p es 2-4;

R₇ es H, alquilo, heteroarilo o NR₃R₄, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo (C₁-C₄);

R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, arilo o alquilarilo, o R₃ y R₄ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo;

Y es oxígeno, azufre, o NR₁₁, donde R₁₁ es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, o arilo;

25 R₁₂ es alquilo, arilo, o heterociclo;

L es alquilo o alquenilo que contiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono;

R₅ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, arilo, heterociclo, OR_a, SR_a, S(=O)R_a, S(=O)₂R_a, NR_bR_c, S(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_a, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_a, o NR_bC(=O)R_a;

30 R₆ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, (CH₂)_rC(=O)Oalquilo (C₁-C₄), arilo, aralquilo, bencilo, heterociclo, (CH₂)_pNR_bR_c, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo; y

cada ocurrencia de R_b , y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo.

Descripción Adicional de la Invención

Definiciones

- 5 Lo siguiente son definiciones de los términos utilizados en la presente especificación. La definición inicial proporcionada para un grupo o término aquí se aplica a ese grupo o término a lo largo de la presente especificación individualmente descriptiva o como parte de otro grupo, a menos que se indique lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto común en la técnica.
- 10 Los términos "alquilo" y "alq" se refieren a un radical alcano de cadena recta o ramificada (hidrocarburo) que contiene desde 1 hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono. Grupos "alquilo" de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, y similares. El término "alquilo (C_1 - C_4)" se refiere a un radical alcano de cadena recta o ramificada (hidrocarburo) que contiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, y isobutilo. "Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de adhesión disponible. Los sustituyentes de ejemplo incluyen pero no se limitan a uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (por ejemplo, un sustituyente de halógeno único o múltiples sustituyentes de halógeno, en el último caso, grupos tales como CF_3 o un grupo alquilo que tiene CCl_3), ciano, nitro, oxo (es decir, =O), OF_3 , OCF_3 , cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, arilo, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2R_e$, en donde cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo; cada ocurrencia de R_b , R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el N al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo; y cada ocurrencia de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo. En los sustituyentes de ejemplo mencionados anteriormente, grupos tales como alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo pueden en sí mismos ser opcionalmente sustituidos.
- 25 El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene desde 2 hasta 12 átomos de carbono y por lo menos un enlace doble carbono a carbono. Dichos grupos de ejemplo incluyen etenilo o alilo. El término "alquenilo C_2 - C_6 " se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene desde 2 hasta 6 átomos de carbono y por lo menos un enlace doble carbono a carbono, tal como etilenilo, propenilo, 2-propenilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, 2-metil(E)-but-2-enilo, 2-metil(Z)-but-2-enilo, 2,3-dimetil-but-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-1-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-3-enilo, y (E)-hex-1,3-dienilo. "Alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de adhesión disponible. Sustituyentes de ejemplo incluyen pero no se limitan a uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (por ejemplo, un sustituyente de halógeno único o múltiples sustituyentes de halógeno, en el último caso, grupos tales como CF_3 o un grupo alquilo que tiene CCl_3), ciano, nitro, oxo (es decir, =O), CF_3 , OCF_3 , cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, arilo, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2R_e$, en donde cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo; cada ocurrencia de R_b , R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el N al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo; y cada ocurrencia de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo. Los sustituyentes de ejemplo pueden en sí mismos ser opcionalmente sustituidos.
- 40 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene desde 2 hasta 12 átomos de carbono y por lo menos un enlace triple carbono a carbono. Dichos grupos de ejemplo incluyen etinilo. El término "alquinilo C_2 - C_6 " se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene desde 2 hasta 6 átomos de carbono y por lo menos un enlace triple carbono a carbono, tal como etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo. "Alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de adhesión disponible. Sustituyentes de ejemplo incluyen pero no se limitan a uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (por ejemplo, un sustituyente de halógeno único o múltiples sustituyentes de halógeno, en el último caso, grupos tales como CF_3 o un grupo alquilo que tiene CCl_3), ciano, nitro, oxo (es decir, =O), CF_3 , OCF_3 , cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, arilo, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2R_e$, en

donde cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; cada ocurrencia de R_b , R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el N al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo; y cada ocurrencia de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo. Los sustituyentes de ejemplo pueden en sí mismos ser opcionalmente sustituidos.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico completamente saturado que contiene desde 1 hasta 4 anillos y 3 a 8 carbonos por anillo. "Cicloalquilo C_3 - C_7 " se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo. "Cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de adhesión disponible. Sustituyentes de ejemplo incluyen pero no se limitan a uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (por ejemplo, un sustituyente de halógeno único o múltiples sustituyentes de halógeno, en el último caso, grupos tales como CF_3 o un grupo alquilo que tiene CCl_3), ciano, nitro, oxo (es decir, =O), CF_3 , OCF_3 , cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, arilo, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2R_e$, en donde cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; cada ocurrencia de R_b , R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el N al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo; y cada ocurrencia de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo. Los sustituyentes de ejemplo pueden en sí mismos ser opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes de ejemplo también incluyen sustituyentes cíclicos fusionados o adheridos a espiro, especialmente cicloalquilo adherido a espiro, cicloalqueno adherido a espiro, heterociclo adherido a espiro (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalqueno fusionado, heterociclo fusionado, o arilo fusionado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden en sí mismos ser opcionalmente sustituidos.

El término "cicloalqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico parcialmente insaturado que contiene 1 a 4 anillos y 3 a 8 carbonos por anillo. Dichos grupos de ejemplo incluyen ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, etc. "Cicloalqueno sustituido" se refiere a un grupo cicloalqueno sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de adhesión disponible. Sustituyentes de ejemplo incluyen pero no se limitan a uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (por ejemplo, un sustituyente de halógeno único o múltiples sustituyentes de halógeno, en el último caso, grupos tales como CF_3 o un grupo alquilo que tiene CCl_3), ciano, nitro, oxo (es decir, =O), CF_3 , OCF_3 , cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, arilo, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2R_e$, en donde cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; cada ocurrencia de R_b , R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el N al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo; y cada ocurrencia de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo. Los sustituyentes de ejemplo pueden en sí mismos ser opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes de ejemplo también incluyen sustituyentes cíclicos fusionados o adheridos a espiro, especialmente cicloalquilo adherido a espiro, cicloalqueno adherido a espiro, heterociclo adherido a espiro excluyendo heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalqueno fusionado, heterociclo fusionado, o arilo fusionado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden en sí mismos ser opcionalmente sustituidos.

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburos cíclicos, aromáticos que tienen 1 a 5 anillos aromáticos, especialmente grupos monocíclico y bicíclico tales como fenilo, bifenilo o naftilo. Cuando contienen dos o más anillos aromáticos (bicíclico, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo se pueden unir a un único punto (por ejemplo, bifenilo), o fusionar (por ejemplo, naftilo, fenantrenilo y similares). "Arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido por uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 3 sustituyentes, en cualquier punto de adhesión disponible. Sustituyentes de ejemplo incluyen pero no se limitan a uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (por ejemplo, un sustituyente de halógeno único o múltiples sustituyentes de halógeno, en el último caso, grupos tales como CF_3 o un grupo alquilo que tiene CCl_3), ciano, nitro, oxo (es decir, =O), CF_3 , OCF_3 , cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, arilo, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=ONR_bC(=O)R_a)$, o $NR_bP(=O)_2R_e$, en donde cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; cada ocurrencia de R_b , R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el N al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo; y cada ocurrencia de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo. Los sustituyentes de ejemplo pueden en sí mismos ser opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes de ejemplo también incluyen grupos cíclicos fusionados, especialmente cicloalquilo fusionado, cicloalqueno fusionado, heterociclo fusionado, o arilo fusionado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden en sí mismos ser opcionalmente sustituidos.

El término "carbociclo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico completamente saturado o parcialmente saturado que contiene desde 1 hasta 4 anillos y 3 a 8 carbonos por anillo, o grupos hidrocarburos cíclicos, aromáticos que tienen 1 a 5 anillos aromáticos, especialmente grupos monocíclico y bicíclico tales como fenilo, bifenilo o naftilo. El término "carbociclo" abarca cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo y arilo como se definió aquí anteriormente. El término "carbociclo sustituido" se refiere a grupos carbociclo o carbocíclico sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de adhesión disponible. Sustituyentes de ejemplo incluyen pero no se limitan a, aquellos descritos anteriormente para cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, cicloalquinilo sustituido y arilo sustituido. Sustituyentes de ejemplo también incluyen sustituyentes cíclicos fusionados o adheridos a espiro en cualquier punto de adhesión disponible, especialmente cicloalquilo adherido a espiro, cicloalquenilo adherido a espiro, heterociclo adherido a espiro (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalquenilo fusionado, heterociclo fusionado, o arilo fusionado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden en sí mismos ser opcionalmente sustituidos.

Los términos "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a grupos cíclicos completamente saturados, parcial o completamente insaturados, que incluyen aromáticos (es decir, "heteroarilo") (por ejemplo, sistemas de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o tricíclico de 8 a 16 miembros) que tienen por lo menos un heteroátomo en por lo menos un anillo que contiene átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre opcionalmente se pueden oxidar y los heteroátomos nitrógeno opcionalmente se pueden cuaternizar. (El término "heteroarilio" se refiere a un grupo heteroarilo que tiene un átomo de nitrógeno cuaternario y de esta manera una carga positiva). El grupo heterocíclico se puede adherir al resto de la molécula en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos. Grupos heterocíclicos monocíclicos de ejemplo incluyen azetidino, pirrolidino, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahydrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, hexahidrodiazepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfóxido, tiamorfolinilo sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro- 1,1-dioxotienilo, y similares. Grupos heterocíclicos bicíclicos de ejemplo incluyen indolilo, isoindolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotienilo, benzo[d] [1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxinilo, quinucidinilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurilo, benzofurazano, chromonilo, coumarinilo, benzopirano, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3- c] piridinilo, furo[3,2-b] piridinilo) o furo[2,3-b] piridinilo), dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4- oxo-quinazolinilo), triazinilazepinilo, tetrahydroquinolinilo y similares. Grupos heterocíclicos tricíclicos de ejemplo incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

"Heterociclo sustituido" y "heterocíclico sustituido" (tal como "heteroarilo sustituido") se refieren a grupos heterociclo o heterocíclico sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de adhesión disponible. Sustituyentes de ejemplo incluyen pero no se limitan a uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (por ejemplo, un sustituyente de halógeno único o múltiples sustituyentes de halógeno, en el último caso, grupos tales como CF₃ o un grupo alquilo que tiene CCl₃), ciano, nitro, oxo (es decir, =O), CF₃, OCF₃, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, arilo, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a, o NR_bP(=O)₂R_e, en donde cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; cada ocurrencia de R_b, R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el N al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo; y cada ocurrencia de R_e es independientemente alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo. Los sustituyentes de ejemplo pueden en sí mismos ser opcionalmente sustituidos. Sustituyentes de ejemplo también incluyen sustituyentes cíclicos fusionados o adheridos a espiro en cualquier punto de adhesión disponible, especialmente cicloalquilo adherido a espiro, cicloalquenilo adherido a espiro, heterociclo adherido a espiro excluyendo heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalquenilo fusionado, heterociclo fusionado, o arilo fusionado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden en sí mismos ser opcionalmente sustituidos.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura -NHR', en donde R' es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, como se define aquí. Ejemplos de grupos alquilamino incluyen pero no se limitan a, metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, ciclopropilamino, n-butilamino, tert-butilamino, neopentilamino, n-pentilamino, hexilamino, ciclohexilamino, y similares.

El término "dialquilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura -NRR', en donde R y R' son cada uno independientemente alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, como se define aquí. R y R' pueden ser los mismos o diferentes en una unidad estructural dialquilamino. Ejemplos de grupos dialquilamino incluyen pero no se limitan a, dimetilamino, metilo etilamino, dietilamino, metilpropilamino, di(n-propil)amino, di(iso-propil)amino, di(ciclopropil)amino, di(n-butil)amino, di(tert-butil)amino, di(neopentil)amino, di(n-pentil)amino, di(hexil)amino,

di(ciclohexil)amino, y similares. En ciertas realizaciones, R y R' se unen para formar una estructura cíclica. La estructura cíclica resultante puede ser aromática o no aromática. Ejemplos de grupos diaminoalquilo cíclicos incluyen pero no se limitan a, aziridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, 1,3,4-trianolilo, y tetrazolilo.

Los términos "halógeno" o "halo" se refieren a cloro, bromo, flúor o yodo.

- 5 A menos que se indique lo contrario, se asume que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de la presente invención incluye referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario. El término "sal (s)", como se emplea aquí, denota sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Adicionalmente, cuando un compuesto de la presente invención contiene una unidad estructural básica, tal como, pero no limitada a piridina o imidazol, y una unidad estructural de ácido tal como, pero no limitado a un ácido carboxílico, se pueden formar iones bipolares ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal (s)" como se utiliza aquí. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque otras sales también son útiles, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que se pueden emplear durante la preparación. Las sales de los compuestos de la presente invención se pueden formar, por ejemplo, al hacer reaccionar un compuesto I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que se precipite la sal o en un medio acuoso seguido por liofilización.

Los compuestos de la presente invención que contienen una unidad estructural básica, tal como, pero no limitada a una amina o un anillo de piridina o imidazol, pueden formar sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales de adición de ácido de ejemplo incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, hidroxietanosulfonatos (por ejemplo, 2-hidroxietanosulfonatos), lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos (por ejemplo, 2-naftalenosulfonatos), nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, fenilpropionatos (por ejemplo, 3-fenilpropionatos), fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como aquellos formados con ácido sulfúrico), sulfonatos, tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosيلاتos, undecanoatos, y similares.

Los compuestos de la presente invención que contienen una unidad estructural de ácido, tal como pero no limitado a un ácido carboxílico, pueden formar sales con una variedad de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales básicas de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dicitlohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis (deshidroabietil) etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glicamidas, t-butil aminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bencilo y fenetilo bromuros), y otros.

También se contemplan aquí los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. El término "profármaco" como se emplea aquí denota un compuesto que, luego de administración a un sujeto, experimenta una conversión química por procesos metabólicos o químicos para dar un compuesto de la presente invención, o una sal y/o solvato del mismo. Los solvatos de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, hidratos.

Los compuestos de la presente invención, y sales o solvatos de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como un éter de amida o imino). Se contemplan aquí todas dichas formas tautoméricas como parte de la presente invención.

Se contemplan dentro del alcance de esta invención todos los estereoisómeros de los presentes compuestos (por ejemplo, aquellos que pueden existir debido a carbonos asimétricos sobre diversos sustituyentes), que incluyen formas enantioméricas y formas diastereoméricas. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros (por ejemplo, como un isómero óptico puro o sustancialmente puro que tiene una actividad especificada), o se pueden mezclar, por ejemplo, como racematos o con todos los demás, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por Recomendaciones de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) 1974. Las formas racémicas se pueden resolver por métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación mediante cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se pueden obtener a partir de los racematos mediante cualquier método adecuado, que incluye, sin limitación, métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

5 Los compuestos de la presente invención, posteriormente a su preparación, preferiblemente se aíslan y purifican para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o mayor de 90%, por ejemplo, igual a mayor de 95%, igual o mayor del 99% de los compuestos (compuestos "sustancialmente puros"), que luego se utiliza o formula como se describe aquí. Dichos compuestos "sustancialmente puros" de la presente invención también se contemplan aquí como parte de la presente invención.

Se contemplan todos los isómeros configuracionales de los compuestos de la presente invención, ya sea en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. La definición de los compuestos de la presente invención abarca tanto isómeros de alqueno cis (Z) y trans (E), así como isómeros cis y trans de hidrocarburo cíclicos o anillos heterocíclicos.

10 A lo largo de la especificación, se pueden elegir grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar unidades estructurales y compuestos estables.

15 Las definiciones de grupos funcionales y términos químicos específicos se describen con más detalle a continuación. Para propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de Elementos versión, CAS, Handbook of Chemistry and Physics, ed 75a., Cubierta interior, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe allí. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica, así como las unidades estructurales funcionales específicas y reactividad, se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999).

20 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir, en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención contempla todos dichos compuestos que incluyen isómeros cis y trans, enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, que caen dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos dichos isómeros, así como mezclas de los mismos, están destinados a ser incluidos en esta invención.

25 Se pueden utilizar las mezclas isoméricas que contienen cualquiera de una variedad de relaciones de isómeros de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, cuando se combinan sólo dos isómeros, las mezclas que contienen relaciones de isómeros 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1, o 100:0 se contemplan por la presente invención. Aquellos expertos comunes en la técnica apreciarán fácilmente que se contemplan relaciones análogas para mezclas de isómeros más complejas.

30 La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los compuestos descritos aquí, pero por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármaco y/o tejido de sustrato. Particularmente se prefieren los isótopos tritados, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento en la semivida in vivo o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. En general, se pueden preparar compuestos isotópicamente marcados al llevar a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos adelante, al sustituir un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

45 Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, se puede preparar mediante síntesis asimétrica, o mediante derivación con un auxiliar quiral, donde se separa la mezcla diastereomérica resultante y el grupo auxiliar se divide para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido por resolución de los diastereómeros formados de esta manera mediante cristalización fraccionada o medios de cromatografía bien conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros.

55 Se apreciará que los compuestos, como se describe aquí, se pueden sustituir con cualquier número de sustituyentes o unidades estructurales funcionales. En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, y los sustituyentes contenidos en las fórmulas de esta invención, se refieren a la sustitución de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. Cuando se puede sustituir más de una posición en cualquier estructura dada con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Como se utiliza aquí, se contempla que el término

"sustituido" incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes de compuestos orgánicos acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos. Para los propósitos de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualesquiera sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos descritos aquí que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Adicionalmente, no se pretende que esta invención se limite de ninguna forma por los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables útiles en el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades infecciosas o trastornos proliferativos. El término "estable", como se utiliza aquí, se refiere preferiblemente a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser detectado y preferiblemente durante un periodo de tiempo suficiente para ser útil para los propósitos detallados aquí.

Como se utiliza aquí, el término "respuesta inmunitaria adaptativa" se refiere a cualquier tipo de respuesta inmunitaria específica a antígeno. La respuesta inmunitaria adaptativa, que también se conoce en la técnica como específicas, implican linfocitos que también se caracterizan por memoria inmunológica, por lo que la respuesta a una segunda o posterior exposición al antígeno es más vigorosa que la respuesta a una primera exposición al antígeno. El término respuesta inmunitaria adaptativa abarca la inmunidad humoral (anticuerpos) y la inmunidad mediada por células (celular).

Como se utiliza aquí, "alergia" se refiere a hipersensibilidad adquirida a una sustancia (alérgeno). Las afecciones alérgicas incluyen eccema, rinitis alérgica o coriza, fiebre del heno, asma, urticaria (ronchas) y alergias a los alimentos, y otras afecciones atópicas.

Como se utiliza aquí, el término "sustancia antigénica" se refiere a cualquier sustancia que induce una respuesta inmunitaria adaptativa (específica). Un antígeno normalmente es cualquier sustancia que se puede unir específicamente por un receptor de antígeno de células T, anticuerpo, o receptor de antígeno de células B. Las sustancias antigénicas incluyen, sin limitación, péptidos, proteínas, carbohidratos, lípidos, fosfolípidos, ácidos nucleicos, autacoides y hormonas. Las sustancias antigénicas más específicamente incluyen antígenos que se clasifican como alérgenos, antígenos de cáncer, y antígenos microbianos.

Como se utiliza aquí, "asma" se refiere a un trastorno del sistema respiratorio caracterizado por inflamación, estrechamiento de las vías respiratorias y aumento de la reactividad de las vías respiratorias a agentes inhalados. El asma con frecuencia, aunque no exclusivamente se asocia con síntomas atópicos o alérgicos. Por ejemplo, se puede precipitar el asma puede por la exposición a un alérgeno, exposición al aire frío, infección respiratoria, y esfuerzo excesivo.

Como se utiliza aquí, los términos "enfermedad autoinmunitaria" y, equivalentemente, "trastorno autoinmunitario" y "autoinmunidad", se refieren a una lesión aguda o crónica mediada inmunológicamente a un tejido u órgano derivado del anfitrión. Los términos abarcan fenómenos autoinmunitarios celulares y mediados por anticuerpos, así como autoinmunidad específica a órganos y no específica a órganos. Las enfermedades autoinmunitarias incluyen diabetes mellitus dependiente de insulina, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, aterosclerosis, psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino. Las enfermedades autoinmunitarias también incluyen, sin limitación, espondilitis anquilosante, anemia hemolítica autoinmunitaria, Beget's syndrome, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, tiroiditis de Hashimoto, trombocitopenia idiopática, miastenia gravis, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, polimiositis/dermatomiositis, esclerosis biliar primaria, sarcoidosis, colangitis esclerosante, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica (escleroderma y síndrome de CREST), arteritis de Takayasu, arteritis temporal, y granulomatosis de Wegener. Las enfermedades autoinmunitarias también incluyen ciertas enfermedades asociadas a complejos inmunitarios.

Como se utiliza aquí, los términos "cáncer" y, equivalentemente, "tumor" se refieren a una afección en la que las células que se replican anormalmente del origen del anfitrión están presentes en una cantidad detectable en un sujeto. El cáncer puede ser un cáncer maligno o no maligno. Los cánceres o tumores incluyen, pero no se limitan a cáncer del tracto biliar; cáncer de cerebro; cáncer de mama; cáncer de cuello uterino; coriocarcinoma; cáncer de colon; cáncer endometrial; cáncer de esófago; cáncer gástrico(estómago); neoplasmas intraepiteliales; leucemias; linfomas; cáncer de hígado; cáncer de pulmón (por ejemplo, de células microcíticas y de células no pequeñas); melanoma; neuroblastomas; cáncer oral; cáncer de ovarios; cáncer de páncreas; cáncer de próstata; cáncer de recto; cáncer renal (riñón); sarcomas; cáncer de piel; cáncer de testículos; cáncer de tiroides; así como otros carcinomas y sarcomas. El cáncer puede ser primario o metastásico.

Como se utiliza aquí, el término "ADN CpG" se refiere a un ácido nucleico inmuoestimulador que contiene un dinucleótido de citosina- guanina (CG), cuyo residuo C es no metilado. Los efectos de los ácidos nucleicos con CpG sobre la modulación inmunitaria se han descrito ampliamente en las patentes Estadounidenses tales como Patentes Estadounidenses Nos. 6,194,388; 6,207,646; 6,239,116; y 6,218,371, y solicitudes de patentes internacionales publicadas, tales como WO98/37919, WO98/40100, WO98/52581, y WO99/56755. Todos los contenidos completos de

cada una de estas patentes y solicitudes de patente publicada se incorporan como referencia. El ácido nucleico inmunoestimulador completo puede ser no metilado o porciones pueden ser no metiladas pero por lo menos la C de 5'-CG-3' debe ser no metilada.

5 En una realización, el ADN CpG es un ODN CpG que tiene una secuencia de bases proporcionada por 5'-TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT-3'(ODN 2006; SEQ ID NO: 1). El ODN CpG se ha clasificado adicionalmente por la estructura y función en por lo menos las siguientes tres clases o tipos, todos los cuales están destinados a ser abarcados dentro del ADN CpG como se utiliza aquí: ODN CpG clase B tal como ODN 2006 incluye el ODN CpG inmunoestimulador descrito originalmente y células B característicamente activas y células NK, pero no inducen o sólo inducen débilmente la expresión de interferón tipo I (por ejemplo, IFN- α). Un ODN CpG clase A, descrito en la solicitud internacional PCT publicada WO 01/22990, incorpora un motivo CpG, incluye una estructura principal de fosfodiéster/fosforotioato quimérica, y células NK característicamente activas e induce células dendríticas plasmocitoides para expresar grandes cantidades de IFN- α , pero no activan o solo activan débilmente las células B. Un ejemplo de ODN CpG clase A es 5'-G*G*GGGACGATCGTCG*G*G*G*G*G-3' (ODN 2216, SEQ ID NO: 2), en donde "*" representa fosforotioato y "" representa fosfodiéster. El ODN CpG clase C incorpora una CpG, incluye una cadena principal de fosforotioato completamente, incluye una región palindrómica o casi palindrómica rica en GC, y son capaces de activar células B e inducir la expresión de IFN- α . El ODN CpG clase C se ha descrito, por ejemplo, en la solicitud de patente Estadounidense publicada 2003/0148976. Un ejemplo de un ODN CpG clase C es 5'-TCGTCGTTTTCGGCGCGCGCCG-3' (ODN 2395; SEQ ID NO: 3). Para una revisión de las diversas clases de CpG ODN, véase también Vollmer J et al. (2004) Eur J Immunol 34: 251-62.

20 Como se utiliza aquí, "citoquina" se refiere a cualquiera de una serie de proteínas solubles o glicoproteínas que actúan sobre las células inmunitarias a través de receptores específicos para afectar el estado de activación y la función de las células inmunitarias. Las citoquinas incluyen interferones, interleuquinas, factor de necrosis tumoral, factor beta de crecimiento de transformación, factores estimulantes de colonias (CSFs), quimioquinas, así como otros. Varias citoquinas afectan la inmunidad innata, inmunidad adquirida, o ambas. Las citoquinas incluyen específicamente, sin limitación, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, TNF- α , TGF- β , factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF). Las quimioquinas incluyen específicamente, sin limitación, IL-8, IP-10, I-TAC, RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , GRO- α , Gro, Gro- γ , MCP-1, MCP-2, y MCP-3.

30 Se pueden clasificar las células colaboradoras T CD4+ más maduras en subgrupos, asociados con citoquinas, reguladores cruzados o fenotipos: Th1, Th2, Th17, o Treg. Las células Th1 se asocian con IL-2, IL-3, IFN- γ , GM-CSF y niveles elevados de TNF- α . Las células Th2 se asocian con IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, GM-CSF y bajos niveles de TNF- α . El subgrupo Th1 promueve la inmunidad mediada por células y la inmunidad humoral que se caracteriza por el cambio de clase de inmunoglobulina a IgG2a en ratones. Las respuestas Th1 también se pueden asociar con hipersensibilidad de tipo retardado y enfermedad autoinmunitaria. El subgrupo Th2 principalmente induce inmunidad humoral e induce el cambio de clase de inmunoglobulina a IgE y IgG1 en ratones. Los isotipos de anticuerpos asociados con las respuestas Th1 generalmente tienen buenas capacidades de neutralización y de opsonización, mientras que aquellos asociados con las respuestas Th2 se asocian más con respuestas alérgicas.

40 Se ha mostrado que diversos factores influyen con compromiso en los perfiles Th1 o Th2. Los mejores reguladores caracterizados son citoquinas. IL-12 e IFN- γ son reguladores Th1 positivos y reguladores Th2 negativos. El IL-12 promueve la producción de IFN- γ , el IFN- γ proporciona retroalimentación positiva para IL-12. IL-4 e IL-10 parecen ser necesarios para el establecimiento del perfil de citoquinas Th2 y para regular por disminución la producción de citoquinas Th1; los efectos de IL-4 son en algunos casos dominantes sobre aquellos de IL-12. Se mostró que IL-13 inhibe la expresión de citoquinas inflamatorias, que incluyen IL-12 y TNF- α por monocitos inducidos por LPS, de una manera similar a IL-4.

45 Como se utiliza aquí, "cantidad efectiva" se refiere a cualquier cantidad que sea necesaria o suficiente para lograr o promover un resultado deseado. En algunos casos, una cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva. Una cantidad terapéuticamente efectiva es cualquier cantidad que sea necesaria o suficiente para promover o lograr una respuesta biológica deseada en un sujeto. La cantidad efectiva para cualquier aplicación particular puede variar dependiendo de dichos factores como la enfermedad o afección que se va a tratar, el agente particular que se administra, el tamaño del sujeto, o la gravedad de la enfermedad o afección. Un experto común en la técnica puede determinar empíricamente la cantidad efectiva de un agente particular sin necesidad de experimentación indebida.

50 Como se utiliza aquí, "rechazo del injerto" se refiere a lesión hiperaguda, aguda o crónica mediada inmunológicamente para un tejido u órgano derivado de una fuente diferente al anfitrión. De esta manera, el término abarca tanto el rechazo celular como el rechazo mediado por anticuerpo, así como el rechazo de aloinjertos y xenoinjertos.

55 Como se utiliza aquí, el término "célula inmunitaria" se refiere a una célula que pertenece al sistema inmunitario. Las células inmunitarias incluyen linfocitos T (células T), linfocitos B (células B), células asesinas naturales (NK), granulocitos, neutrófilos, macrófagos, monocitos, células dendríticas, y formas especializadas de cualquiera de los anteriores, por ejemplo, células dendríticas plasmocitoides, células de plasma, NKT, colaboradoras T y linfocitos T

citotóxicos (CTL).

Como se utiliza aquí, el término "complejo inmunitario" se refiere a cualquier conjugado que incluye un anticuerpo y un antígeno unido específicamente por el anticuerpo. En una realización, el antígeno es un autoantígeno.

5 Como se utiliza aquí, el término "complejo inmunitario que comprende un ácido nucleico" se refiere a cualquier conjugado que incluye un anticuerpo y un antígeno que contiene ácido nucleico unido específicamente por el anticuerpo. El antígeno que contiene ácido nucleico puede incluir cromatina, ribosomas, pequeñas proteínas nucleares, histonas, nucleosomas, ADN, ARN, o cualquier combinación de los mismos. El anticuerpo puede, pero no necesita necesariamente unirse específicamente a un componente de ácido nucleico del antígeno que contiene ácido nucleico. En algunas realizaciones, el término "complejo inmunitario que comprende un ácido nucleico" se refiere también a complejos no anticuerpos, tales como HMGB1, LL-37, y otras proteínas de unión a ácido nucleico tales como histonas, factores de transcripción y enzimas que forman con ácidos nucleicos.

10 Como se utiliza aquí, el término "enfermedad asociada a complejo inmunitario" se refiere a cualquier enfermedad caracterizada por la producción y/o depósito de tejido de complejos inmunitarios, que incluyen, pero no se limitan a lupus eritematoso sistémico (SLE) y enfermedades de tejido conjuntivo relacionadas, artritis reumatoide, enfermedad de complejo inmunitario relacionada con hepatitis C y hepatitis B (por ejemplo, crioglobulinemia), síndrome de Beget, glomerulonefritis autoinmunitarias, y vasculopatía asociada con la presencia de complejos inmunitarios de LDL/ anti-LDL.

15 Como se utiliza aquí, "inmunodeficiencia" se refiere a una enfermedad o trastorno en el que el sistema inmunitario del sujeto no está funcionando en capacidad normal o en el que sería útil reforzar la respuesta inmunitaria del sujeto, por ejemplo, para eliminar un tumor o cáncer (por ejemplo, tumores del cerebro, pulmón (por ejemplo, de células microcíticas y de células no pequeñas), ovario, mama, próstata, colon, así como otros carcinomas y sarcomas) o una infección en un sujeto. La inmunodeficiencia se puede adquirir o puede ser congénita.

20 Como se utiliza aquí, "respuesta asociada a ácido nucleico inmunoestimulador en un sujeto" se refiere a una respuesta medible en un sujeto asociado con la administración al sujeto de un ácido nucleico inmunoestimulador. Dichas respuestas incluyen, sin limitación, elaboración de citoquinas, quimioquinas, factores de crecimiento, o inmunoglobulina; expresión de marcadores de activación de superficie celular inmunitaria; sesgo Th1/Th2; y actividad de enfermedad clínica.

25 Como se utiliza aquí, los términos "infección" y, equivalentemente, "enfermedad infecciosa" se refieren a una afección en la que está presente un organismo o agente infeccioso en una cantidad detectable en la sangre o en un tejido normalmente estéril o un compartimento normalmente estéril de un sujeto. Los organismos y agentes infecciosos incluyen virus, bacterias, hongos y parásitos. Los términos abarcan tanto infecciones agudas como crónicas, así como sepsis.

30 Como se utiliza aquí, el término "respuesta inmunitaria innata" se refiere a cualquier tipo de respuesta inmunitaria a ciertos patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs) o patrones moleculares asociados con peligro (DAMPs). La inmunidad innata, que también se conoce en la técnica como inmunidad natural o nativa, implica principalmente neutrófilos, granulocitos, fagocitos mononucleares, células dendríticas, células NKT y células NK. Las respuestas inmunitarias innatas pueden incluir, sin limitación, producción de interferón tipo I (por ejemplo, IFN- α), activación de neutrófilos, activación de macrófagos, fagocitosis, opsonización, activación del complemento, y cualquier combinación de los mismos.

35 Como se utiliza aquí, el término "auto-DNA" se refiere a cualquier ADN derivado del genoma de un sujeto anfitrión. En una realización, el auto-ADN incluye ADN complementario (cADN) derivado de un sujeto anfitrión. El auto-ADN incluye ADN intacto y degradado.

40 Como se utiliza aquí, el término "auto-ARN" se refiere a cualquier ARN derivado del genoma de un sujeto anfitrión. En una realización de auto-ARN es un ARN mensajero (mARN) derivado de un sujeto anfitrión. En otra realización el auto-ARN es un ARN regulador tal como ARN micros. En una realización el auto-ARN incluye ARN ribosomal (rARN) derivada de un sujeto anfitrión. El auto-ARN incluye ARN intacto y degradado.

45 Como se utiliza aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal vertebrado. En una realización, el sujeto es un mamífero. En una realización, el sujeto es un humano. En otras realizaciones, el sujeto es un animal no humano vertebrado, que incluye, sin limitación, primates no humanos, animales de laboratorio, animales de granja, animales domésticos y animales no domesticados.

50 Como se utiliza aquí, "sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar inmunostimulación mediada por TLR" se refiere a un sujeto expuesto a, o en riesgo de exposición a un PAMP, DAMP u otro ligando TLR.

5 Como se utiliza aquí, los términos "receptor tipo Toll " y, lo que es equivalente, "TLR" se refiere a cualquier miembro de una familia de por lo menos trece proteínas de receptor de reconocimiento de patrón altamente conservadas (TLR1-TLR13) que reconocen PAMPs, DAMPs y actúan como elementos de señalización clave en la inmunidad innata. Los polipéptidos de TLR comparten una estructura característica que incluye un dominio extracelular (extracitoplásmico) que tiene repeticiones ricas en leucina, un dominio transmembrana, y un dominio intracelular (citoplásmico) que está implicado en la señalización de TLR. Los TLR incluyen, pero no se limitan a TLR humanos.

10 Las secuencias de ácidos nucleicos y aminoácidos para los diez TLR humanos conocidos en la actualidad están disponibles en bases de datos públicas tales como GenBank. Del mismo modo, las secuencias de ácidos nucleicos y de aminoácidos para diversos TLR de numerosas especies no humanas también están disponibles en bases de datos públicas que incluyen GenBank. Por ejemplo, las secuencias de ácidos nucleicos y de aminoácidos para TLR9 humano (hTLR9) se pueden encontrar como números de acceso GenBank AF245704 (nucleótidos que abarcan la región de codificación 145-3243) y AAF78037, respectivamente. Las secuencias de ácidos nucleicos y de aminoácidos para TLR9 de murino (mTLR9) se pueden encontrar como números de acceso GenBank AF348140 (nucleótidos que abarcan la región de codificación 40-3138) y AAK29625, respectivamente. La proteína de TLR9 humana deducida contiene 1,032 aminoácidos y comparte una identidad de aminoácidos completa del 75.5% con el TLR9 de ratón. Al igual que otras proteínas de TLR, el TLR9 humano contiene repeticiones extracelulares ricas en leucina (LRRs) y un dominio Toll/interleuquina-1R (TIR) citoplasmático. También tiene un péptido de señal (residuos 1-25) y un dominio de transmembrana (residuos 819-836).

20 Las secuencias de ácidos nucleicos y aminoácidos para TLR8 humana (hTLR8) se puede encontrar como números de acceso GenBank AF245703 (nucleótidos que abarcan la región de codificación 49-3174) y AAF78036, respectivamente. Las secuencias de ácidos nucleicos y de aminoácidos para TLR8 de murino (mTLR8) se pueden encontrar como números de acceso GenBank AY035890 (región de codificación que abarca los nucleótidos 59-3157) y AAK62677, respectivamente.

25 Las secuencias de ácidos nucleicos y de aminoácidos para TLR7 humano (hTLR7) se puede encontrar como números de acceso GenBank AF240467 (nucleótidos que abarcan la región de codificación 135-3285) y AAF60188, respectivamente. Las secuencias de ácidos nucleicos y de aminoácidos para TLR7 de murino (mTLR7) se pueden encontrar como números de acceso GenBank AY035889 (región de codificación que abarca los nucleótidos 49-3201) y AAK62676, respectivamente.

30 Las secuencias de ácidos nucleicos y de aminoácidos para TLR3 humano (hTLR3) se puede encontrar como números de acceso GenBank NM003265 (nucleótidos que abarcan la región de codificación 102-2816) y NP003256, respectivamente. Las secuencias de ácidos nucleicos y de aminoácidos para TLR3 de murino (hTLR3) se pueden encontrar como números de acceso GenBank AF355152 (región de codificación que abarca los nucleótidos 44-2761) y AAK26117, respectivamente.

35 Mientras que hTLR1 se expresa de forma ubicua, hTLR2, hTLR4 y hTLR5 están presentes en monocitos, fagocitos polimorfonucleares y células dendríticas. Muzio M et al. (2000) J Leukoc Biol 67: 450-6. Las publicaciones recientes reportaron que el hTLR1, hTLR6, hTLR7, hTLR9 y hTLR10 están presentes en las células B humanas. El TLR7 y hTLR9 humano están presentes en células dendríticas plasmacitoides (pDC), mientras que las células dendríticas mieloides expresan hTLR7 y hTLR8 pero no hTLR9. Sin embargo, parece que no se expresa el TLR8 humano en pDC.

40 Como miembros de la familia del receptor de interleuquina-1 proinflamatoria (IL-1R), los TLR comparten homologías en sus dominios citoplasmáticos denominados dominios de homología Toll/IL-1R (TIR). Véase solicitudes publicadas PCT PCT/LTS98/08979 y PCT/LTS01/16766. Los mecanismos de señalización intracelular mediados por TLR parecen generalmente similares, se considera que el MyD88 y el factor 6 asociado con receptor del factor de necrosis tumoral (TRAF6) desempeñan funciones críticas. Wesche H et al. (1997) Immunity 7: 837-47; Medzhitov R et al. (1998) Mol Cell 2: 253-8; Adachi O et al. (1998) Immunity 9: 143-50; Kawai T et al. (1999) Immunity 11: 115-22; Cao Z et al. (1996) Nature 383: 443-6; Lomaga MA et al. (1999) Genes Dev 13: 1015-24. Se conoce que la transducción de señales entre MyD88 y TRAF6 involucra miembros de la familia de quinasa asociada con el receptor IL-1 de serina- treonina quinasa (IRAK), que incluyen por lo menos IRAK-1 e IRAK-2. Muzio M et al. (1997) Science 278: 1612-5.

45 En resumen, se considera que el MyD88 actúa como una molécula adaptadora entre el dominio TIR de un TLR o IL-1R e IRAK (que incluye por lo menos uno cualquiera de IRAK-1, IRAK-2, IRAK-4, y IRAK- M). El MyD88 incluye un dominio de homología Toll de terminal C y un dominio de muerte de terminal N. El dominio de homología Toll de MyD88 se une al dominio TIR de TLR o IL-1R, y el dominio de muerte de MyD88 se une al dominio de muerte de serina quinasa IRAK, el IRAK interacciona con TRAF6, que actúa como una entrada en por lo menos dos rutas, una que conduce a la activación del factor de transcripción NF-KB y otra que conduce a la activación de Jun y Fos, miembros de la familia del factor de transcripción de proteína-1 activadora (AP-1). La activación de NF-KB implica la activación de TAK-1, un miembro de la familia quinasas MAP 3 (MAPK), y quinasas IKB. Las quinasas I κ B fosforilan las IKB, que conducen a su degradación y la translocación de NF-KB en el núcleo. Se considera que la activación de Jun y Fos implica quinasas de quinasa MAP (MAPKKs) y quinasas ERK MAP, p38, JNK y/SAPK. El NF-KB y AP-1 están implicados en el control de transcripción de un número de genes de respuesta inmunitaria claves, que incluyen genes de diversas citoquinas y

moléculas coestimuladoras. Véase Aderem A et al. (2000), *Nature* 406: 782-7; Hacker H et al. (1999) *EMBO J* 18: 6973-82.

Como se utiliza aquí, los términos "ligando TLR" y, equivalentemente, "ligando para un TLR" y "agonistas de señalización de TLR", se refieren a una molécula, distinta de una molécula pequeña de acuerdo con la Fórmula I descrita aquí que interactúa, directamente o indirectamente, con un TLR a través de un dominio de TLR diferente de un dominio TIR e induce señalización mediada por TLR. En una realización, un ligando de TLR es un ligando natural, es decir un ligando de TLR que se encuentra en la naturaleza. En una realización un ligando de TLR se refiere a una molécula diferente de un ligando natural de un TLR, por ejemplo, una molécula preparada por actividad humana. En una realización, el TLR es TLR9 y el agonista de señal de TLR es un ácido nucleico CpG.

Se han descrito los ligandos para muchos, pero no para todos los TLR. Por ejemplo, se ha reportado las señales de TLR2 en respuesta a peptidoglicano y lipopéptidos. Yoshimura A et al. (1999) *J Immunol* 163: 1-5 ; Brightbill HD et al. (1999) *Science* 285: 732-6; Aliprantis AO et al. (1999) *Science* 285: 736-9; Takeuchi O et al. (1999) *Immunity* 11: 443-51; Underhill DM et al. (1999) *Nature* 401: 811-5. Se ha reportado que el TLR4 se señala en respuesta a lipopolisacárido (LPS). Véase Hoshino K et al. (1999) *Immunol* 162: 3749-52; Poltorak A et al. (1998) *Science* 282: 2085-8; Medzhitov R et al. (1997) *Nature* 388: 394-7. Se ha reportado que la flagelina bacteriana es un ligando natural para TLR5. Véase Hayashi F et al. (2001), *Nature* 410: 1099 1103. Se ha reportado que el TLR6, junto con TLR2, se señala en respuesta a proteoglicano. Véase Ozinsky A et al. (2000) *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 13766-71; Takeuchi O et al. (2001) *Int Immunol* 13: 933-40.

Recientemente se reportó que el TLR9 es un receptor para el ADN CpG. Hemmi H et al. (2000) *Nature* 408: 740-5; Bauer S et al. (2001) *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 9237-42. El ADN CpG, que incluye el ADN bacteriano y el ADN sintético con dinucleótidos CG en los que la citosina no está metilada, se describe con mayor detalle en otra parte aquí. Marshak-Rothstein y colegas también reportaron recientemente que su hallazgo de que la señalización de TLR9 puede ocurrir en ciertas enfermedades autoinmunitarias en respuesta a los complejos inmunitarios que contienen IgG y cromatina. Leadbetter EA et al. (2002), *Nature* 416: 595-8. Por lo tanto, en un sentido más amplio, parece que TLR9 puede ser una señal en respuesta a auto o no auto-ácido nucleico, ya sea ADN o ARN, cuando el ácido nucleico se presenta en un contexto adecuado, por ejemplo, como parte de un complejo inmunitario.

Recientemente se reportó que ciertos compuestos de imidazoquinolina que tienen actividad antiviral son ligandos de TLR7 y TLR8. Hemmi H et al. (2002) *Nat Immunol* 3: 196-200; Jurk M et al. (2002) *Nat Immunol* 3: 499. Las imidazoquinolinas son activadores sintéticos potentes de las células inmunitarias con propiedades antivirales y antitumorales. El uso de macrófagos de tipo silvestre y de ratones deficientes en MyD88, Hemmi et al. Recientemente informaron que dos imidazoquinolinas, imiquimod y resiquimod (R848), induce el factor de necrosis tumoral (TNF) e interleuquina-12 (IL-12) y activa NF-KB solo en células de tipo silvestre, de conformidad con la activación a través de un TLR. Hemmi H et al. (2002) *Nat Immunol* 3: 196-200. Los macrófagos de los ratones deficientes en TLR7 pero no otros TLRs produjeron citoquinas no detectables en respuesta a estas imidazoquinolinas. Además, las imidazoquinolinas inducen la proliferación dependiente de dosis de las células B esplénicas y la activación de cascadas de señalización intracelular en las células de tipo silvestre, pero no en ratones TLR7 -/-. El análisis de luciferasa estableció que la expresión de TLR7 humano, pero no TLR2 ni TLR4, en células de riñón embrionarias humanas resulta en la activación de NF-KB en respuesta a resiquimod. De esta manera, los hallazgos de Hemmi et al., sugieren que estos compuestos de imidazoquinolina son ligandos no naturales de TLR7 que pueden inducir la señalización a través de TLR7. Recientemente se reportó que el R848 es también un ligando para el TLR8 humano. Véase Jurk M et al. (2002) *Nat Immunol* 3:499. *Nat Immunol* 3:499. También se ha reportado que el ssARN es el ligando natural y que la estimulación aberrante de TLR7 y o TLR8 por los complejos: ARN: está implicada en la autoinmunidad.

Se informó recientemente que los ligandos de TLR3 incluyen poli (I:C) y el ARN de doble cadena (dsARN). Para propósitos de esta invención, poli (I:C) y el ARN de doble cadena (dsARN) se clasifican como moléculas de oligonucleótidos. Mediante la estimulación de células de riñón que expresan uno de un rango de TLRs con poli (I: C), Alexopoulou et al. reportaron que sólo las células que expresan TLR3 responden al activar NF-aB. Véase Alexopoulou L et al. (2001), *Nature* 413: 732-8.

Alexopoulou et al. también reportaron que las células de tipo silvestre estimuladas con poli (I: C) activan NF-KB y producen citoquinas inflamatorias IL-6, IL-12 y TNF-a, mientras que las respuestas correspondientes de células TLR3 -/- fueron significativamente afectadas. Por el contrario, las células TLR3 -/- respondieron de manera equivalente a las células de tipo silvestre en respuesta a dinucleótidos de lipopolisacárido, peptidoglicano, y CpG. El análisis de células MyD88 -/- indica que esta proteína adaptadora está involucrada en la producción inducida por dsARN de citoquinas y respuestas proliferativas, aunque no se ve afectada la activación de quinasas NF-KB y MAP, lo que indica vías distintas para estas respuestas celulares. Alexopoulou et al. proponen que TLR3 puede tener una función en la defensa del anfitrión frente a virus.

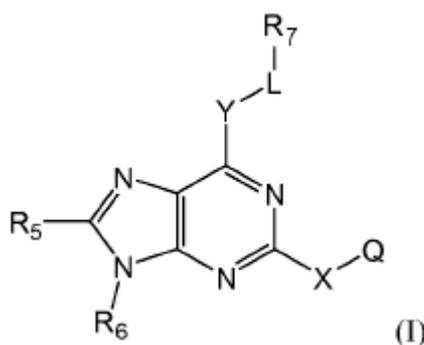
Como se utiliza aquí, una "célula que expresa un TLR" se refiere a cualquier célula que expresa, ya sea natural o artificialmente, un TLR funcional. Un TLR funcional es una proteína de TLR de longitud completa o un fragmento de la misma capaz de inducir una señal en respuesta a la interacción con su ligando.

En general, el TLR funcional incluirá por lo menos un fragmento de unión a ligando de TLR del dominio extracelular del TLR de longitud completa y por lo menos un fragmento de un dominio TIR capaz de interactuar con otro polipéptido que contiene dominio de homología Toll, por ejemplo, MyD88. En diversas realizaciones el TLR funcional es un TLR de longitud completa seleccionado de TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9 y TLR10.

5 Compuestos

En un aspecto, se describen compuestos de purina novedosos. Los solicitantes han descubierto, sorprendentemente los compuestos de purina como moduladores del sistema inmunitario. Es inesperado que los compuestos de purina como se describen aquí sean útiles en métodos para inhibir una respuesta inmunitaria, tanto in vitro como in vivo, que incluyen métodos para el tratamiento de enfermedades asociadas con el complejo inmunitario y trastornos autoinmunitarios. En otro aspecto, la invención proporciona composiciones de purina novedosas. Como se describe más adelante, se ha descubierto que estas composiciones y otras composiciones de purina son útiles en métodos para inhibir una respuesta inmunitaria, tanto in vitro como in vivo, que incluyen los métodos para tratar enfermedades asociadas con el complejo inmunitario y trastornos autoinmunitarios. También se considera que las composiciones de purina novedosas como se describe aquí se pueden utilizar para la prevención y tratamiento de la malaria, así como para el tratamiento de otras enfermedades.

En un aspecto, se describe un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

X está ausente o es un alquilo, alquilamino, cicloalquilo, arilo, o heterociclo;

20 Q es H, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{NR}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4;

25 R_7 es H, alquilo, heteroarilo o NR_3R_4 , en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, arilo o alquilarilo, o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo;

Y es oxígeno, azufre, o NR_{11} , donde R_{11} es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, o arilo;

R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

30 L es alquilo o alquenoilo que contiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono;

R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, arilo, heterociclo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, NR_bR_c , $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, o $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$;

35 R_6 es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{O}$ alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), arilo, aralquilo, bencilo, heterociclo, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, cicloalquenoilo, alquinoilo,

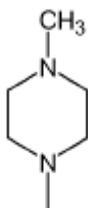
heterociclo, o arilo; y

cada ocurrencia de R_b , y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo;

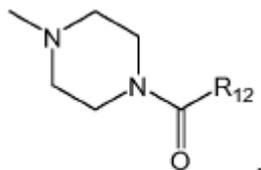
siempre que cuando R_5 y R_6 sean H o alquilo C_1 - C_3 , entonces Q no es H.

5 En ciertas realizaciones, X está ausente. En otras realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste de alquilo, alquilamino, cicloalquilo, arilo, y heterociclo. En algunas realizaciones, X es $-(CH_2)_m-$, en donde m es 2-4. En otras realizaciones, X es arilo. Ejemplos no limitantes de arilo incluyen fenilo opcionalmente sustituido y naftilo. En aún otras realizaciones, X es un heterociclo. En algunas realizaciones, X es un heterociclo saturado. Ejemplos no limitantes de heterociclo saturado incluye piperizina. En otras realizaciones, X es un heterociclo insaturado. Ejemplos no limitantes de heterociclo no saturado incluye piridina, pirazina, pirimidina, y piridazina.

15 En ciertas realizaciones, Q es H, $(CH_2)_qNR_1R_2$, $NR_1(CH_2)_pNR_bR_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4. R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo (C_1 - C_4), fenilo, bencilo, $C(=O)R_{12}$, $(CH_2)_pOR_a$, y $(CH_2)_pNR_bR_c$, en el que p es 2-4. En algunas realizaciones, Q es H, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 . En otras realizaciones, Q es $-(CH_2)_qNR_1R_2$. En algunas realizaciones específicas, Q es $-(CH_2)_2NR_1R_2$. En algunas realizaciones específicas, Q es

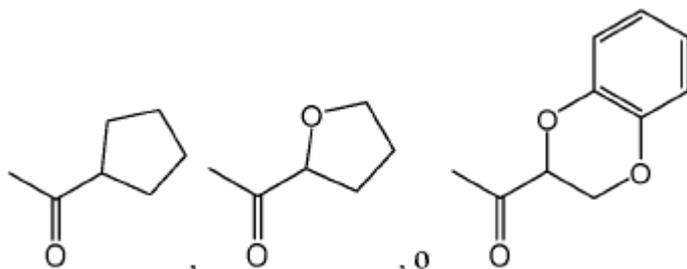


En otras realizaciones, Q es



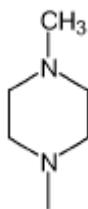
20

en donde R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo. En algunas realizaciones, $C(=O)R_{12}$ es

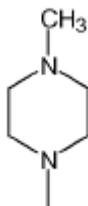


25 En aún otras realizaciones, Q es $NH(CH_2)_pNR_bR_c$. En algunas realizaciones específicas, Q es $NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $NH(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$, o $NH(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$. En aún otras realizaciones, Q es alquilo. Ejemplos no limitantes de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, sec-butilo, y tert-butilo.

En algunas realizaciones, X es un grupo fenilo. En estas realizaciones, Q se adhiere a grupo fenilo en la posición orto, meta, o para relativa al núcleo de purina. En algunas realizaciones específicas, Q es



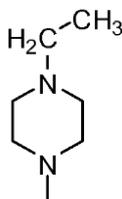
En algunas realizaciones específicas, Q es



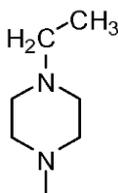
5 se adhiere al grupo fenilo en la posición para relativa al núcleo de purina. En algunas realizaciones específicas, R₇ es NR₃R₄ y R₃ y R₄ se combinan con el átomo de nitrógeno como un grupo morfolino. En otras realizaciones específicas, R₇ es NR₃R₄ y R₃ y R₄ son cada uno grupo alquilo tal como metilo. En algunas realizaciones específicas, cada uno de R₅ y R₆ es un hidrógeno.

En algunas realizaciones específicas, R₅ es halógeno tal como F, Cl, o Br.

10 En algunas realizaciones, X es un grupo fenilo. En estas realizaciones, Q se adhiere a grupo fenilo en la posición orto, meta o para relativa al núcleo de purina. En algunas realizaciones específicas, Q es

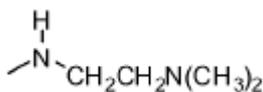


En algunas realizaciones específicas, Q es



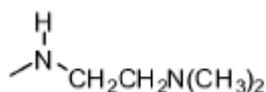
15 Se adhiere al grupo fenilo en la posición para con relación al núcleo de purina. En algunas realizaciones específicas, R₇ es NR₃R₄ y R₃ y R₄ se combinan con el átomo de nitrógeno como un grupo morfolino. En otras realizaciones específicas, R₇ es R₃R₄ y R₃ y R₄ son cada uno un grupo alquilo tal como metilo. En algunas realizaciones específicas, cada uno de R₅ y R₆ es un hidrógeno.

En algunas realizaciones, X es un grupo fenilo. En estas realizaciones, Q está unido al grupo fenilo en la posición orto, meta, o para con relación al núcleo de purina. En algunas realizaciones específicas, Q es



20

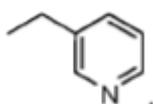
En algunas realizaciones específicas, Q es



5 se adhiere al grupo fenilo en la posición orto relativa al núcleo de purina. En algunas realizaciones específicas, R_7 es NR_3R_4 y R_3 y R_4 se combinan con el átomo de nitrógeno como un grupo morfolino. En otras realizaciones específicas, R_7 es NR_3R_4 y R_3 y R_4 son cada uno grupo alquilo tal como metilo. En algunas realizaciones específicas, cada uno de R_5 y R_6 es un hidrógeno. En algunas realizaciones específicas, R_5 es halógeno tal como F, Cl, o Br.

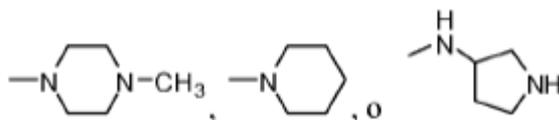
En algunas realizaciones, Y es oxígeno. En otras realizaciones, Y es azufre. En aún otras realizaciones, Y es NR_{11} , donde R_{11} es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo. En algunas realizaciones, L es alquilo o alqueno que contiene desde 2 hasta 4 átomos de carbono.

10 En otras realizaciones, X es un grupo fenilo y Q es hidrógeno. En algunas realizaciones específicas, Y es NH. En algunas realizaciones específicas, L es $-(CH_2)_2-$. En algunas realizaciones específicas, R_7 es NR_3R_4 . En aún algunas realizaciones específicas, R_3 y R_4 se combinan como un grupo morfolino. En algunas realizaciones específicas, R_6 es bencilo o

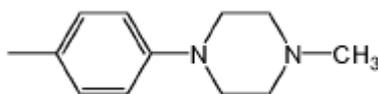


En algunas realizaciones específicas, R_5 es hidrógeno. En otras realizaciones específicas, R_5 es halógeno.

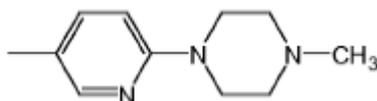
15 En ciertas realizaciones, R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a , SR_a , $S(=O)R_a$, $S(=O)_2R_a$, NR_bR_c , $S(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_a$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_a$, o $NR_bC(=O)R_a$. En ciertas realizaciones específicas, R_5 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), SR_a , $S(=O)R_a$, $S(=O)_2R_a$, $S(=O)_2NR_bR_c$, en el que R_a , R_b y R_c son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4). En algunas realizaciones, R_5 es un halógeno tal como F, Cl, Br, o I. En otras realizaciones, R_5 es OH o SH. En aún otras realizaciones, R_5 es S-alquilo o SO_2 -alquilo. En aún otras realizaciones, R_5 es alquilo. En aún otras realizaciones, R_5 es



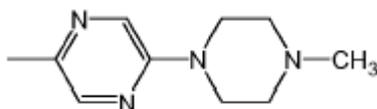
En algunas realizaciones específicas, -X-Q es



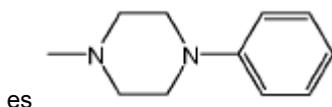
25 En otras realizaciones específicas, -X-Q es



En aún otras realizaciones específicas, -X-Q es

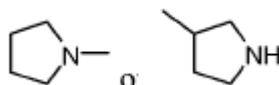


En aún otras realizaciones específicas, -X-Q

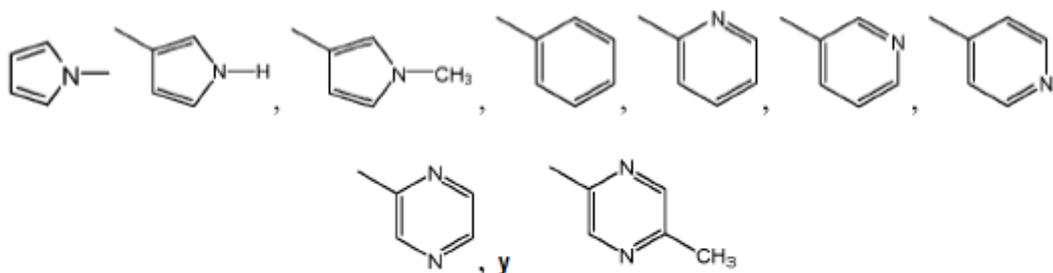


En estas realizaciones, Y es NH, S, o O y L es $-(CH_2)_m-$ en donde m es 2-6. Otros grupos sustituyentes son como se describe aquí.

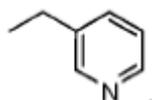
- 5 En algunas realizaciones, R_7 es H, alquilo, heteroarilo o NR_3R_4 , en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo (C_1-C_4) y R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, arilo o alquilarilo, o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo. En algunas realizaciones específicas, R_7 es NR_3R_4 . En algunas realizaciones específicas, R_3 y R_4 son grupos alquilo. En algunas realizaciones específicas, R_7 es $N(CH_3)_2$. En otras realizaciones específicas, R_7 es grupo morfolino. En aún otras realizaciones específicas, R_7 es



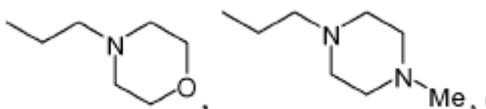
- 10 En otras realizaciones específicas, R_7 es alquilo. En aún otras realizaciones específicas, R_7 es arilo o heteroarilo. Ejemplos no limitantes de grupo arilo y heteroarilo para R_7 incluyen



- 15 En algunas realizaciones, R_6 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, $(CH_2)_rC(=O)O$ alquilo (C_1-C_4) arilo, aralquilo, bencilo, heterociclo, $(CH_2)_pNR_bR_c$, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4. En algunas realizaciones específicas, R_6 es bencilo o

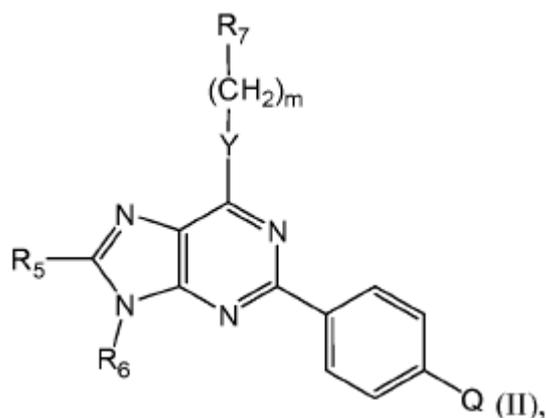


En otras realizaciones, R_6 es hidrógeno,



o alquilo.

- 20 En otras realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (II):



en donde

Q es H, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{NR}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4;

R_7 es H, alquilo, heteroarilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

m es 2-6;

10 Y es oxígeno, azufre, o NR_{11} , donde R_1 es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, NR_bR_c , $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, o $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$;

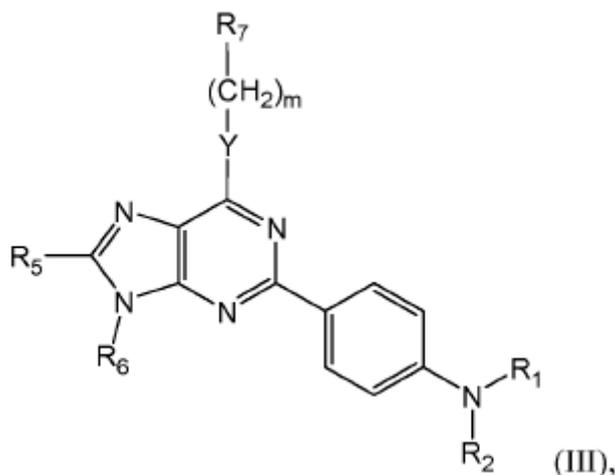
15 R_6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{O}$ alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), arilo, aralquilo, heterociclo, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; y

20 cada ocurrencia de R_b , y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo;

siempre que cuando R_5 y R_6 sean H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, entonces Q no es H.

En aún otras realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (III):



en donde

5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, C(=O)R₁₂, (CH₂)_pOR_a, y (CH₂)_pNR_bR_c, en el que p es 2-4;

R_7 es H, alquilo, heteroarilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo (C₁-C₄);

m es 2-6;

Y es oxígeno, azufre, o NR₁₁, donde R₁₁ es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

10 R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

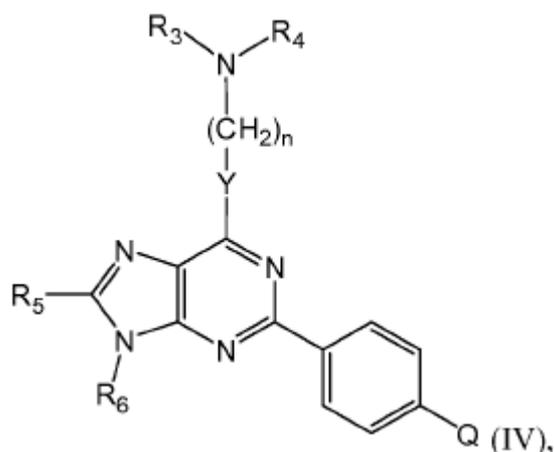
R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a, SR_a, S(=O)R_a, S(=O)₂R_a, NR_bR_c, S(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_a, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_a, o NR_bC(=O)R_a;

15 R_6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, (CH₂)_rC(=O)Oalquilo (C₁-C₄), arilo, aralquilo, heterociclo, (CH₂)_pNR_bR_c, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; y

cada ocurrencia de R_b, y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo.

20 En aún otras realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (IV):



en donde

Q es H, $(CH_2)_qNR_1R_2$, $NR_1(CH_2)_pNR_bR_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo (C_1 - C_4), fenilo, bencilo, $C(=O)R_{12}$, $(CH_2)_pOR_a$, y $(CH_2)_pNR_bR_c$, en el que p es 2-4;

n es 2-6;

10 R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo o alquilarilo, o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo;

R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a , SR_a , $S(=O)R_a$, $S(=O)_2R_a$, NR_bR_c , $S(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_a$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_a$, o $NR_bC(=O)R_a$;

15 R_6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, $(CH_2)_rC(=O)O$ alquilo (C_1 - C_4), arilo, aralquilo, heterociclo, $(CH_2)_pNR_bR_c$, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

Y es oxígeno, azufre, o NR_{11} , donde R_{11} es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

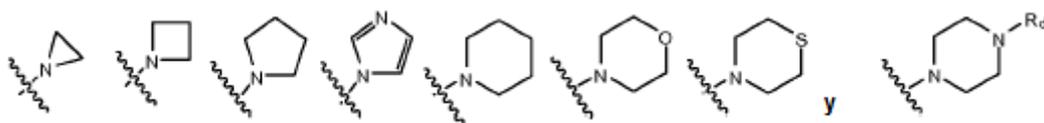
cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; y

20 cada ocurrencia de R_b , y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo;

siempre que cuando R_5 y R_6 sean H o alquilo C_1 - C_3 , entonces Q no es H.

25 En algunas realizaciones, Q es H, OR_1 , o SR_1 . En algunas realizaciones, R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo (C_1 - C_4), fenilo, bencilo, $C(=O)R_{12}$, $(CH_2)_pOR_a$, y $(CH_2)_pNR_bR_c$, en el que p es 2-4.

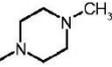
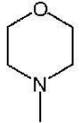
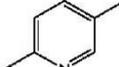
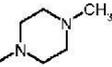
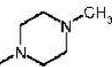
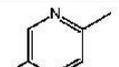
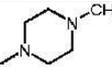
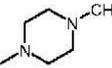
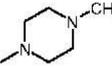
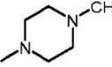
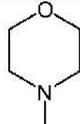
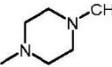
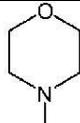
En algunas realizaciones, NR_1R_2 , NR_3P_4 , y NR_bR_c son cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de

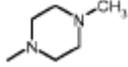
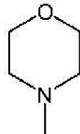
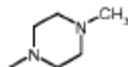
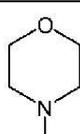
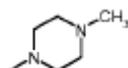
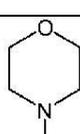
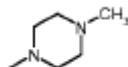
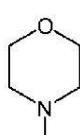
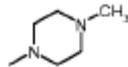
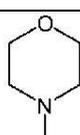
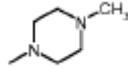
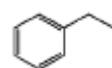
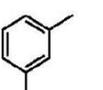
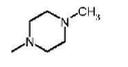
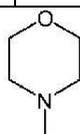
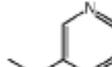
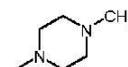
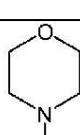


5 en el que R_d es H, Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, CH_2CMe_3 , Ph, CH_2Ph , $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en donde R_{12} es alquilo, fenilo, o heterociclo; R_a , R_b y R_c son cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), o R_b y R_c , junto con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado que contiene desde tres hasta siete átomos en el anillo, cuyo anillo puede contener opcionalmente otro heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente se puede sustituir por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, fenilo y bencilo; y p es 2-4.

10 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1 a 55 como se describe en las Tablas 1 y 2. Los compuestos enumerados en las Tablas 1 y 2 son compuestos de purina representativos y no limitantes de la invención.

Tabla 1. Composiciones de purina seleccionadas, en las que $\text{R}_7 = \text{NR}_3\text{R}_4$

Ejemplo No.	X	Q	Y	L	R_3	R_4	R_5	R_6
1			NH	$-(\text{CH}_2)_2-$	 $\text{NR}_3\text{R}_4 =$		H	H
2			NH	$-(\text{CH}_2)_2-$	CH_3	CH_3	H	H
3			NH	$-(\text{CH}_2)_2-$	CH_3	CH_3	H	CH_3
4			NH	$-(\text{CH}_2)_2-$	CH_3	CH_3	CH_3	H
5	$-(\text{CH}_2)_3-$		S	$-(\text{CH}_2)_2-$	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
6			NH	$-(\text{CH}_2)_2-$	CH_3	CH_3		CH_3
7			O	$-(\text{CH}_2)_2-$	 $\text{NR}_3\text{R}_4 =$		OH	H
8			NH	$-(\text{CH}_2)_2-$	 $\text{NR}_3\text{R}_4 =$		SH	H

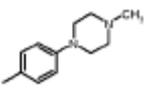
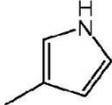
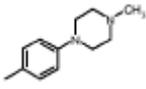
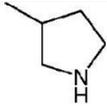
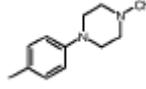
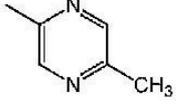
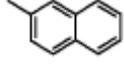
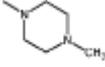
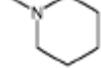
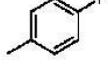
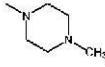
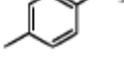
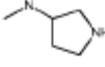
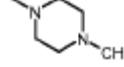
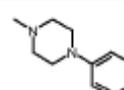
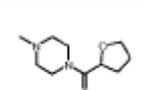
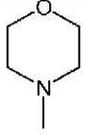
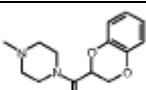
Ejemplo No.	X	Q	Y	L	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
9			NH	-(CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ = 		Br	H
10			NH	-(CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ = 		Cl	H
11	-(CH ₂) ₄ -		NH	-(CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ = 		SCH ₃	H
12			NH	-(CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ = 		SO ₂ CH ₃	H
13			NH	-(CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ = 		OCH ₃	H
14			NH	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃	OH	
15			NH	-(CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ = 		H	
16			NH	-(CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ = 		CH ₃	H

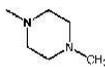
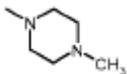
17			NH	-(CH ₂) ₃ -	NR ₃ R ₄ =		H	CH ₃
18			NH	-(CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ =		H	H
19			NH	-(CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ =		H	CH ₃
20			NH	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H
21			NH	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	H	H
22			NH	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
23			NH	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
24			S	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H

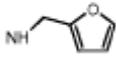
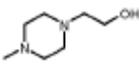
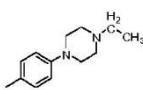
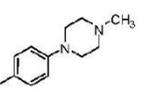
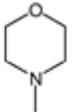
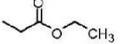
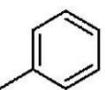
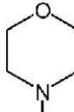
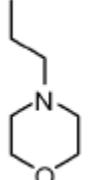
Tabla 2. Composiciones adicionales de purina seleccionados de la Invención

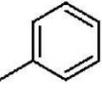
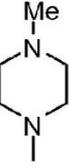
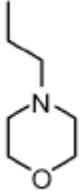
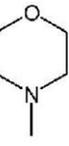
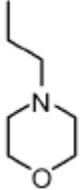
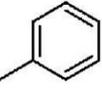
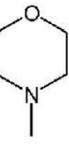
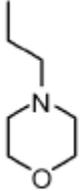
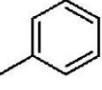
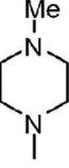
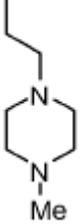
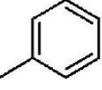
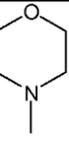
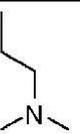
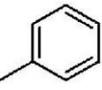
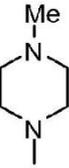
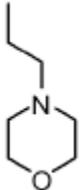
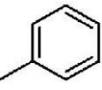
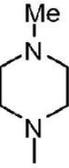
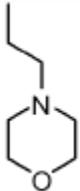
Ejemplo No.	X-Q	Y	L	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
25		O	-(CH ₂) ₂ -	-----	-----	H	H	n-C ₄ H ₉
26		S	-(CH ₂) ₃ -	NR ₃ R ₄ =		H	H	

Ejemplo No.	X-Q	Y	L	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
27		NH	- (CH ₂) 2 ⁻	-----	-----	H	CH ₃	n-C ₄ H ₉
28		NH	- (CH ₂) 5 ⁻	CH ₃	CH ₃	H	H	NR ₃ R ₄
29		NH	- (CH ₂) 2 ⁻	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	NR ₃ R ₄
30		NH	- (CH ₂) 2 ⁻	-----	-----	H	H	
31		NH	- (CH ₂) 4 ⁻	-----	-----	H		n-C ₅ H ₁₁
32		NH	- (CH ₂) 2 ⁻	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	NR ₃ R ₄
33		NH	- (CH ₂) 2 ⁻	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NR ₃ R ₄
34		S	- (CH ₂) 2 ⁻	CH ₃	CH ₃	H	H	NR ₃ R ₄
35		NH	- (CH ₂) 3 ⁻	CH ₃	CH ₃	H	H	NR ₃ R ₄
36		NH	- (CH ₂) 4 ⁻	 NR ₃ R ₄ =		CH ₃	CH ₃	NR ₃ R ₄

Ejemplo No.	X-Q	Y	L	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
37		NH	- (CH ₂) ₄ -	-----	-----	CH ₃	CH ₃	
38		S	- (CH ₂) ₂ -	-----	-----	CH ₃	H	
39		N(CH ₃)	- (CH ₂) ₂ -	-----	-----	H	H	
40		NH	- (CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃		H	NR ₃ R ₄
41		NH	- (CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃		H	NR ₃ R ₄
42		NH	- (CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃		H	NR ₃ R ₄
43		NH	- (CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃		H	NR ₃ R ₄
44		NH	- (CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H	NR ₃ R ₄
45		NH	- (CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H	NR ₃ R ₄
46		NH	- (CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ = 		H	H	NR ₃ R ₄
47		NH	- (CH ₂) ₂ -	CH ₃	H	H	H	NR ₃ R ₄

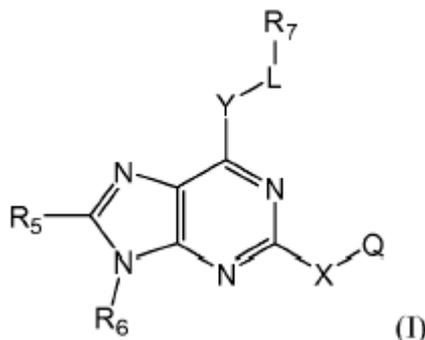
Ejemplo No.	X-Q	Y	L	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
48		NCH ₃	- (CH ₂) ₃ -	CH ₂ CH 3	CH ₂ CH 3		H	NR ₃ R ₄
49		NH	- (CH ₂) ₂ -		H	H	H	NR ₃ R ₄

Ejemplo No.	X-Q	Y	L	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
50		NH	-(CH ₂) ₃ -		H	H	H	NR ₃ R ₄
51		NH	-(CH ₂) ₂ -		H	H	H	NR ₃ R ₄
52		NH	-(CH ₂) ₂ -		CH ₃	H	H	NR ₃ R ₄
53		NCH ₃	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	H	H	H	NR ₃ R ₄
54		NH	-(CH ₂) ₂ -	 NR ₃ R ₄ =	H	H	H	NR ₃ R ₄
55		NH	-(CH ₂) ₂ -	 NR ₃ R ₄ =	H		H	NR ₃ R ₄
56		NH	-(CH ₂) ₂ -	 NR ₃ R ₄ =	OH		H	NR ₃ R ₄

57		NH	-(CH ₂) ₂ -	 NR ₃ R ₄ =	OH		NR ₃ R ₄
58	C ₄ H ₉ -S-	NH	-(CH ₂) ₂ -	 NR ₃ R ₄ =	OH		NR ₃ R ₄
59		NH	-(CH ₂) ₂ -	 NR ₃ R ₄ =	H		NR ₃ R ₄
60		NH	-(CH ₂) ₂ -	 NR ₃ R ₄ =	H		NR ₃ R ₄
61		NH	-(CH ₂) ₂ -	 NR ₃ R ₄ =	H		NR ₃ R ₄
62		NH	-(CH ₂) ₂ -	 NR ₃ R ₄ =	H		NR ₃ R ₄
63		NH	-(CH ₂) ₂ -	 NR ₃ R ₄ =	OH		NR ₃ R ₄

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de las fórmulas I, II, III, y IV como se describe aquí y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria en una especie de mamífero en necesidad de este, el método comprende administrar a la especie de mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula I,



5 en donde

X está ausente o es un alquilo, alquilamino, cicloalquilo, arilo, o heterociclo;

Q es H, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{NR}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

10 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4;

R_7 es H, alquilo, heteroarilo o NR_3R_4 , en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo o alquilarilo, o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo;

15 Y es oxígeno, azufre, o NR_{11} , donde R_1 es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

L es alquilo o alqueno que contiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono;

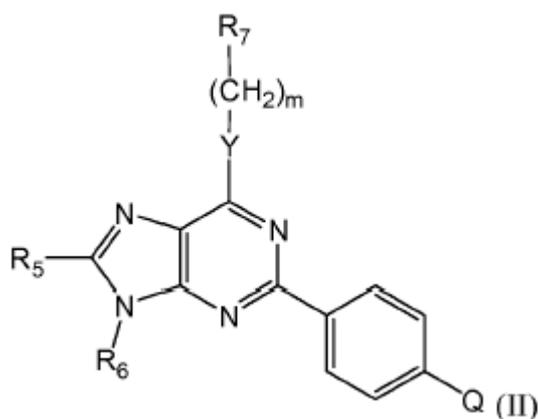
20 R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, NR_bR_c , $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, o $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$;

R_6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{O}$ alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), arilo, aralquilo, bencilo, heterociclo, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; y

25 cada ocurrencia de R_b , y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria en una especie de mamífero en necesidad de este, el método comprende administrar a la especie de mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula II,



en donde

Q es H, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{NR}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4;

R_7 es H, alquilo, heteroarilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo (C₁-C₄);

m es 2-6;

10 Y es oxígeno, azufre, o NR_{11} , donde R_{11} es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

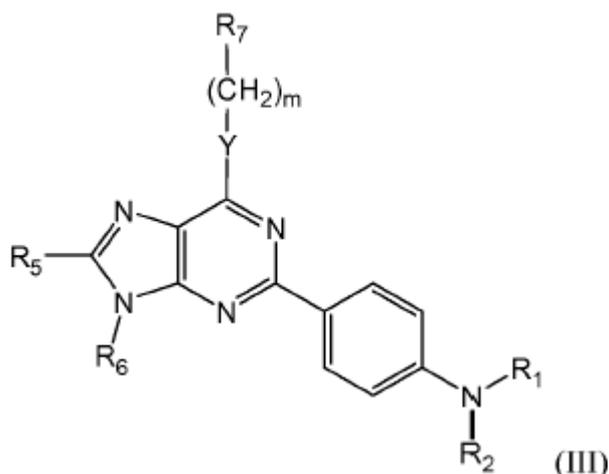
R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, NR_bR_c , $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, o $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$;

15 R_6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{O}$ alquilo (C₁-C₄), arilo, aralquilo, heterociclo, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; y

20 cada ocurrencia de R_b , y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria en una especie de mamífero en necesidad de este, el método comprende administrar a la especie de mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula III,



en donde

5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, C(=O)R₁₂, (CH₂)_pOR_a, y (CH₂)_pNR_bR_c, en el que p es 2-4;

R_7 es H, alquilo, heteroarilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo (C₁-C₄);

m es 2-6;

Y es oxígeno, azufre, o NR₁₁, donde R₁₁ es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

10 R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

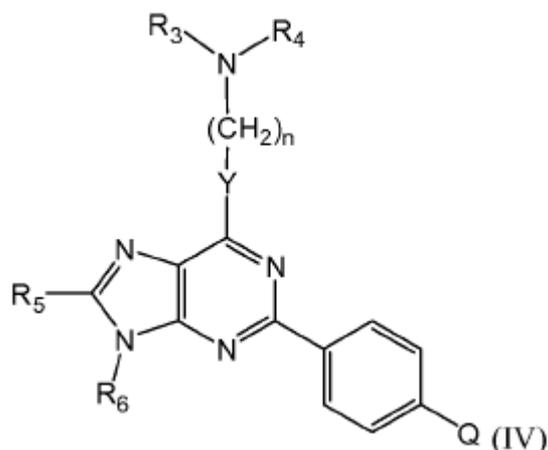
R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a, SR_a, S(=O)R_a, S(=O)₂R_a, NR_bR_c, S(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_a, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_a, o NR_bC(=O)R_a;

15 R_6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, (CH₂)_rC(=O)Oalquilo (C₁-C₄), arilo, aralquilo, heterociclo, (CH₂)_pNR_bR_c, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; y

cada ocurrencia de R_b, y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo.

20 En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria en una especie de mamífero en necesidad de este, el método comprende administrar a la especie de mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula IV,



en donde

Q es H, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{NR}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4;

n es 2-6;

10 R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo o alquilarilo, o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo;

R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, NR_bR_c , $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, o $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$;

15 R_6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{O}$ alquilo (C₁-C₄), arilo, aralquilo, heterociclo, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

Y es oxígeno, azufre, o NR_{11} , donde R_{11} es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; y

20 cada ocurrencia de R_b , y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo.

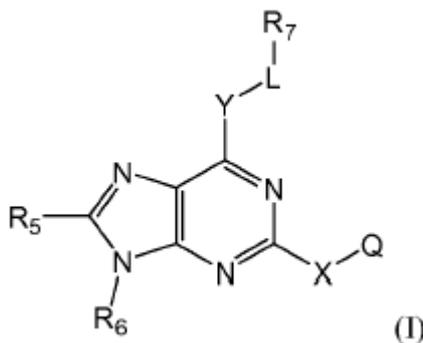
25 En ciertas realizaciones, la composición de purina está en la forma de un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable. La composición de purina se puede administrar al sujeto por cualquier ruta de administración adecuada, que incluye, sin limitación, oral y parenteral. Las rutas parenterales de administración son como se describió anteriormente con respecto a purinas amino 4-primarias sustituidas.

30 En ciertas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria se selecciona de lupus eritematoso cutáneo y sistémico, diabetes mellitus dependiente de insulina, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria del intestino, espondilitis anquilosante, anemia hemolítica autoinmunitaria, síndrome de Behget, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, tiroiditis de Hashimoto, trombocitopenia idiopática, miastenia gravis, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, polimiositis/dermatomiositis, esclerosis biliar primaria, sarcoidosis, colangitis esclerosante, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica (escleroderma y síndrome de CREST), arteritis de Takayasu, arteritis temporal, y granulomatosis de Wegener.

En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria se selecciona del grupo que consiste de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de Sjogren, polimiositis,

vasculitis, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, espondilitis anquilosante, síndrome Reiter, artritis psoriásica, y síndrome de Behyet. En una realización particular, la enfermedad autoinmunitaria es lupus eritematoso sistémico. En otra realización particular, la enfermedad autoinmunitaria es artritis reumatoide. En una realización particular la enfermedad autoinmunitaria es psoriasis. En aún otra realización particular, la enfermedad autoinmunitaria es síndrome de Sjogren. En una realización, el sujeto es un humano. En una realización el trastorno autoinmunitario es una enfermedad asociada con complejo inmunitario, como se describió anteriormente.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir inmunostimulación mediada por TLR en una especie de mamífero en necesidad de este, que comprende administrar a la especie de mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula I,



10

en donde

X está ausente o es un alquilo, alquilamino, cicloalquilo, arilo, o heterociclo;

Q es H, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{NR}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

15

R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4;

R_7 es H, alquilo, heteroarilo o NR_3R_4 , en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo (C₁-C₄);

20

R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo o alquilarilo, o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo;

Y es oxígeno, azufre, o NR_{11} , donde R_{11} es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

L es alquilo o alqueno que contiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono;

25

R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, NR_bR_c , $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, o $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$;

R_6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{Oalquilo}$ (C₁-C₄), arilo, aralquilo, bencilo, heterociclo, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

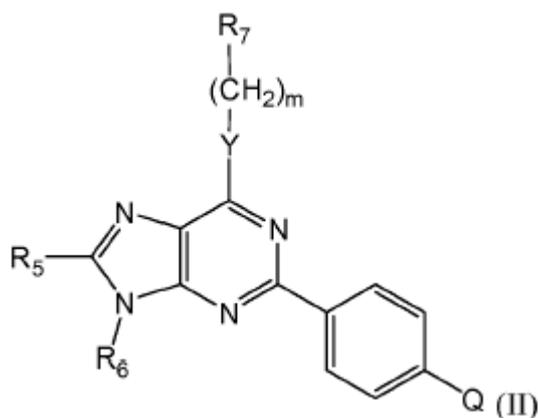
30

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; y

cada ocurrencia de R_b , y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo.

35

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir inmunostimulación mediada por TLR en una especie de mamífero en necesidad de este, que comprende administrar a la especie de mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula II,



en donde

Q es H, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{NR}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4;

R_7 es H, alquilo, heteroarilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

m es 2-6;

10 Y es oxígeno, azufre, o NR_{11} , donde R_{11} es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

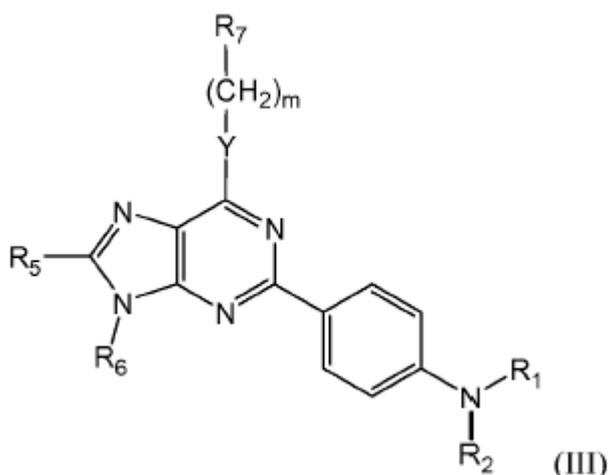
R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, NR_bR_c , $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, o $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$;

15 R_6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{Oalquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_4$), arilo, aralquilo, heterociclo, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; y

20 cada ocurrencia de R_b , y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir señalización inmunoestimuladora mediada por TLR, que comprende poner en contacto una célula que expresa un TLR con una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula III,



en donde

5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, C(=O)R₁₂, (CH₂)_pOR_a, y (CH₂)_pNR_bR_c, en el que p es 2-4;

R_7 es H, alquilo, heteroarilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo (C₁-C₄);

m es 2-6;

Y es oxígeno, azufre, o NR₁₁, donde R₁₁ es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

10 R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

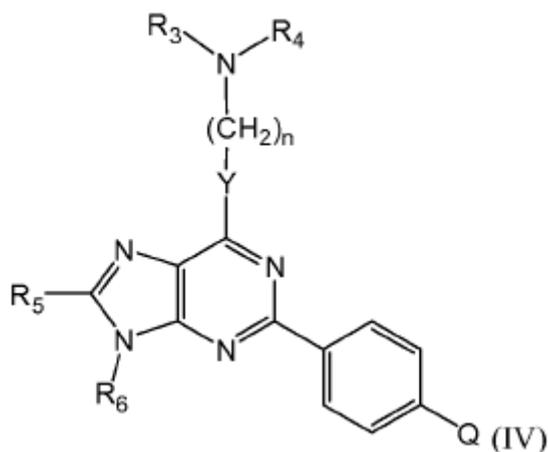
R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a, SR_a, S(=O)R_a, S(=O)₂R_a, NR_bR_c, S(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_a, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_a, o NR_bC(=O)R_a;

15 R_6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, (CH₂)_rC(=O)Oalquilo (C₁-C₄), arilo, aralquilo, heterociclo, (CH₂)_pNR_bR_c, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; y

cada ocurrencia de R_b, y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo.

20 En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir señalización inmunoestimuladora mediada por TLR, que comprende poner en contacto una célula que expresa un TLR con una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula IV,



en donde

Q es H, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{NR}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4;

n es 2-6;

10 R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo o alquilarilo, o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo;

R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, NR_bR_c , $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, o $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$;

15 R_6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{O}$ alquilo (C₁-C₄), arilo, aralquilo, heterociclo, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

Y es oxígeno, azufre, o NR_{11} , donde R_{11} es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

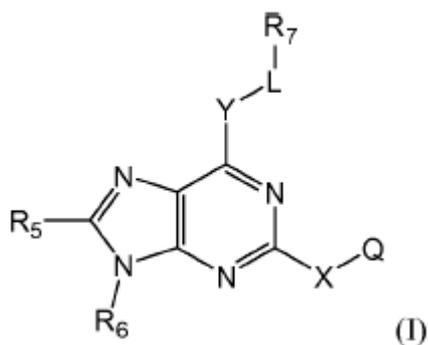
R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; y

20 cada ocurrencia de R_b , y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo.

25 En algunas realizaciones, el método para afectar la inmunoestimulación mediada por TLR en un sujeto comprende administrar a un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar inmunoestimulación mediada por TLR una cantidad efectiva de un compuesto de las Fórmulas I-IV, como se proporciona aquí, para inhibir inmunoestimulación mediada por TLR en el sujeto.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir señalización inmunoestimuladora mediada por TLR, que comprende poner en contacto una célula que expresa un TLR con una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula I,



en donde

X está ausente o es un alquilo, alquilamino, cicloalquilo, arilo, o heterociclo;

Q es H, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{NR}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

- 5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4;

R_7 es H, alquilo, heteroarilo o NR_3R_4 , en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

- 10 R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo o alquilarilo, o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo;

Y es oxígeno, azufre, o NR_{11} , donde R_{11} es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

L es alquilo o alqueno que contiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono;

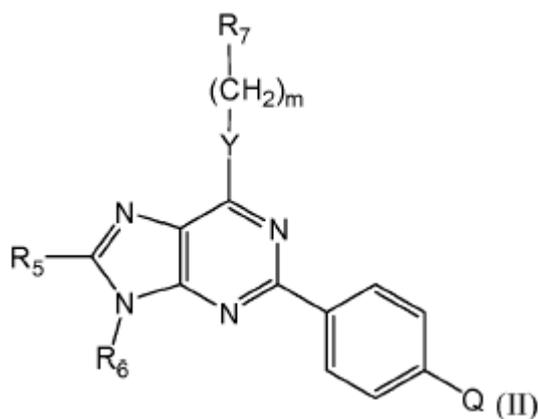
- 15 R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, NR_bR_c , $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, o $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$;

R_6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{Oalquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_4$), arilo, aralquilo, bencilo, heterociclo, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

- 20 cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; y

cada ocurrencia de R_b , y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo.

- 25 En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir señalización inmunoestimuladora mediada por TLR, que comprende poner en contacto una célula que expresa un TLR con una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula II,



en donde

Q es H, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{NR}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4;

R_7 es H, alquilo, heteroarilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo (C₁-C₄);

m es 2-6;

10 Y es oxígeno, azufre, o NR_{11} , donde R_{11} es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

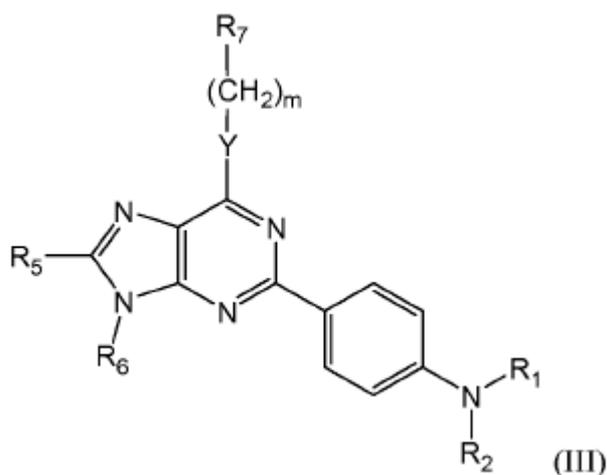
R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, NR_bR_c , $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, o $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$;

15 R_6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{O}$ alquilo (C₁-C₄), arilo, aralquilo, heterociclo, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo;

20 y cada ocurrencia de R_b , y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir señalización inmunoestimuladora mediada por TLR, que comprende poner en contacto una célula que expresa un TLR con una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula III,



en donde

5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, C(=O)R₁₂, (CH₂)_pOR_a, y (CH₂)_pNR_bR_c, en el que p es 2-4;

R_7 es H, alquilo, heteroarilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo (C₁-C₄);

m es 2-6;

Y es oxígeno, azufre, o NR₁₁, donde R₁₁ es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

10 R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

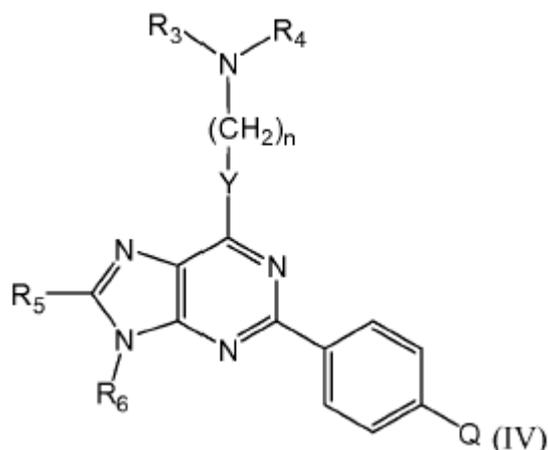
R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a, SR_a, S(=O)R_a, S(=O)₂R_a, NR_bR_c, S(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_a, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_a, o NR_bC(=O)R_a;

15 R_6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, (CH₂)_rC(=O)Oalquilo (C₁-C₄), arilo, aralquilo, heterociclo, (CH₂)_pNR_bR_c, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; y

cada ocurrencia de R_b, y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo.

20 En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir señalización inmunoestimuladora mediada por TLR, que comprende poner en contacto una célula que expresa un TLR con una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula IV,



en donde

Q es H, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{NR}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4;

n es 2-6;

10 R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo o alquilarilo, o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo;

R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, NR_bR_c , $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, o $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$;

15 R_6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{Oalquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_4$), arilo, aralquilo, heterociclo, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

Y es oxígeno, azufre, o NR_{11} , donde R_{11} es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; y

20 cada ocurrencia de R_b , y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo.

25 En algunas realizaciones, el método para inhibir señalización inmunoestimuladora mediada por TLR comprende poner en contacto una célula que expresa un TLR con una cantidad efectiva de un compuesto de las Fórmulas I-IV, como se proporcionó anteriormente, para inhibir la señalización inmunoestimuladora mediada por TLR en respuesta a un ligando para el TLR.

En algunas realizaciones, el método para inhibir la señalización de inmunoestimulador mediada por TLR comprende poner en contacto una célula inmunitaria que expresa un TLR funcional con

(a) una cantidad efectiva de un agonista de señal de TLR para estimular la señalización por el TLR en ausencia de una composición de purina, y

30 (b) una cantidad efectiva de una composición de purina que tiene la Fórmula estructural I, II, III, o IV, como se describe aquí, para inhibir la señalización por el TLR en respuesta al agonista de señal de TLR

en comparación con la señalización por el TLR en respuesta al agonista de señal de TLR en ausencia de la composición

de purina.

En algunas realizaciones específicas, la composición de purina utilizada para inhibir la señalización inmunoestimuladora mediada por TLR tiene una estructura de Fórmula IV. En algunas realizaciones específicas, la composición de purina está en la forma de un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones específicas, el método para inhibir la señalización inmunoestimuladora mediada por TLR se realiza in vitro o in vivo.

En algunas realizaciones, el TLR es TLR9 y el agonista de señal de TLR es un agonista de la señal de TLR9. En estas realizaciones, el método es un método para inhibir la señalización intracelular por TLR9 en respuesta a un agonista de señal de TLR9. El agonista de señal de TLR en una realización es el ADN CpG, que puede ser un oligodesoxinucleótido (ODN). En algunas realizaciones, el ODN CpG es el ODN de 2006. En otras realizaciones, los ODN CpG pertenece a cualquier clase de ODN CpG, que incluyen una clase A (por ejemplo, ODN 2216), Clase B (por ejemplo, ODN 2006), o clase C (por ejemplo, ODN 2395).

En algunas realizaciones, en una realización, el agonista de señal de TLR es un complejo inmunitario que incluye un ácido nucleico.

En algunas realizaciones, el método como se describe aquí es útil para la alteración de la señalización mediada por TLR. Los métodos se utilizan para alterar la señalización mediada por TLR en respuesta a un ligando de TLR adecuado o agonista de señalización de TLR. Por ejemplo, se pueden utilizar los métodos para tratar cualquier de la variedad de condiciones que implican autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo de injertos, enfermedad de injerto contra anfitrión (GvHD), infección, sepsis, cáncer, e inmunodeficiencia. En general, los métodos útiles en el tratamiento de afecciones que implican autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo de injertos, y GvHD emplearán pequeñas moléculas que aumentan la señalización mediada por TLR en respuesta a un ligando de TLR adecuado o agonista de señalización de TLR. En general, los métodos útiles en el tratamiento de afecciones que implican infección, cáncer, e inmunodeficiencia emplearán pequeñas moléculas que aumentan la señalización mediada por TLR en respuesta a un ligando de TLR adecuado. En algunas realizaciones, se utilizan métodos para inhibir o promover la señalización mediada por TLR en respuesta a un ligando de TLR o agonista de señalización de TLR. En algunas realizaciones, los métodos se utilizan para inhibir la señalización inmunoestimuladora mediada por TLR en respuesta a un ligando de TLR o agonista de señalización de TLR. En algunas realizaciones, los métodos se utilizan para inhibir o promover la inmunostimulación mediada por TLR en un sujeto. En algunas realizaciones, los métodos se utilizan para inhibir la inmunostimulación mediada por TLR en un sujeto. En algunas realizaciones, los métodos se utilizan para inhibir una respuesta asociada al ácido nucleico inmunoestimulador en un sujeto.

En algunas realizaciones, el método útil para alterar la señalización mediada por TLR utiliza composiciones de moléculas pequeñas de compuestos de Fórmulas I-IV. Se utilizan las composiciones de la invención para alterar la señalización mediada por TLR en respuesta a un ligando de TLR adecuado o agonista de la señalización de TLR. Por ejemplo, se pueden utilizar moléculas pequeñas en métodos para el tratamiento de cualquiera de una variedad de afecciones que implican autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo de injerto, GvHD, infección, sepsis, cáncer, e inmunodeficiencia. En general, los métodos útiles en el tratamiento de afecciones que implican autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo de injertos, y GvHD emplearán pequeñas moléculas que inhiben la señalización mediada por TLR en respuesta a un ligando de TLR adecuado o agonista de señalización por TLR. En general, los métodos útiles en el tratamiento de afecciones que implican infección, cáncer, e inmunodeficiencia emplearán pequeñas moléculas que aumentan la señalización mediada por TLR en respuesta a un ligando de TLR adecuado. En algunos casos, se pueden utilizar las moléculas en un método para inhibir o promover señalización mediada por en respuesta a un ligando de TLR o agonista de señalización de TLR. En algunos casos, se pueden utilizar moléculas pequeñas en un método para inhibir la señalización inmunoestimuladora mediada por TLR en respuesta a un ligando de TLR o agonista de señalización de TLR. En algunas realizaciones, se utilizan moléculas pequeñas en un método para inhibir o promover la inmunostimulación mediada por TLR en un sujeto. En algunas realizaciones, se utilizan las moléculas pequeñas en un método para inhibir la inmunostimulación mediada por TLR en un sujeto. En algunas realizaciones, se utilizan las moléculas pequeñas para inhibir una respuesta asociada al ácido nucleico inmunoestimulador en un sujeto.

Adicionalmente, los métodos como se describe aquí se pueden combinar con la administración de agentes adicionales para lograr el efecto sinérgico sobre la inmunostimulación mediada por TLR. Más específicamente, mientras que se han descubierto los agentes descritos aquí para afectar los TLR directamente y por lo tanto afectan directamente a las células que llevan TLR, por ejemplo, células que presentan antígeno (APC), se pueden utilizar dichos agentes en conjunto con agentes adicionales que afectan células inmunes no APC, por ejemplo, linfocitos T (células T). Dicho método introduce efectivamente una intervención inmunomoduladora en dos niveles: inmunidad innata e inmunidad adquirida. Dado que se considera que la inmunidad innata inicia y apoya la inmunidad adquirida, la intervención de combinación es sinérgica.

En aún otro aspecto, se proporciona un método para inhibir una respuesta asociada al ácido nucleico inmunoestimulador en un sujeto. El método comprende administrar a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de las Fórmulas I-IV, como se proporcionó anteriormente, para inhibir una respuesta asociada al ácido nucleico inmunoestimulador en el sujeto.

En algunas realizaciones, el sujeto que se va a tratar con los compuestos de purina como se describe aquí tiene síntomas que indican una enfermedad del sistema inmunitario. En otras realizaciones, el sujeto que está siendo tratado con los compuestos de purina como se describe aquí está libre de cualesquier síntomas que indican una enfermedad del sistema inmunitario.

5 En algunas realizaciones, el TLR es TLR9. En algunas realizaciones específicas, el ligando para el TLR es un ácido nucleico inmunoestimulador. En otras realizaciones específicas, el ácido nucleico inmunoestimulador es un ácido nucleico CpG. En todavía otras realizaciones específicas, el ácido nucleico inmunoestimulador es un ADN que contiene complejo inmunitario.

10 En algunas realizaciones, el TLR es TLR8. En algunas realizaciones específicas, el ligando para el TLR es un ligando natural para TLR8. En otras realizaciones específicas, el ligando para el TLR es ARN. En todavía otras realizaciones específicas, el ligando para el TLR es un ácido nucleico inmunoestimulador. En todavía otras realizaciones específicas, el ácido nucleico inmunoestimulador es un ARN que contiene el complejo inmunitario. En todavía otras realizaciones específicas, el ligando para el TLR es una imidazoquinolina inmunoestimulante. En todavía otras realizaciones específicas, el ligando para el TLR es resiquimod (R848).

15 En algunas realizaciones, el TLR es TLR7. En algunas realizaciones específicas, el ligando para el TLR es un ligando natural para TLR7. En otras realizaciones específicas, el ligando para el TLR es un ácido nucleico inmunoestimulador. En una realización, el ligando para el TLR es un ARN. En todavía otras realizaciones específicas, el ácido nucleico inmunoestimulador es un ARN que contiene el complejo inmunitario. En todavía otras realizaciones específicas, el ligando para el TLR es una imidazoquinolina inmunoestimuladora. En todavía otras realizaciones específicas, el ligando para el TLR es R848.

20 En algunas realizaciones, el TLR es TLR3. En algunas realizaciones específicas, el ligando para el TLR es un ARN de doble cadena. En otras realizaciones específicas, el ligando para el TLR es el complejo inmunitario como se describió aquí. En todavía otras realizaciones específicas, el ligando para el TLR es poli(I: C). En todavía otras realizaciones específicas, el TLR es TLR9 y el agonista de señal de TLR es un agonista de señal de TLR9. En todavía otras realizaciones específicas, el agonista de señal de TLR es ADN CpG, que puede ser un oligodesoxinucleótido (ODN).

En algunas realizaciones, el agonista de señal de TLR es un complejo inmunitario que comprende un ácido nucleico.

En aún otro aspecto, se proporciona un método para inhibir una respuesta inmunitaria a una sustancia antigénica. El método comprende poner en contacto una célula inmunitaria que expresa un receptor tipo Toll funcional con:

30 (a) una cantidad efectiva de una sustancia antigénica para estimular una respuesta inmunitaria a la sustancia antigénica en ausencia de una composición de purina, y

(b) una cantidad efectiva de una composición de purina que tiene Fórmulas I-IV estructurales, como se definió anteriormente, para inhibir una respuesta inmunitaria a la sustancia antigénica en comparación con la respuesta inmunitaria a la sustancia antigénica en ausencia de la composición de purina.

35 En algunas realizaciones, la respuesta inmunitaria es una respuesta inmunitaria innata. En otras realizaciones, la respuesta inmunitaria incluye una respuesta inmunitaria adaptativa. En algunas realizaciones específicas, la composición de purina está en la forma de un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones específicas, el método para inhibir una respuesta inmunitaria a una sustancia antigénica se realiza in vitro o in vivo.

40 En algunas realizaciones, la sustancia antigénica es un alérgeno. En otras realizaciones, la sustancia antigénica es un antígeno que es o se deriva de un agente microbiano, que incluye una bacteria, un virus, un hongo, o un parásito. En todavía otras realizaciones, la sustancia antigénica es un antígeno de cáncer.

En ciertas realizaciones, el TLR funcional se expresa de forma natural por una célula. Ejemplos no limitantes de células que expresan TLR incluyen la estirpe celular RPMI 8226.

45 En una realización, la célula expresa de forma natural TLR funcional y es una célula aislada de la estirpe celular de mieloma múltiple humano RPMI 8226 (ATCC CCL-155; American Type Culture Collection (ATCC), Manassas, VA). Esta estirpe celular se estableció de la sangre periférica de un hombre de 61 años de edad en el momento del diagnóstico de mieloma múltiple (IgG tipo lambda). Matsuoka Y et al. (1967) Proc Soc Exp Biol Med 125: 1246-1250. Se reportó previamente el RPMI 8226 como sensible a los ácidos nucleicos con CpG como se evidencia por la inducción de proteína IL-6 y mRNA IL-12p40. Takeshita F et al. (2000) Eur J Immunol 30: 108-16; Takeshita F et al. (2000) Eur J Immunol 30: 1967-76. Takeshita et al. utilizan la estirpe celular únicamente para estudiar construcciones del promotor con el fin de identificar sitios de unión del factor de transcripción importantes para la señalización de ácido nucleico CpG vinculado. Ahora se sabe que las células RPMI 8226 segregan una serie de otras quimioquinas y citoquinas, que incluyen IL-8, IL-10 e IP-10 en respuesta a ácidos nucleicos inmunoestimuladores. Debido a que esta estirpe celular

expresa TLR9, a través de los cuales los ácidos nucleicos inmunoestimuladores tales como por ejemplo ácidos nucleicos CpG median sus efectos, es una estirpe celular adecuada para uso en los métodos de la invención que se relacionan con los ácidos nucleicos con CpG como compuestos de referencia y de prueba, así como a otros ligandos de TLR9.

5 Similar a las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs), se ha observado que la estirpe celular RPMI 8226 regula por disminución su expresión de superficie celular de marcadores tales como CD71, CD86 y HLA-DR en respuesta a exposición al ácido nucleico de CpG. Esto se ha observado mediante análisis de citometría de flujo de la estirpe celular. De acuerdo con lo anterior, los métodos proporcionados aquí pueden ser estructurados para utilizar la expresión de marcadores de superficie celular seleccionados apropiadamente como una lectura, adicionalmente a o en lugar de quimioquina o la producción de citoquinas u otras lecturas descritas aquí.

También se ha encontrado que la estirpe celular RPMI 8226 responde a ciertas moléculas pequeñas que incluyen compuestos de imidazoquinolina. Por ejemplo, la incubación de células RPMI 8226 con el compuesto de imidazoquinolina R848 (resiquimod) induce la producción de IL-8, IL-10, y IP-10. Recientemente se ha reportado que el R848 media sus efectos inmunoestimuladores a través de TLR7 y TLR8. La capacidad de RPMI 8226 para responder a R848 sugiere que la estirpe celular RPMI 8226 también expresa TLR7, como se informó anteriormente para las células B humanas normales.

Se puede utilizar la estirpe celular RPMI en forma no modificada o en una forma modificada. En una realización, la célula RPMI 8226 se transfecta con una construcción indicadora. Preferiblemente, la célula se transfecta de forma estable con la construcción indicadora. La construcción indicadora incluye generalmente una señal promotora, una secuencia de codificación y señal de poliadenilación. La secuencia de codificación puede incluir una secuencia indicadora seleccionada del grupo que consiste de una enzima (por ejemplo, luciferasa, fosfatasa alcalina, beta-galactosidasa, cloranfenicol acetiltransferasa (CAT), fosfatasa alcalina secretada, etc.), un marcador de bioluminiscencia (por ejemplo, proteína fluorescente verde (GFP, Patente Estadounidense No. 5.491,084), etc.), una molécula expresada en superficie (por ejemplo, CD25), una molécula secretada (por ejemplo, IL-8, IL-12 p40, TNF- α , etc.), y otros productos de proteína detectables conocidos por aquellos expertos en la técnica. Preferiblemente, la secuencia de codificación codifica una proteína que tiene un nivel o una actividad que es cuantificable.

En ciertas realizaciones, el TLR funcional se expresa artificialmente (que incluyen sobre-expresada) por una célula, por ejemplo, mediante introducción en la célula de un vector de expresión que lleva una secuencia de codificación para el TLR funcional en donde la secuencia de codificación se liga operativamente a una secuencia de expresión génica. Como se utiliza aquí, se dice que una secuencia de codificación y la secuencia de expresión génica se unen de forma operativa cuando se unen covalentemente de una manera tal como para colocar la expresión o transcripción y/o traducción de la secuencia de codificación bajo la influencia o control del gen secuencia de expresión. Se dice que dos secuencias de ADN se unen operativamente si la inducción de un promotor en la secuencia de expresión de gene de 5' resulta en la transcripción de la secuencia de codificación y si la naturaleza del enlace entre las dos secuencias de ADN no (1) resulta en la introducción de una mutación de cambio de marco, (2) interfiere con la capacidad de la región promotora para dirigir la transcripción de la secuencia de codificación, o (3) interfiere con la capacidad del transcrito de ARN correspondiente se traduce en una proteína. Por lo tanto, una secuencia de expresión génica estaría operativamente ligada a una secuencia de codificación si la secuencia de expresión génica fuera capaz de efectuar la transcripción de esa secuencia de codificación de tal manera que el transcrito resultante se traduzca en la proteína o polipéptido deseado.

En algunas realizaciones, una secuencia de codificación se refiere a una secuencia de ácido nucleico que codifica para un TLR funcional. En algunas realizaciones, una secuencia de codificación se refiere a una secuencia de ácido nucleico que codifica para un indicador.

Una célula que expresa artificialmente un TLR funcional puede ser una célula que no expresa el TLR funcional pero para el vector de expresión de TLR. Por ejemplo, los fibroblastos 293 humanos (ATCC CRL-1573) no expresan TLR3, TLR7, TLR8 o TLR9. Como se describe en los ejemplos adelante, dichas células se pueden transfectar transitoria o establemente con el vector de expresión adecuado (o vectores) para dar células que expresan TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, o cualquier combinación de los mismos. Alternativamente, una célula que expresa artificialmente un TLR funcional puede ser una célula que expresa el TLR funcional a un nivel significativamente mayor con el vector de expresión de TLR que lo hace sin el vector de expresión de TLR.

Para uso en los métodos de la presente invención, una célula que expresa artificialmente un TLR funcional es preferiblemente una célula transfectada de forma estable que expresa el TLR funcional. Dicha célula también se puede transfectar de forma estable con una construcción indicadora adecuado.

Ensayos para Efectividad

55 Se pueden evaluar los métodos de la invención utilizando cualquiera de una serie de posibles sistemas de lectura con

base en una ruta de transducción de señales de TLR/IL-1R. En algunas realizaciones, la lectura para el método se basa en el uso de genes nativos o, alternativamente, transfectados o de otra manera introduce artificialmente construcciones de genes indicadores que son sensibles a la ruta de transducción de señales de TLR/IL-1R que implica MyD88, TRAF, p38, y/o ERK. Hacker H et al. (1999) EMBO J 18: 6973-82. Estas rutas activan las quinasas incluyendo el de complejo 5 quinasa κ B y quinasas de terminal N c-Jun. De esta manera, los genes indicadores y el gen indicador construyen particularmente útil para los ensayos incluyen, por ejemplo, un gen indicador asociado operativamente a un promotor sensible a NF- κ B. Ejemplos de dichos promotores incluyen, sin limitación, aquellos para NF- κ B, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 p40, IP-10, CD80, CD86, y TNF- α . El gen indicador operativamente unido al promotor sensible a TLR puede incluir, sin limitación, una enzima (por ejemplo, luciferasa, fosfatasa alcalina, β -galactosidasa, cloranfenicol acetiltransferasa (CAT), etc.), un marcador de bioluminiscencia (por ejemplo, proteína fluorescente verde (GFP, por ejemplo, Patente Estadounidense No. 5,491,084), proteína fluorescente azul (BFP, por ejemplo, Patente Estadounidense No. 6,486,382), etc.), una molécula expresada en la superficie (por ejemplo, CD25, CD80, CD86), y una molécula secretada (por ejemplo, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 p40, TNF- α). En ciertas realizaciones, el indicador se selecciona a partir de IL-8, TNF- α , NF- κ B-luciferasa (NF- κ B-luc; Hacker H et al (1999) EMBO J. 18: 6973-82), IL-12 p40-luc (Murphy TL et al. (1995) Mol Cell Biol 15: 5258-67), y TNF-luc (Häcker H et al (1999) EMBO J. 18: 6973-82). En los ensayos que dependen de la lectura de actividad enzimática, el sustrato se puede suministrar como parte del ensayo, y la detección puede implicar la medición de quimioluminiscencia, fluorescencia, desarrollo del color, la incorporación de marcador radiactivo, resistencia a fármaco, u otro marcador de la actividad enzimática. Para los ensayos que dependen de la expresión de superficie de una molécula, se puede realizar detección utilizando análisis de citometría de flujo (FACS) o ensayos funcionales. Las moléculas secretadas se pueden ensayar utilizando un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o bioensayos. Muchos de estos y otros sistemas de lectura adecuados son bien conocidos en la técnica y están disponibles comercialmente.

Construcciones reportadas

Una célula que expresa un TLR funcional y útil para los métodos de la invención tiene, en algunas realizaciones, un vector de expresión que incluye un ácido nucleico aislado que codifica una construcción indicadora útil para detectar señalización de TLR. El vector de expresión que incluye un ácido nucleico aislado que codifica una construcción indicadora útil para detectar la señalización de TLR puede incluir un gen indicador bajo el control de un elemento de respuesta promotora (elemento potenciador). En algunas realizaciones, el elemento de respuesta promotora se asocia con un promotor mínimo en respuesta a un factor de transcripción por el solicitante cree que se va a activar como una consecuencia de la señalización de TLR. Ejemplos de dichos promotores mínimos incluyen, sin limitación, los promotores de los siguientes genes: AP-1, NF- κ B, ATF2, IRF3, y IRF7. Estos promotores mínimos contienen elementos de respuesta correspondientes promotores sensibles a la AP-1, NF- κ B, ATF2, IRF3, y IRF7, respectivamente. En otras realizaciones, el vector de expresión que incluye un ácido nucleico aislado que codifica una construcción indicadora útil para detectar señalización de TLR puede incluir un gen bajo el control de un elemento de respuesta promotora seleccionada de los elementos de respuesta sensible a IL-6, IL-8, subunidad IL-12 p40, un IFN tipo I, RANTES, TNF, IP-10, I-TAC, y el elemento de respuesta estimulada por interferón (ISRE). El elemento de respuesta promotora generalmente estará presente en múltiples copias, por ejemplo, como repeticiones en tándem. Por ejemplo, en una construcción indicadora, la secuencia de codificación para la luciferasa está bajo el control de una repetición en tándem 6X en dirección 5' de elemento de respuesta a NF- κ B. En algunas realizaciones, una construcción indicadora de ISRE-luciferasa útil en la invención está disponible de Stratagene (catálogo No. 219092) e incluye una repetición en tándem 5x ISRE se unido a un cuadro TATA en dirección 5' de un gen indicador de luciferasa. Como se describe aquí, el indicador en sí mismo puede ser cualquier producto adecuado para la detección de genes por métodos reconocidos en la técnica. Dichos métodos de detección pueden incluir, por ejemplo, la medición de emisión de luz espontánea o estimulada, actividad enzimática, expresión de una molécula soluble, la expresión de una molécula de superficie celular, etc.

Las lecturas normalmente incluyen elementos usuales de señalización de Toll/IL-1R, por ejemplo, moléculas MyD88, TRAF, e IRAK, aunque en el caso de TLR3 la función de MyD88 es menos clara que para los otros miembros de la familia TLR. Como se describe aquí, dichas respuestas incluyen la inducción de un gen bajo el control de un promotor específico tal como un promotor de NF- κ B, aumentos en los niveles de citoquinas particulares, aumento de los niveles de quimioquinas particulares, etc. El gen bajo el control del promotor NF- κ B puede ser un gen que incluye naturalmente un promotor de NF- κ B o puede ser un gen en una construcción en la que se ha insertado un promotor de NF- κ B. Los genes y construcciones que incluyen el promotor de NF- κ B incluyen, pero no se limitan a IL-8, IL-12 p40, NF- κ B-luc, IL-12 p40-luc, y TNF-luc.

Los aumentos en los niveles de citoquinas pueden resultar del aumento de la producción, el aumento de estabilidad, aumento de la secreción, o cualquier combinación de los anteriores, de la citoquina en respuesta a la señalización mediada por TLR. Las citoquinas incluyen generalmente, sin limitación, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , TNF- α , GM-CSF, G-CSF, M-CSF. Las citoquinas Th1 incluyen, pero no se limitan a IL-2, IFN- γ , y IL-12. Citoquinas Th2 incluyen, pero no se limitan a IL-4, IL-5, y IL-10.

Los aumentos en los niveles de quimioquinas puede ser resultado del aumento de la producción, aumento de estabilidad, aumento de secreción, o cualquier combinación de los anteriores, de la quimioquina en respuesta a la

señalización mediada por TLR. Las quimioquinas de particular importancia en la invención incluyen, pero no se limitan a CCL5 (RANTES), CXCL9 (Mig), CXCL10 (IP-10), y CXCL11 (I-TAC), IL-8 y MCP-1.

Abreviaturas

	ACN	Acetonitrilo
5	EA	Acetato de etilo
	DMF	Dimetil formamida
	PE	Éter de petróleo
	DCM	Diclorometano
	THF	Tetrahidrofurano
10	HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
	EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	HBTU	hexafluorofosfato de 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HATU	hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-1,2,3-triazolelo(4,4-b)piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanoaminio
	PyBOP	hexafluorofosfato de 1H-Benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio
15	BOPCl	cloruro de Bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico
	BOP	hexafluorofosfato de Benzotriazol-1-iloxitris(dietilamino)fosfonio
	TEA	Trietilamina
	DIPEA	Diisopropiletilamina
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
20	PCC	clorocromato de piridinio
	PDC	Dicromato de piridinio
	NBS	N-bromosuccinimida
	NCS	N-clorosuccinimida
	NIS	N-yodosuccinimida
25	9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonato
	TsOH	ácido p-Toluenosulfónico
	TFA	Trifluoroacetamida
	CDI	carbonildiimidazol

Métodos de Preparación

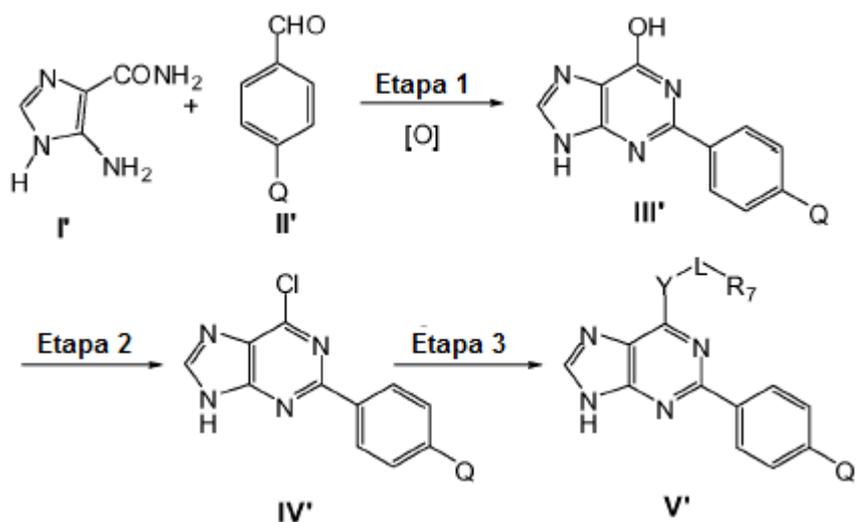
30 A continuación se presentan esquemas de síntesis generales para fabricar los compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas de los expertos en la técnica cualquier uso para la fabricación de los compuestos descritos aquí. Serán evidentes diferentes métodos para aquellos expertos en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas en la síntesis se pueden realizar en una secuencia u orden alternativo para

dar el compuesto (s) deseado. Todos los documentos citados aquí se incorporan en este documento como referencia en su totalidad. Por ejemplo, las siguientes reacciones son ilustraciones pero no limitaciones de la preparación de algunos de los materiales de partida y ejemplos utilizados aquí.

5 Los Esquemas 1-6 describen diversos métodos para la síntesis de intermedios que se pueden utilizar para preparar compuestos de la presente invención. Se pueden prever diversas modificaciones a estos métodos por aquellos expertos en la técnica para alcanzar los resultados similares a aquellos de los inventores adelante.

Se puede preparar el compuesto V' de purina como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



10 Etapa 1

La Amida I' puede experimentar la reacción de condensación con aldehído II', en la presencia de agentes de oxidación tales como Cloranilo o bisulfito para dar hidroxilpurina III'. El solvente adecuado para esta reacción incluye cloruro de metileno, Dimetilacetamida, DMF, metanol, y acetonitrilo.

Etapa 2

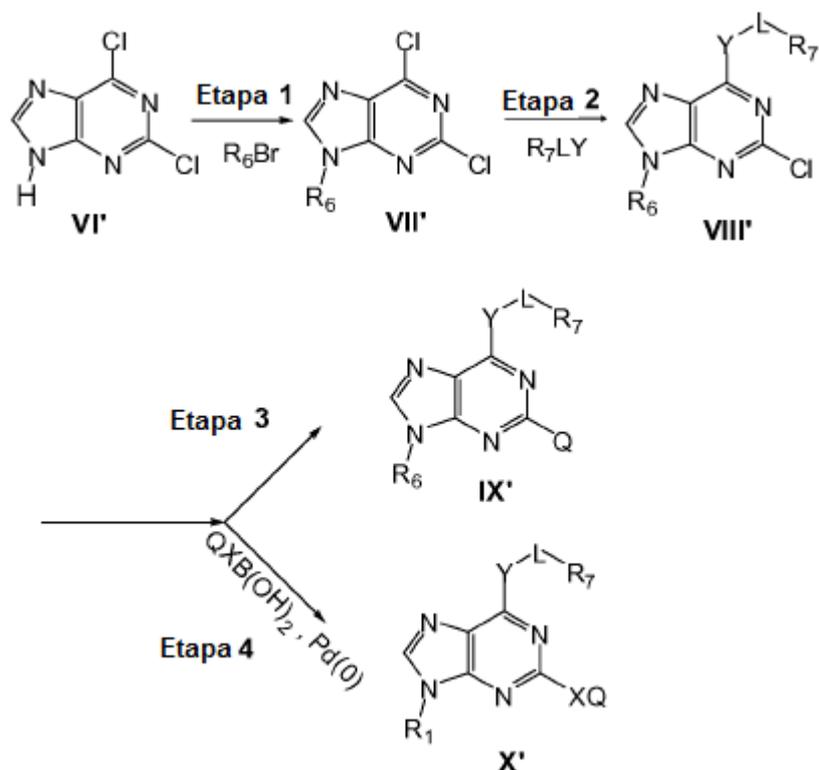
15 La reacción de hidroxilpurina III' con agente de clorinación tal como oxiclorigenato de fósforo o cloruro de tionilo proporciona cloropurina IV'. El solvente adecuado para esta reacción incluye cloruro de metileno, acetonitrilo, y tetrahidrofurano.

Etapa 3

La reacción de cloropurina IV' con HYL_{R7} nucleófilo proporciona el compuesto de Purina V'. El solvente adecuado para esta reacción incluye cloruro de metileno, acetonitrilo, cloroformo, butanol, isopropilo alcohol, y tetrahidrofurano.

20 Se pueden preparar los compuestos de Purina IX' y X' como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2



Etapa 1

Se puede hacer reaccionar dicloropurina VI' con R_6Br electrófilo para dar dicloropurina N- R_6 VII', en la presencia de una base tal como trietilamina, fluoruro de tetrabutilamonio, y diisopropiletilamina. Otros electrófilos adecuados incluyen R_6Cl , R_6I , R_6OTf , y R_6OTs . En general, se pueden utilizar aquí R_6OLG donde LG es un buen grupo saliente. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen cloruro de metileno, acetonitrilo, y tetrahidrofurano.

Etapa 2

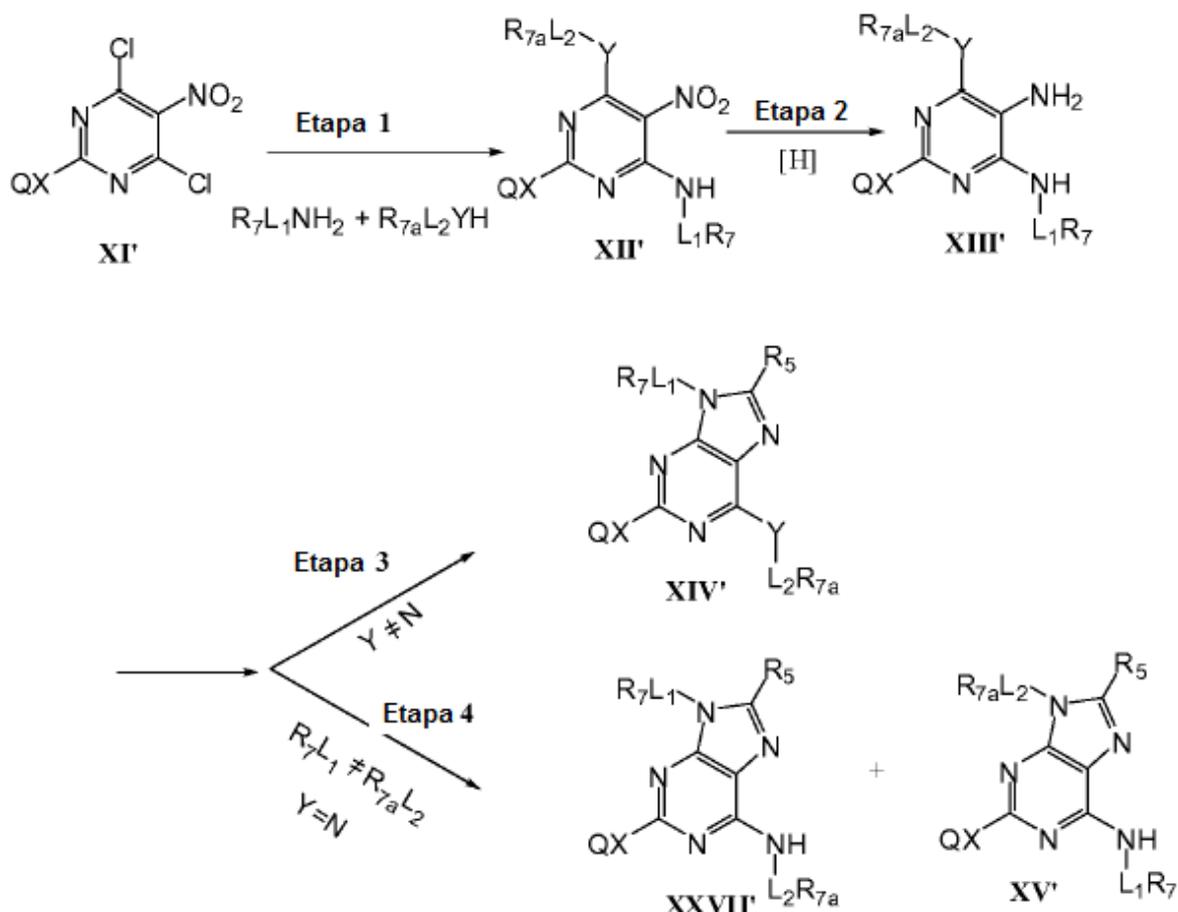
La reacción de dicloropurina VII' con $HYLR_7$ nucleófilo, en la presencia de una base tal como K_2CO_3 , trietilamina, o diisopropiletilamina, proporciona purina VIII'. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen cloruro de metileno, acetonitrilo, acetona, cloroformo, tolueno, y tetrahidrofurano.

Etapas 3 y 4

La reacción de purina VIII' con QH o $QB(OH)_2$ nucleófilo proporciona purina IX'. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen cloruro de metileno, acetonitrilo, tolueno, y tetrahidrofurano. Alternativamente, la reacción de purina VIII' con $QXB(OH)_2$, en la presencia de catalizador tal como $Pd(0)$, proporciona compuesto de purina X'.

Se pueden preparar los compuestos de purina XIV' y XV' como se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



Etapa 1

Se puede preparar dicloro-nitropirimidina XI' con nucleófilos $R_7L_1NH_2$ y $R_{7a}L_2YH$ secuencialmente para dar pirimidina XII' sustituida, en la presencia de base tal como trietilamina y diisopropiletilamina. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen cloruro de metileno, acetonitrilo, cloroformo, y tetrahidrofurano. R_7 y R_{7a} son cada uno independientemente H, alquilo, heteroarilo o NR_3R_4 , en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo (C_1-C_4); L_1 y L_2 son cada uno independientemente alquilo o alquenilo que contiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono; en donde ese R_7L_1 de compuestos de purina XIV' y XXVII' es alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, heterociclo, o alquilheterociclo y ese $R_{7a}L_2$ de compuesto de purina XV' es alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, heterociclo, o alquilheterociclo.

Etapa 2

La reducción de pirimidina XII' sustituida utilizando el agente de reducción tal como H_2 , hidrosulfito, o $SnCl_2$, proporciona amino pirimidina XIII'. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen acetonitrilo, etanol, metanol, y tetrahidrofurano.

Etapa 3

En el caso de que Y no sea nitrógeno, la condensación de amino pirimidina XIII' con nucleófilo que lleva R_5 en la presencia de una base tal como trietilamina y diisopropiletilamina proporciona purina XIV'. Los nucleófilos incluyen R_5COCl . El R_5CHO también se puede utilizar como nucleófilo seguido por oxidación utilizando oxidante tal como cloranilo o yodo. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen cloruro de metileno, acetonitrilo, cloroformo, y tetrahidrofurano.

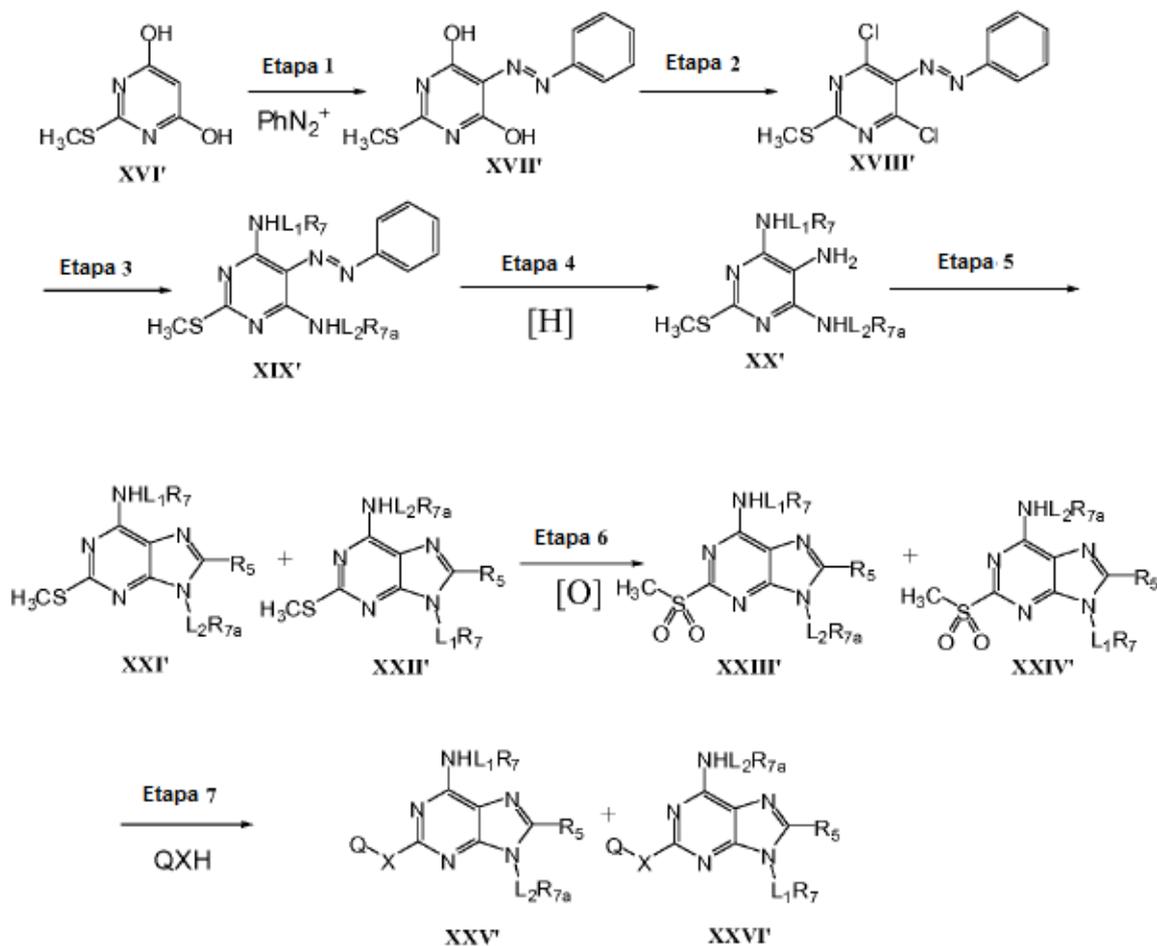
Etapa 4

En el caso de que Y sea nitrógeno y R_7L_1 y $R_{7a}L_2$ no se an los mismos, la condensación de amino pirimidina XIII' con nucleófilo que lleva R_5 en la presencia de una base tal como trietilamina y diisopropiletilamina proporciona una mezcla de compuestos de purina XXVII' y XV'. Los nucleófilos adecuados incluyen R_5COCl . El R_5CHO también se puede utilizar como nucleófilo seguido por oxidación utilizando oxidante tal como cloranilo o yodo. Los solventes adecuados para esta

reacción incluyen cloruro de metileno, acetonitrilo, cloroformo, y tetrahidrofurano.

Se pueden preparar los compuestos de Purina XXV' y XXVI' como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



5 Etapa 1

La reacción de dihidro-pirimidina XVI' con bencenodiazonio proporciona diazeno XVII'. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen agua y acetona acuosa.

Etapa 2

10 La clorinación de diazeno XVII' con agentes de clorinación tal como oxiclورو de fósforo o cloruro de tionilo proporciona dicloropirimidina fenildiazeno XVIII'. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen metileno Cloroformo, tolueno.

Etapa 3

15 La reacción de dicloropirimidina fenildiazeno XVIII' con nucleófilos $\text{R}_7\text{L}_1\text{NH}_2$ y $\text{R}_{7a}\text{L}_2\text{NH}_2$ proporciona secuencialmente pirimidina fenildiazeno XIX' sustituida. R_7 y R_{7a} son cada uno independientemente H, alquilo, heteroarilo o NR_3R_4 , en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$); L_1 y L_2 son cada uno independientemente alquilo o alqueno que contiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono; siempre que el R_7L_1 del compuesto de purina XXV' sea alquilo, alqueno, arilo, aralquilo, heterociclo, o alquilheterociclo y ese R_{7a}L_2 de compuesto de purina XXV' sea alquilo, alqueno, arilo, aralquilo, heterociclo, o alquilheterociclo.

Etapa 4

La reducción de pirimidina fenildiazeno XIX' sustituida con hidrógeno o hidrosulfito proporciona aminopirimidina XX'. Los

solventes adecuados para esta reacción incluyen tetrahidrofurano, etanol, metanol, y agua.

Etapa 5

La condensación de amino pirimidina XX' con nucleófilo que lleva R₅ en la presencia de una base tal como trietilamina y diisopropiletilamina proporciona una mezcla de compuestos de purina XXI' y XXII'. Los nucleófilos adecuados incluyen R₅COCl. El R₅CHO también se puede utilizar como nucleófilo seguido por oxidación utilizando oxidante tal como cloranilo o yodo. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen cloroformo, cloruro de metileno, acetonitrilo, y tetrahidrofurano.

Etapa 6

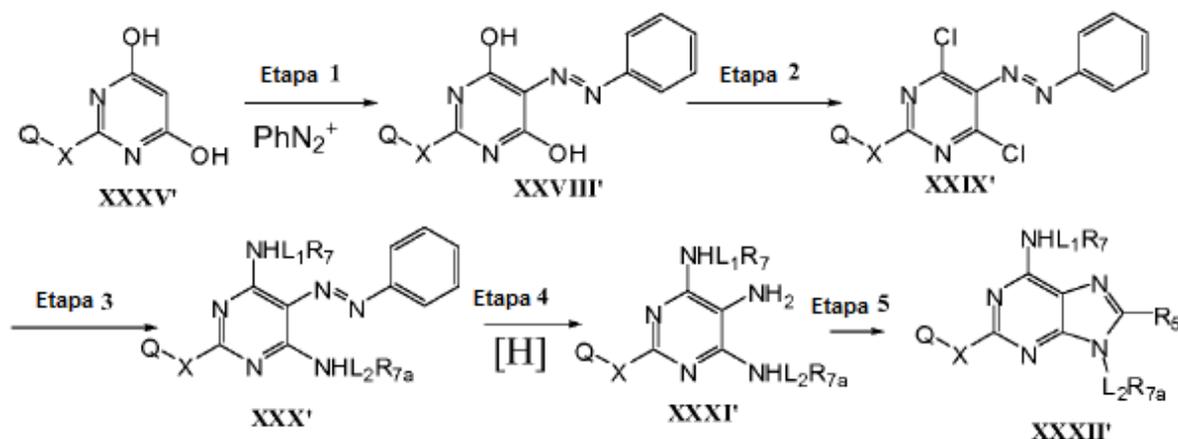
La oxidación de compuestos de purina XXI' y XXII' utilizando agentes de oxidación proporciona compuestos de metilsulfonyl purina XXIII' y XXIV'. Los agentes de oxidación adecuados incluyen perácidos, permanganato, y peróxido de hidrógeno.

Etapa 7

La reacción de compuestos de metilsulfonyl purina XXIII' y XXIV' con nucleófilo QXH proporciona una mezcla de compuestos de puridina XXV' y XXVI'. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen cloroformo, etanol, cloruro de metileno, acetonitrilo, y tetrahidrofurano.

Se pueden preparar compuestos de Purina XXXII' como se muestra en el Esquema 5.

Esquema 5



Etapa 1

La reacción de dihidroxi-pirimidina XXXV' con bencenodiazonio proporciona diazeno XXVIII'. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen agua y acetona acuosa.

Etapa 2

La clorinación de diazeno XXVIII' con agentes de clorinación tales como oxiclورو de fósforo o cloruro de tionilo proporciona dicloropirimidina fenildiazeno XXIX'. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen metileno cloroformo, tolueno.

Etapa 3

La reacción de dicloropirimidina fenildiazeno XXIX' con nucleófilos R₇L₁NH₂ y R_{7a}L₂NH₂ proporciona secuencialmente pirimidina fenildiazeno XXX' disustituido. R₇ y R_{7a} pueden ser los mismos o diferentes y son cada uno independientemente H, alquilo, heteroarilo o NR₃R₄, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo (C₁-C₄); L₁ y L₂ son cada uno independientemente alquilo o alquenilo que contiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono; siempre que R₇L₁ del compuesto de purina XXX' sea alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, heterociclo, o alquilheterociclo y que R_{7a}L₂ del compuesto de purina XXX' sea alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, heterociclo, o alquilheterociclo.

Etapa 4

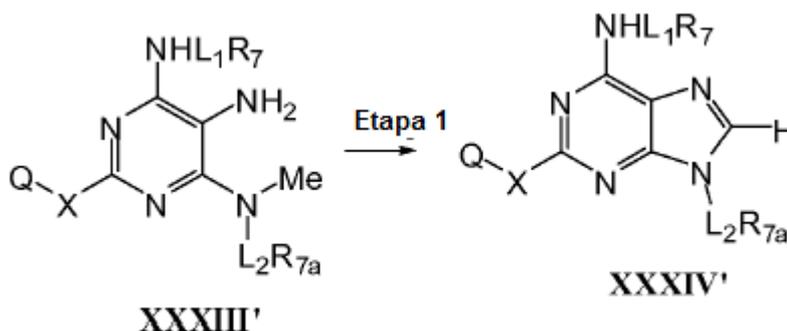
La reducción de pirimidina fenildiazeno XXX' disustituido con hidrógeno, formato de amonio, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, o hidrosulfito proporciona aminopirimidina XXXI'. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen tetrahidrofurano, etanol, metanol, y agua.

5 Etapa 5

La condensación de amino pirimidina XXXI' con nucleófilo que lleva R_5 o un precursor del mismo proporciona compuestos XXXII'. Se pueden utilizar bases para esta reacción. Las bases adecuadas incluyen trietilamina y diisopropiletilamina. Los nucleófilos adecuados incluyen R_5COCl , trimetilortoformato (en donde R_5 es H), o carbonildiimidazol (en donde R_5 es OH). R_5CHO también se puede utilizar como nucleófilo seguido por oxidación utilizando oxidante tal como cloranilo o yodo. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen cloroformo, cloruro de metileno, acetonitrilo, y tetrahidrofurano.

Se pueden preparar compuestos de Purina XXXIV' como se muestra en el Esquema 6.

Esquema 6



15 Etapa 1

La ciclización de amino pirimidina XXXIII' proporciona compuestos XXXIV'. Se pueden utilizar bases para esta reacción. Las bases adecuadas incluyen trietilamina y diisopropiletilamina. Se puede utilizar trimetilorthoformato en esta reacción. Los solventes adecuados para esta reacción incluyen cloroformo, cloruro de metileno, acetonitrilo, y tetrahidrofurano.

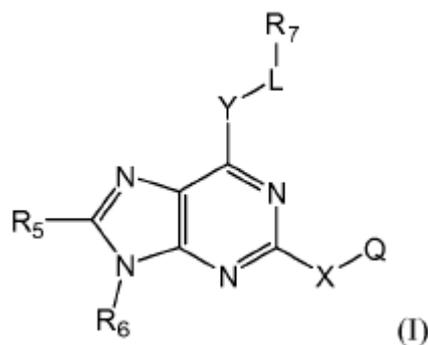
Adicionalmente, se pueden preparar otros compuestos de las fórmulas I-IV mediante los procedimientos conocidos en general por aquellos expertos en la técnica. En particular, los siguientes ejemplos proporcionan métodos adicionales para preparar los compuestos de esta invención.

La invención se describirá ahora adicionalmente mediante los ejemplos de trabajo como adelante, que son realizaciones preferidas de la invención. Estos ejemplos se ilustran en lugar de limitar, y se debe entender que pueden existir otras realizaciones que caen dentro del espíritu y alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas a esta.

Composiciones Farmacéuticas

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende por lo menos uno de los compuestos como se describe aquí o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

30 En aún otro aspecto, se describe una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable,



en donde

X está ausente o es un alquilo, alquilamino, cicloalquilo, arilo, o heterociclo;

Q es H, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{NR}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

- 5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4;

R_7 es H, alquilo, heteroarilo o NR_3R_4 , en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

- 10 R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo o alquilarilo, o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo;

Y es oxígeno, azufre, o NR_{11} , donde R_{11} es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

L es alquilo o alqueno que contiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono;

- 15 R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, NR_bR_c , $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, o $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$;

R_6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_4$), arilo, aralquilo, bencilo, heterociclo, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

- 20 cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo;

y cada ocurrencia de R_b , y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo;

siempre que cuando R_5 y R_6 sean H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, entonces Q no es H.

- 25 La frase "portador farmacéuticamente aceptable" como se utiliza aquí significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante, implicado en llevar o transportar el agente farmacéutico objeto desde un órgano, o porción del cuerpo, hasta otro órgano, o porción del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como butilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de regulación, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones reguladoras de fosfato; y otras sustancias compatibles no
- 30
- 35

tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. El término "portador" denota un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el que se combina el ingrediente activo para facilitar la aplicación. Los componentes de las composiciones farmacéuticas también son capaces de ser mezclados con los compuestos de la presente invención, y entre sí, de tal manera que no existe interacción que perjudique sustancialmente la eficiencia farmacéutica deseada.

5 Como se ha indicado anteriormente, ciertas realizaciones de los presentes agentes farmacéuticos se proporcionar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable", a este respecto, se refiere a las sales de adición de ácido relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas de compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención, o al hacer reaccionar por separado un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un
10 ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislar la sal así formada. Las sales representativas incluyen sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y laurilsulfonato y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al., (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19)

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos objeto incluyen las sales convencionales no tóxicas o sales de amonio cuaternario de los compuestos, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, butíonico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico,
20 hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isotiónico, y similares.

En otros casos, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de base relativamente no tóxicas,
25 inorgánicas y orgánicas de compuestos de la presente invención. Asimismo se pueden preparar estas sales in situ durante el aislamiento y purificación final de los compuestos, o al hacer reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérricas representativas incluyen sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al., *Supra*).

También pueden estar presentes agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, y copolímero de óxido de butileno - óxido de polietileno, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes en
35 las composiciones.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica (que incluyen bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para dar una forma de dosificación única variará dependiendo del anfitrión que se está tratando, el modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo, que se puede combinar con un material portador para dar una única forma de dosificación generalmente será aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. En general, de 100%, esta cantidad variará de aproximadamente 1% a aproximadamente 99% de ingrediente activo, preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, más preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la presente invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan al poner uniforme e íntimamente en asociación un compuesto de la presente invención con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, dar forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas (que utilizan una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (que utilizan una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, que contiene cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: rellenos o extendedores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido alginico, ciertos sílicetos, carbonato de sodio, y glicolato de almidón sodio; solución de agentes de retardo, tales como parafina; aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, y copolímero de óxido de butileno- óxido de polietileno; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y sus mezclas; y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes de regulación. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina llenas blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Se puede fabricar un comprimido mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Se pueden preparar tabletas comprimidas utilizando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxibutilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón sodio o carboximetil celulosa de sodio entrecruzada), agente de superficie activa o agente dispersante. Los comprimidos moldeados, pueden ser, elaborados mediante moldeo en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente se pueden calificar o preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También se pueden formular de tal manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo allí utilizando, por ejemplo, hidroxibutilmetil celulosa en diferentes porciones para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles, que se pueden disolver en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición tal que liberen solo el ingrediente activo (s), o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol de isobutilo, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, butilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceite de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Adicionalmente, ciclodextrinas, por ejemplo, se puede utilizar hidroxibutil-beta-ciclodextrina, para solubilizar compuestos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y agentes conservantes.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes etoxilados de isoestearilo, sorbitol de polioxietileno y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar - agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal se pueden presentar como un supositorio, que se puede preparar al mezclar uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes adecuados no irritantes o portadores que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o cavidad vaginal y liberará los agentes farmacéuticos activos de la invención.

Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen dichos portadores como son conocidos en la técnica por ser apropiados.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen

polvos, pulverizadores, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, regulador, o propulsor que pueda ser necesario.

5 Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, adicionalmente un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

10 Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener adicionalmente propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y butano.

15 Los parches transdérmicos tienen la ventaja agregada de proporcionar suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden hacer al disolver, o dispersar los agentes farmacéuticos en el medio regulador. También se pueden utilizar potenciadores de absorción para aumentar el flujo de los agentes farmacéuticos de la invención a través de la piel. La tasa de dicho flujo se puede controlar, ya sea al proporcionar una membrana controladora de velocidad o dispersar el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares, también se contemplan como dentro del alcance de esta invención.

20 Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones acuosas o no acuosas isotónicas farmacéuticamente aceptables estériles, dispersiones, suspensiones o emulsiones, o polvos estériles que se pueden reconstituir en soluciones o dispersiones estériles inyectables justo antes de uso, que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos, solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes de suspensión o espesantes.

25 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su tasa de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra al disolver o suspender el fármaco en un vehículo oleoso. Una estrategia para inyecciones de depósito incluye el uso de copolímeros de óxido de polibutileno - óxido de polietileno en donde el vehículo es líquido a temperatura ambiente y se solidifica a temperatura corporal.

35 Las formas de depósito inyectables se preparan al formar matrices microencapsuladas de los compuestos objeto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación del fármaco. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan al atrapar el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con el tejido corporal.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a humanos y animales, se pueden proporcionar per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, 0.1% a 99.5% (más preferiblemente, 0.5% a 90%) de ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

40 Se pueden emplear los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención en terapias de combinación, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticas se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o posteriormente a, uno o más de otros agentes terapéuticos o procedimientos médicos deseados. La combinación particular de terapias (agentes terapéuticos o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los agentes terapéuticos deseados y/o procedimientos y el efecto terapéutico deseado que se va a alcanzar. Se apreciará también que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, el compuesto de la presente invención se puede administrar simultáneamente con otro agente anti-inflamatorio o inmunosupresor); tales como, pero no limitado a los NSAIDS, DMARDS, esteroides, o biológicos, tales como terapias de anticuerpos) o pueden conseguir diferentes efectos (por ejemplo, control de cualesquier efectos adversos).

50 Se pueden administrar los compuestos de la invención por vía intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, tópica, oral, o por otros medios aceptables. Los compuestos se pueden utilizar para tratar afecciones artríticas en los mamíferos (es decir, humanos, animales de granja, y animales domésticos), aves, lagartos, y cualquier otro organismo, que pueda tolerar los compuestos.

La invención también proporciona un paquete o equipo farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos con

uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. Opcionalmente asociado a dicho contenedor (s) puede haber una nota en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, cuya nota refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, uso o venta para administración humana.

5 Administración a un sujeto

Algunos aspectos de la invención implican administrar una cantidad efectiva de una composición a un sujeto para conseguir un resultado específico. Por lo tanto se pueden formular composiciones de molécula pequeña útiles de acuerdo con los métodos de la presente invención en cualquier forma adecuada para uso farmacéutico.

10 Las formulaciones de la invención se administran en soluciones farmacéuticamente aceptables, que pueden contener rutinariamente concentraciones farmacéuticamente aceptables de sal, agentes reguladores, conservantes, portadores compatibles, adyuvantes, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos.

15 Para uso en terapia, una cantidad efectiva del compuesto se puede administrar a un sujeto por cualquier modo que permite que el compuesto sea absorbido por las células objetivo apropiadas. "Administrar" la composición farmacéutica de la presente invención se puede lograr mediante cualquier medio conocido por el experto común en la técnica. Las rutas específicas de administración incluyen pero no se limitan a oral, transdérmica (por ejemplo, mediante un parche), inyección parenteral (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, intratecal, etc.), o de mucosa (intranasal, intratraqueal, inhalación, intrarrectal, intravaginal, etc.). Una inyección puede ser en un bolo o una infusión continua.

20 Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención a menudo se administran por vía intravenosa, intramuscular, o por otros medios parenterales, o por aplicación de "pistola de gen" biolística a la epidermis. También se pueden administrar mediante aplicación intranasal, inhalación, por vía tópica, por vía oral, o como implantes, e incluso es posible el uso rectal o vaginal. Las formas de preparación farmacéutica líquidas o sólidas adecuadas son, por ejemplo, soluciones acuosas o salinas para inyección o inhalación, microencapsuladas, encocleadas, recubiertas sobre partículas de oro microscópicas, contenidas en liposomas, nebulizados, aerosoles, 25 gránulos para implante en la piel, o se secan sobre un objeto afilado con el que se va a rascar piel. Las composiciones farmacéuticas también incluyen gránulos, polvos, comprimidos, comprimidos recubiertos, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, emulsiones, suspensiones, cremas, gotas o preparaciones con liberación prolongada de compuestos activos, en cuya preparación se utilizan habitualmente excipientes y aditivos y/o auxiliares tales como disgregantes, aglutinantes, agentes de recubrimiento, agentes de hinchamiento, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes o solubilizantes como se describió anteriormente. Las composiciones farmacéuticas son adecuadas para uso en una variedad de sistemas de suministro de fármacos. Para una breve revisión de los métodos actuales para administración de fármacos, véase Langer R (1990) Science 249: 1527-1533.

35 La concentración de compuestos incluidos en las composiciones utilizadas en los métodos de la invención puede variar desde aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 100 μ M. Se considera que las dosis efectivas varían desde aproximadamente 10 picomoles/kg a aproximadamente 100 micromol/kg.

40 Las composiciones farmacéuticas preferiblemente se preparan y se administran en unidades de dosis. Las unidades de dosis líquidas son frascos o ampollas para inyección u otra administración parenteral. Las unidades de dosis sólidas son comprimidos, cápsulas, polvos y supositorios. Para el tratamiento de un paciente, dependiendo de la actividad del compuesto, manera de administración, propósito de administración (es decir, profiláctica o terapéutica), naturaleza y gravedad del trastorno, edad y peso corporal del paciente, pueden ser necesarias diferentes dosis. La administración de una dosis dada se puede llevar a cabo mediante administración única en forma de una unidad de dosis individual o además varias unidades de dosis más pequeñas. También se contempla la administración repetida y de múltiples dosis a intervalos específicos de días, semanas o meses de diferencia por la invención.

45 Las composiciones se pueden administrar per se (puras) o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Cuando se utiliza en medicina, las sales deben ser farmacéuticamente aceptables, pero se pueden utilizar sales no farmacéuticamente aceptables convenientemente para preparar sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Dichas sales incluyen, pero no se limitan a, aquellas preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, p-tolueno sulfónico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, fórmico, malónico, succínico, naftaleno-2-sulfónico, y bencenosulfónico. También, dichas sales se 50 pueden preparar como sales de metales alcalinotérreos o alcalinos, tales como sales de sodio, potasio o calcio del grupo de ácido carboxílico.

55 Los agentes reguladores adecuados incluyen: ácido acético y una sal (1-2% p/v); ácido cítrico y una sal (1-3% p/v); ácido bórico y una sal (0.5 a 2.5% p/v); y ácido fosfórico y una sal (0.8 a 2% p/v). Los conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio (0.003 hasta 0.03% p/v); clorobutanol (0.3 a 0.9% p/v); parabenos (0.01 a 0.25% p/v) y timerosal (0.004 a 0.02% p/v).

5 Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen convenientemente preparaciones acuosas estériles, que pueden ser isotónicas con la sangre del receptor. Entre los vehículos y disolventes aceptables están agua, solución de Ringer, solución salina regulada con fosfato, y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos, estériles son convencionalmente empleados como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier mineral fijo blando o aceites no minerales que incluyen mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables. Las formulaciones portadoras adecuadas para administración subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, etc. se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA.

10 Los compuestos útiles en la invención se pueden suministrar en mezclas de más de dos de dichos compuestos. Una mezcla puede incluir adicionalmente uno o más adyuvantes, además de la combinación de compuestos.

15 Una variedad de rutas de administración está disponible. El modo particular seleccionado dependerá, por supuesto, del compuesto particular seleccionado, edad y estado de salud general del sujeto, la afección particular que se va a tratar, y la dosificación requerida para la eficacia terapéutica. Los métodos de esta invención, generalmente hablando, se pueden practicar utilizando cualquier modo de administración que sea médicamente aceptable, lo que significa cualquier modo que produzca niveles de respuesta efectivos sin provocar efectos adversos clínicamente inaceptables. Los modos de administración preferidos se discutieron anteriormente.

20 Las composiciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner los compuestos en asociación con un portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan al asociar uniforme e íntimamente los compuestos en asociación con un portador líquido, un portador sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si es necesario, dar forma al producto.

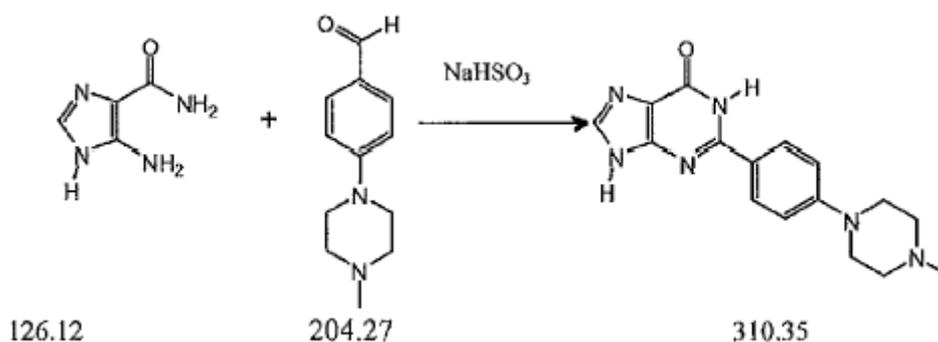
25 Otros sistemas de administración pueden incluir sistemas de suministro de liberación en tiempo, liberación retardada o liberación sostenida. Dichos sistemas pueden evitar administraciones repetidas de los compuestos, aumentando la conveniencia para el sujeto y el médico. Muchos tipos de sistemas de liberación están disponibles y son conocidos por aquellos expertos comunes en la técnica. Incluyen sistemas a base de polímeros tales como poli(lactida-glicólido), copolioxalatos, policaprolactonas, poliesteramidas, poliortoésteres, ácido polihidroxibutírico, y polianhídridos. Las microcápsulas de los polímeros anteriores que contienen fármacos se describen en, por ejemplo, la Patente Estadounidense No. 5,075,109. Los sistemas de suministro también incluyen sistemas no poliméricos que son: lípidos que incluyen esteroides tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos o grasas neutras tales como mono, di y tri-glicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas basados en péptidos; recubrimientos de cera; tabletas comprimidas que utilizan aglutinantes y excipientes convencionales; implantes parcialmente fusionados; y similares. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: (a) sistemas de erosión en los que un agente de la invención está contenido en una forma dentro de una matriz tales como aquellos descritos en las Patentes Estadounidenses Nos. 4,452,775, 4,675,189, y 5,736,152,, y (b) sistemas de difusión en los que un componente activo se permea a una tasa controlada desde un polímero tal como se describe en las Patentes Estadounidenses Nos. 3,854,480, 5,133,974 y 5,407,686. Además, se pueden utilizar sistemas de suministro de hardware con base en bomba, algunos de los cuales se adaptan para implante.

Equivalentes

40 Los ejemplos representativos que siguen están destinados a ilustrar la invención y no pretenden, ni se deben interpretar, que limitan el alcance de la invención. Contienen información adicional importante, ejemplificación y orientación que se puede adaptar a la práctica de esta invención en sus diversas realizaciones y equivalentes de las mismas.

EJEMPLOS

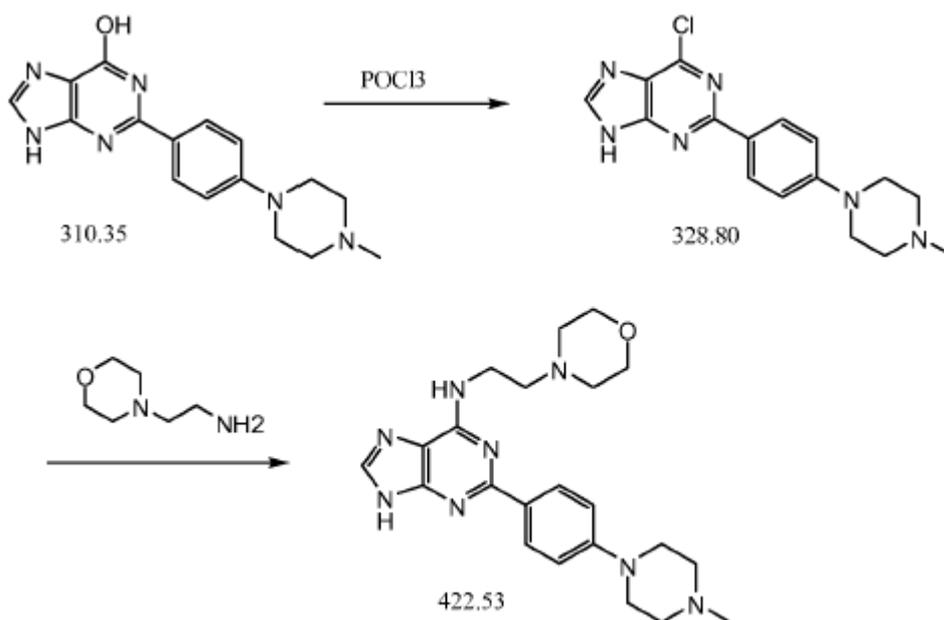
Ejemplo 1



5 Una mezcla de 5-aminoimidazol-4-carboxamida (12.6 gm, 0.10 moles), N-metil-N'- (4-formilfenil)piperazina (20.4 gm, 0.10 moles), metabisulfito de sodio (14.3 gm, 0.075 moles) y agua (1.4 mL) en dimetilacetamida (150 mL) se calienta a 150°C con agitación durante 2 horas. El calor se retira y se agrega con cautela agua (300 mL). La solución marrón resultante luego se enfría en un baño de hielo con agitación. El sólido que se separa se aísla mediante filtración, se lava con agua y se seca. La TLC (sílice, metanol al 25% en cloruro de metileno) muestra la presencia de dos productos; un compuesto amarillo brillante con $r_f = 0.42$ y un compuesto fluorescente azul, incoloro con $r_f = 0.20$. El rendimiento total fue 5.0 gm.

10 El producto crudo se disuelve en metanol al 30% en cloroformo (200 mL) y se agrega gel de sílice (75 gm). Esta mezcla se despoja del solvente bajo vacío para dar la mezcla de producto absorbida en sílice. Este material se deposita sobre la parte superior de una columna de sílice (18 in x 2 in). La columna luego se desarrolla utilizando metanol al 30% en cloroformo que utiliza 5 psi de nitrógeno para acelerar el proceso. Los dos compuestos se separan claramente con el compuesto amarillo que se eluye primero. Las fracciones que contienen los compuestos separados se evaporan para dar el compuesto amarillo en un rendimiento de 2.45 gm y el compuesto incoloro en un rendimiento de 2.49 gm. La RMN del último compuesto fue consistente con la estructura de quinazolinona.

15



Ejemplo 1

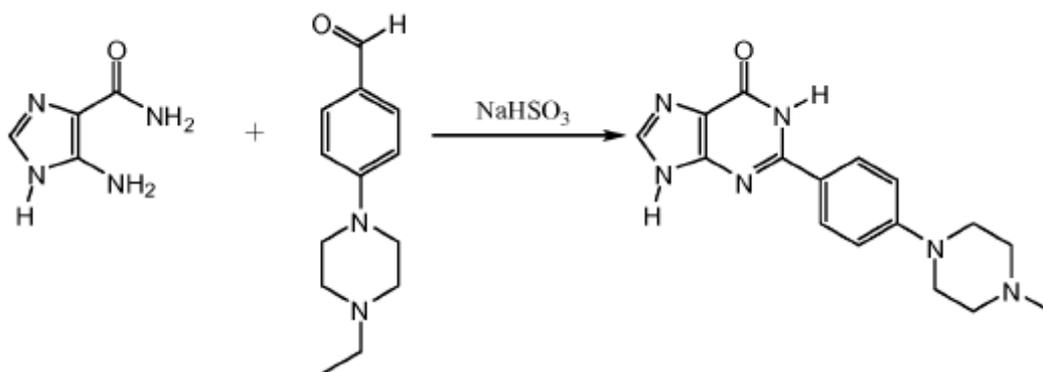
20 El compuesto anterior (1.35 gm, 4.3×10^{-3} moles) se suspende en clorobenceno (10 mL) y se agrega oxiclورو de fósforo (10 mL) seguido por diisopropiletilamina (1.1 gm, 1.5 mL, 8.6×10^{-3} moles). Esta mezcla se agita a 130°C bajo argón durante 5 horas. El exceso de oxiclورو de fósforo se elimina mediante destilación y, después de enfriamiento, la mezcla de clorobenceno se agita con diclorometano (250 mL) y solución de bicarbonato de sodio al 5% (200 mL) hasta que se ha disuelto todo el sólido en el diclorometano (aproximadamente 2 horas). La solución de diclorometano se aísla, se seca sobre sulfato de magnesio y luego se filtra y se evapora bajo vacío. El residuo marrón luego se disuelve en n-butanol (10 mL) y se agrega N-2-aminoetilmorfolina (2.0 mL). Esta solución luego se calienta a reflujo durante la noche.

25 Después de enfriamiento, la reacción se diluye con diclorometano (100 mL). Esta solución se extrae con solución de ácido clorhídrico al 5% (2 X 50 mL). Los extractos ácidos combinados se lavan con diclorometano (50 mL) y luego se hacen básicos mediante la adición de carbonato de sodio sólido. Esta mezcla se extrae con diclorometano (2 X 50 mL).

Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio. Después de filtración para eliminar el agente de secado, los extractos se evaporan bajo vacío. El sólido restante se purifica mediante cromatografía sobre sílice utilizando metanol al 20% en cloroformo como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se agrupan y se evaporan para proporcionar el compuesto deseado en un rendimiento de 123 mg. (6.8% del compuesto hidroxilado). La RMN fue consistente con la estructura. LC/MS: M+1 = 423.31.

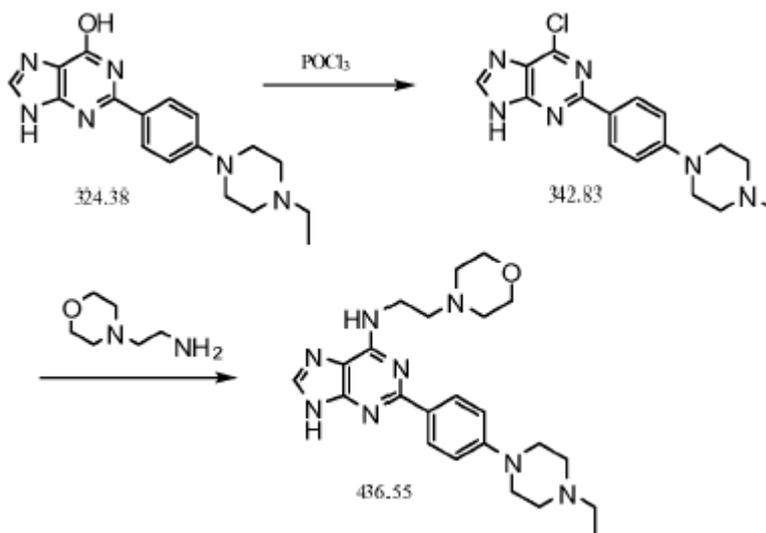
Formación de sal de clorhidrato: La adenina (100 mg, 2.4×10^{-4} moles) se disuelve en etanol en ebullición (4 mL). A esta solución se agrega ácido clorhídrico concentrado (60 μ L). La solución se enfría lo que provoca que la sal de tris-clorhidrato se cristalice como sólido. Esta se aísla mediante filtración y se lava con etanol seguido por éter de dietilo. La sal sólida se seca bajo vacío. Rendimiento = 87.3 mg, Mw = 531.9.

10 Ejemplo 54



Una mezcla de 5-aminoimidazol-4-carboxamida (6.3 gm, 0.05 moles), N-etil-N'-(4-formilfenil)piperazina (10.9 gm, 0.05 moles), metabisulfito de sodio (7.13 gm, 0.037 moles) y agua (675 μ L) en dimetilacetamida (75 mL) se calienta a 150°C con agitación durante 90 minutos. El calor se retira y se agrega con cautela agua (150 mL). La solución marrón resultante luego se enfría en un baño de hielo con agitación. El sólido que se separa se aísla mediante filtración, se lava con agua y se seca. La TLC (sílice, metanol al 25% en cloruro de metileno) muestra la presencia de dos productos; un compuesto amarillo brillante con $r_f = 0.48$ y un compuesto fluorescente azul, incoloro con $r_f = 0.25$. El rendimiento total fue 2.4 gm.

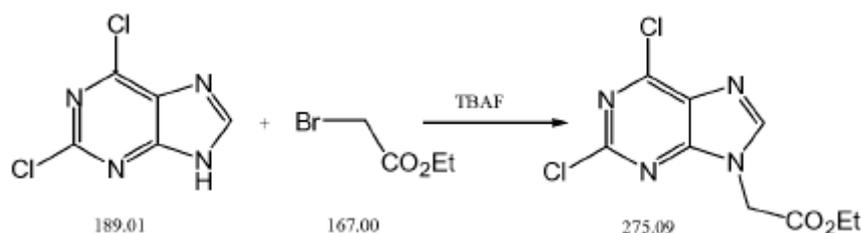
El producto crudo se disuelve en metanol al 20% en cloroformo (200 mL) y se agrega gel de sílice (25 gm). Esta mezcla se despoja de solvente bajo vacío para dar la mezcla de producto absorbida en sílice. Este material se deposita sobre la parte superior de una columna de sílice (18 in X 2 in). La columna luego se desarrolla utilizando metanol al 20% en cloroformo que utiliza 5 psi de nitrógeno para acelerar el proceso. Los dos compuestos se separan claramente con el compuesto amarillo que se eluye primero. Las fracciones que contienen los compuestos separados se evaporan para dar el compuesto amarillo en un rendimiento de 0.77 gm y el compuesto incoloro en un rendimiento de 0.90 gm. La RMN del último compuesto fue consistente con la estructura de quinazolinona.



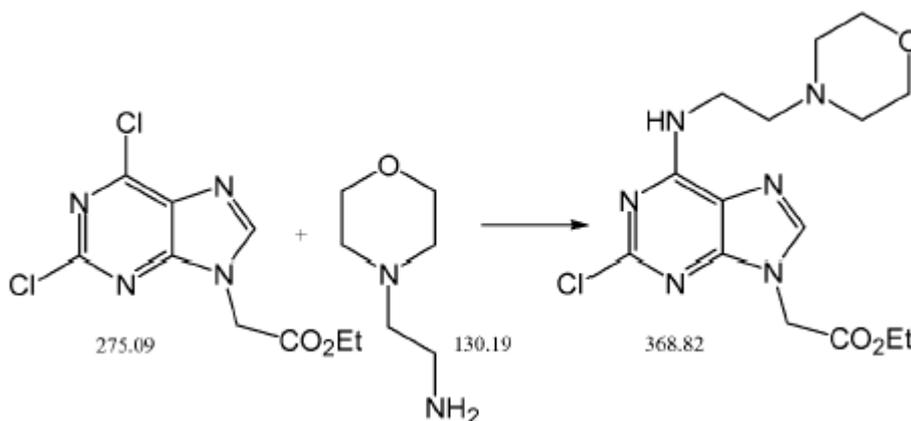
Ejemplo 54

El compuesto anterior (0.90 gm, 2.77×10^{-3} moles) se suspende en clorobenceno (20 mL) y se agrega oxiclورو de fósforo (1.0 mL). Esta mezcla se agita a 130°C bajo argón durante 9 horas. Después de enfriamiento el clorobenceno se decanta del sólido marrón oscuro. El sólido se agita con diclorometano (250 mL) y solución de bicarbonato de sodio al 5% (200 mL) hasta que se ha disuelto todo el sólido en el diclorometano (aproximadamente 2 horas). La solución de diclorometano se aísla, se seca sobre sulfato de magnesio y luego se filtra y se evapora bajo vacío. El residuo marrón luego se disuelve en n-butanol y se agrega N-2-aminoetilmorfolina (2.0 mL). Esta solución luego se calienta a reflujo durante 3 horas. Después de enfriamiento, la reacción se filtra para eliminar algún material insoluble y luego se diluye con éter de dietilo (200 mL). Esta solución se extrae con solución de ácido clorhídrico al 5% (2 X 50 mL). Los extractos ácidos combinados se lavan con éter de dietilo (100 mL) y luego se hacen básicos mediante la adición de carbonato de sodio sólido. Esta mezcla se extrae con diclorometano (2 X 50 mL). Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio. Después de filtración para eliminar el agente de secado, los extractos se evaporan bajo vacío. El sólido restante se purifica mediante cromatografía sobre sílice utilizando metanol al 20% en cloroformo como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se agrupan y se evaporan para proporcionar el compuesto deseado en un rendimiento de 90 mg. (7.4% del compuesto hidroxilo). La RMN fue consistente con la estructura.

Ejemplo 55

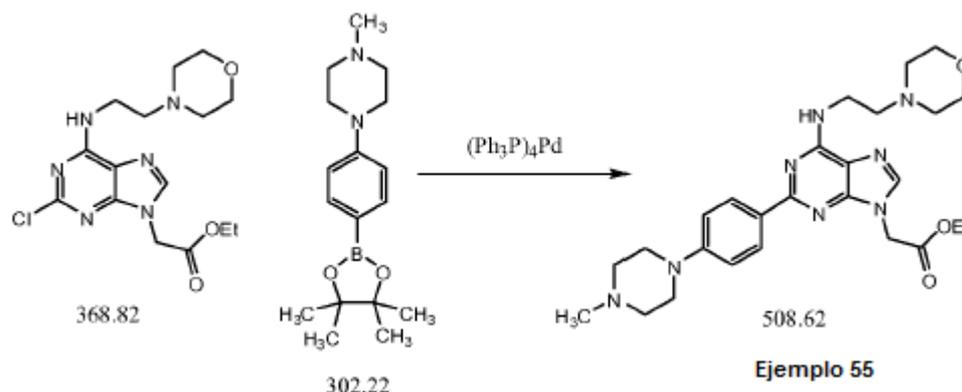


Una solución de 2,4-dicloropurina (1.0 gm, 5.3×10^{-3} moles) y bromoacetato de etilo (1.67 gm, 1.0×10^{-3} moles) en tetrahidrofurano (5 mL) se trata con una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (10 mL, 1.0M, 1.0×10^{-2} moles). Después de agitación durante 30 minutos una TLC (sílice, metanol al 10% en cloruro de metileno) muestra que el material de partida ($R_f = 0.38$) se ha convertido claramente en un producto único ($R_f = 0.74$). La reacción se diluye en éter de dietilo (100 mL) y esta solución se lava con agua (2 X 50 mL). Después de secado sobre sulfato de magnesio, la solución se filtra para eliminar el agente de secado y los filtrados se evaporan bajo vacío. El residuo blanco sólido se recristaliza a partir de acetato de etilo (5 mL) y hexano (20 mL) para dar el producto cristalino en un rendimiento de 0.95 gm (65.2%).



La carboetoxipurina (0.95 gm, 3.45×10^{-3} moles) y N-2-aminoetilmorfolina (583 mg, 588 μL , 4.48×10^{-3} moles) se combinan en 2-metiltetrahidrofurano (10 mL) y 2-propanol (3 mL). Después que se calienta a reflujo durante 60 minutos, una TLC (sílice, metanol al 10% en cloruro de metileno) muestra que queda un poco de material de partida. Se agrega más N-2-aminoetilmorfolina (315 mg, 318 μL , 2.42×10^{-3} moles) y se continúa el calentamiento durante 15 minutos. Una TLC (sílice, metanol al 10% en cloruro de metileno) muestra que el material de partida ($R_f = 0.74$) se ha convertido claramente en un producto único ($R_f = 0.33$). La reacción se enfría y se diluye con cloruro de metileno (100 mL). Esta solución se lava con bicarbonato de sodio saturado (50 mL) seguido por agua (50 mL) y luego se seca sobre sulfato de magnesio. La solución se filtra para eliminar el agente de secado y los filtrados se evaporan bajo vacío para dar un aceite. El aceite se disuelve en éter de dietilo (15 mL) y esta solución se enfría en el refrigerador. El producto se cristaliza como un sólido blanco y se aísla mediante filtración. Después de lavado con éter de dietilo y secado se obtiene

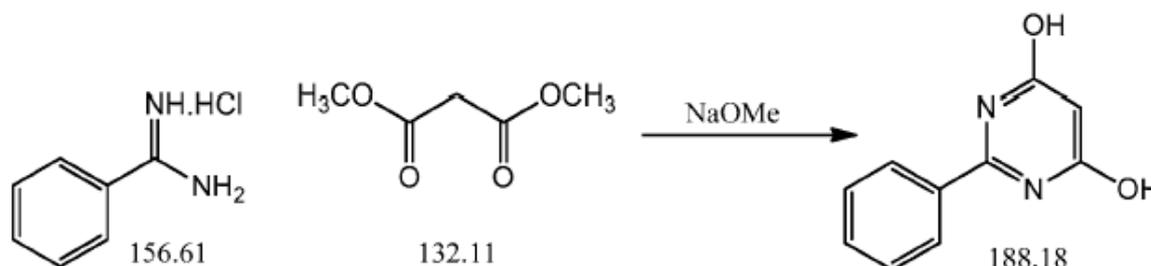
0.98 gm (77%) del producto purificado como un sólido blancuzco.



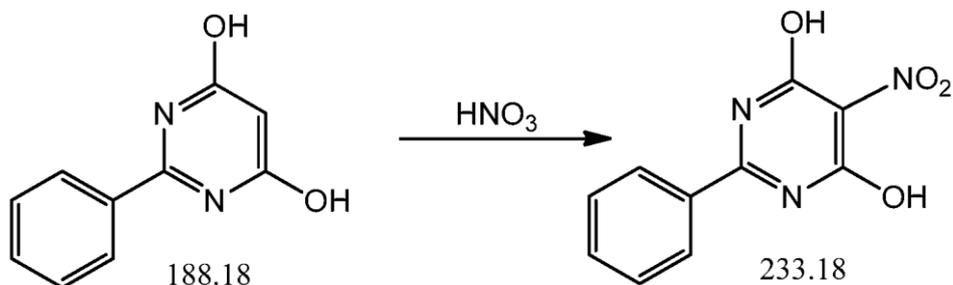
En un matraz de fondo redondo con una barra de agitación se combinan los siguientes:

1.	El derivado de cloroadenina anterior	0.50 gm	1.36×10^{-3} moles
2.	El éster de ácido piperazina borónico	0.45 gm	1.50×10^{-3} moles
3.	Carbonato de potasio	0.11 gm	7.70×10^{-4} moles
4.	Tetrakis trifenílfosfina paladio	34.5 mg	2.99×10^{-5} moles
5.	Acetonitrilo	5 mL	
6.	Agua	5 mL	

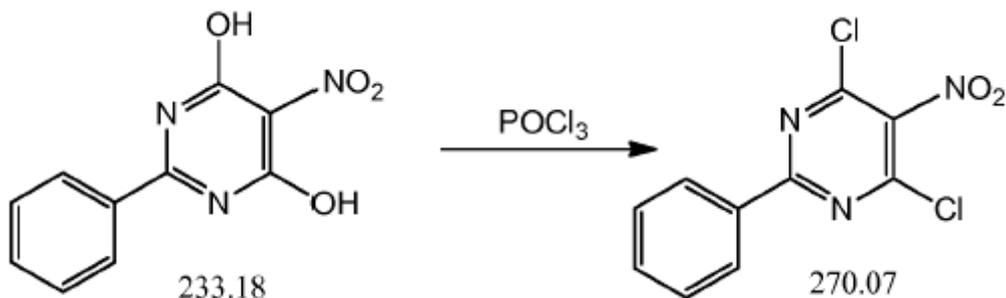
- 5 El matraz se evacua y enjuaga con argón antes de ser calentado a 70°C durante 90 minutos. La TLC (sílice, metanol al 10% en cloruro de metileno) muestra la formación de dos puntos de productos. Un compuesto fluorescente azul ($R_f = 0.17$) y un compuesto no fluorescente ($R_f = 0.15$). Parece que se ha consumido la adenina de partida ($R_f = 0.33$). La reacción se enfría y se somete a partición entre agua (100 mL) y cloruro de metileno (100 mL). La solución orgánica se aísla y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de filtración los solventes se eliminan bajo vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre sílice y el producto se eluye al cambiar gradualmente el eluyente a metanol al 20% en cloruro de metileno. Las fracciones que contienen el producto se agrupan y se evaporan para dar la purina en un rendimiento de 63 mg. $^1\text{H RMN}$: 1.22 ppm, Triplete, 3H, 2.50 ppm, multiplete, 4H, 2.83 ppm, doblete, 3H, 3.02 ppm, triplete, 2H, 3.18 ppm, multiplete, 4H, 3.58 ppm, multiplete, 8H, 3.95 ppm, doblete, 6H, 4.19 ppm, cuartero, 2H, 5.15 ppm, singlete, 2H, 7.05 ppm, doblete, 2H, 8.15 ppm, singlete, 1H, 8.24 ppm, doblete, 2H.
- 10
- 15 La purina (63 mg, 1.2×10^{-4} moles) se disuelve en metanol (3 mL) y se agrega una solución de ácido sulfúrico en metanol (104 μL de una solución de 233 mg/mL, 2.46×10^{-4} moles). Después de enfriamiento en el refrigerador, la sal de bisulfato sólida se aísla mediante centrifugación. Después de lavado (7 mL de 50/50 metanol/ éter de etilo), el sólido se seca bajo vacío para dar la sal de bisulfato ($M_w = 704.78$) como un sólido de color canela. El rendimiento fue 47.1 mg.
- 20 **Ejemplo 56**



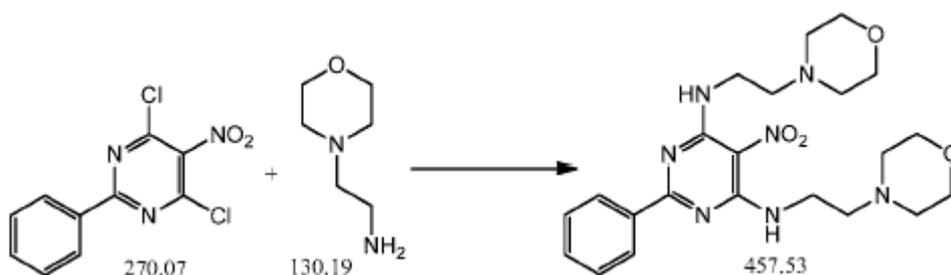
- 5 Clorhidrato de benzamidina (26.0 gm, 0.166 moles) y malonato de dimetilo (21.9 gm, 0.166 moles) se combinan en metanol seco (200 mL). Esta mezcla se agita como metóxido de sodio al 30% en metanol (89.7 gm, 0.498 moles) se agrega. Un precipitado de cloruro de sodio formado y esta mezcla se agita a 55°C. durante 2 horas. La mezcla de la reacción se diluye con agua (500 mL) para formar una solución clara. Esta se acidifica mediante la adición de ácido acético (35 mL) lo que provoca un precipitado blanco que se forma rápidamente. Después de agitación durante 30 minutos, el sólido se aísla mediante filtración. La torta de filtro se lava, a su vez con agua, metanol y acetona. Después de secado, la 2-fenil-4,6-dihidroxipirimidina se obtiene en un rendimiento de 25 gm (80%) como un sólido blanco.



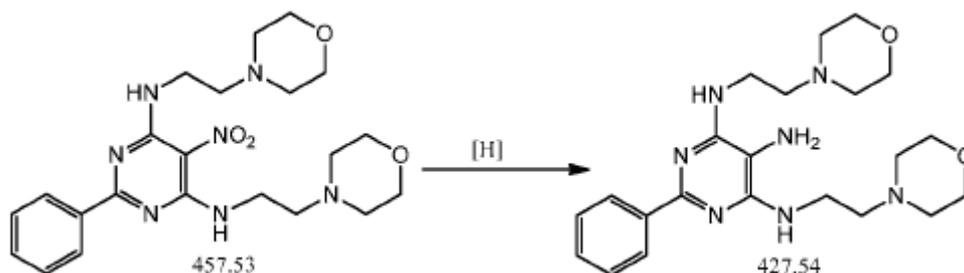
- 10 Una mezcla de 2-fenil-4,6-dihidroxipirimidina (15.6 gm, 8.29×10^{-2} moles) y ácido acético (45 mL) se arremolinan juntos cuando se agrega lentamente ácido nítrico al 90% mediante pipeta de pasteurización. Una vez se completa la adición, la solución roja resultante se agita a 50°C. durante 45 minutos. Luego se agrega agua (150 mL) y la mezcla resultante se agita sobre hielo. Una vez enfriada, el sólido se aísla mediante filtración y se lava con agua. El sólido luego se lava con 2-propanol y se seca para proporcionar la nitropirimidina como un sólido púrpura en un rendimiento de 5.3 gm (27.4%).



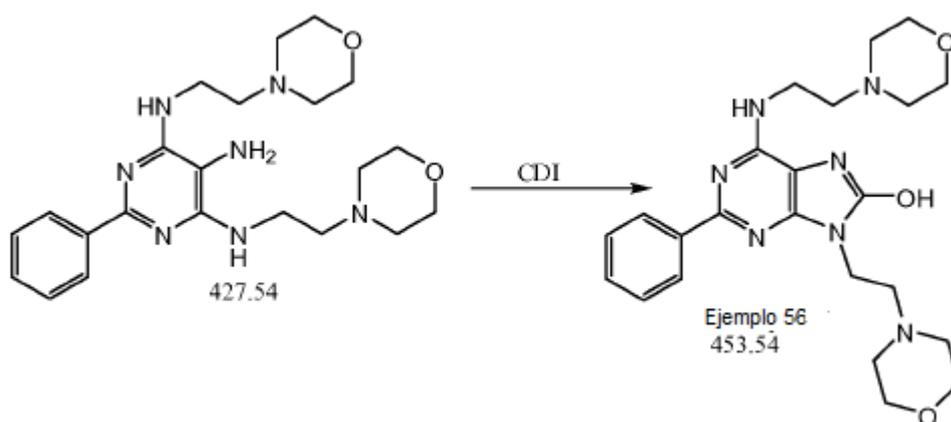
- 15 Una lechada de 2-fenil-4,6-dihidroxi-5-nitropirimidina (5.3 gm, 2.27×10^{-2} moles) en oxiclورو de fósforo (23 mL) se agita cuando se agrega lentamente diisopropiletilamina (7.0 mL). La solución naranja resultante se calienta a 100°C. durante una hora. El exceso de oxiclورو de fósforo se elimina bajo presión reducida y el material residual se trata con hielo y agua (100 gm). El precipitado amarillo, sólido se extrae en acetato de etilo (200 mL) y esta solución se lava con solución salina. Después de secado sobre sulfato de magnesio, la solución se filtra y se evapora bajo presión reducida.
- 20 El sólido restante se recrystaliza a partir de 2-propanol para proporcionar la 2-fenil-4,6-dicloro-5-nitropirimidina como un sólido amarillo en un rendimiento de 3.2 gm (52%).



- 25 Una mezcla de 2-fenil-4,6-dicloro-5-nitropirimidina (3.2 gm, 1.18×10^{-2} moles) y N-2-aminoetilmorfolina (3.39 gm, 3.42 mL, 2.6×10^{-2} moles) con diisopropiletilamina (4.50 mL) en 2-propanol (50 mL) se calienta a ebullición. Después de 2 horas a reflujo la solución caliente se enfría sobre hielo. Luego de enfriamiento, el producto se cristaliza como un sólido amarillo. Este se aísla mediante filtración, se lava con 2-propanol y se seca para proporcionar el producto en un rendimiento de 4.6 gm, (85.2%).



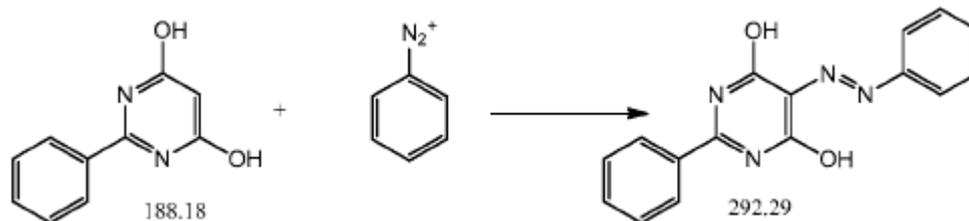
5 La nitro pirimidina (1.83 gm, 4.0×10^{-3} moles) se agita en metanol (20 mL) y THF (10 mL). A esta se agrega formato de amonio (1.3 gm) se disuelve en agua (4 mL) junto con paladio sobre carbono al 10% (200 mg). Después que se calienta a reflujo durante 3 horas, la TLC (sílice, metanol al 10% en cloruro de metileno) muestra consumo del compuesto nitro ($R_f = 0.65$) con un producto único ($R_f = 0.13$). Después de enfriamiento, el catalizador se elimina mediante filtración y los filtrados se diluyen con cloruro de metileno (200 mL). La solución se lava con agua (50 mL) y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de filtración para eliminar el sulfato de magnesio, los solventes se eliminan bajo presión reducida para proporcionar la triaminopirimidina como un sólido roda pálido.



10 La triaminopirimidina anterior se agita en cloruro de metileno (30 mL) y se agrega carbonil diimidazol (0.65 gm). Una solución de color osado pálido formada de esta manera se agita durante la noche. Se agrega agua (20 mL) y se continúa la agitación durante 30 minutos. Se agrega cloruro de metileno (100 mL) y la mezcla se lava con agua (50 mL). LA solución de cloruro de metileno se seca sobre sulfato de magnesio antes de que se filtre y se evapore bajo presión reducida. El sólido blanco residual se purifica mediante cromatografía sobre sílice utilizando metanol al 10% en cloruro de metileno como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se agrupan y se evaporan para proporcionar el

15 Ejemplo 56 como un polvo blanco en un rendimiento de 919 mg (51%). LC/MS: $M+1 = 454.32$. 1H RMN: 2.5 ppm, multiplete, 12H, 3.25 ppm, multiplete, 4H, 3.55 ppm, multiplete, 6H, 4.0 ppm, multiplete, 2H, 7.3 ppm, multiplete, 3H, 8.3 ppm, multiplete, 2H.

Ejemplo 57



20

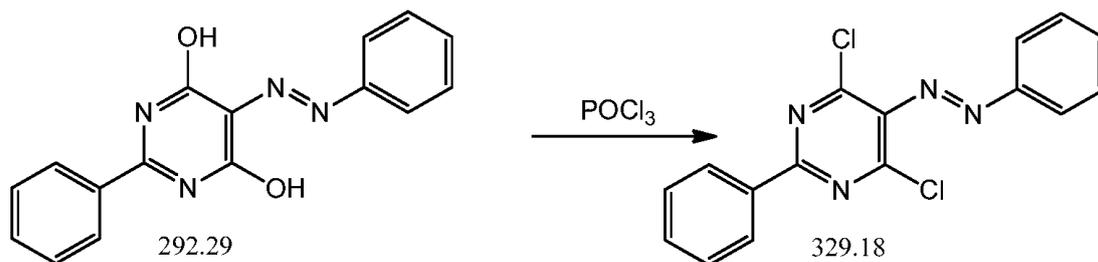
Solución 1:

25 La anilina (9.3 gm, 0.10 moles) se disuelve en agua (200 mL) y hielo (100 gm) contiene ácido clorhídrico concentrado (20 mL). Esta solución se agita cuando una solución de nitrito de sodio (6.9 gm, 0.10 moles) disuelta en agua (50 mL) se deja caer. Una vez se completa la adición la solución de diazonio se mantiene sobre hielo cuando se prepara la solución.

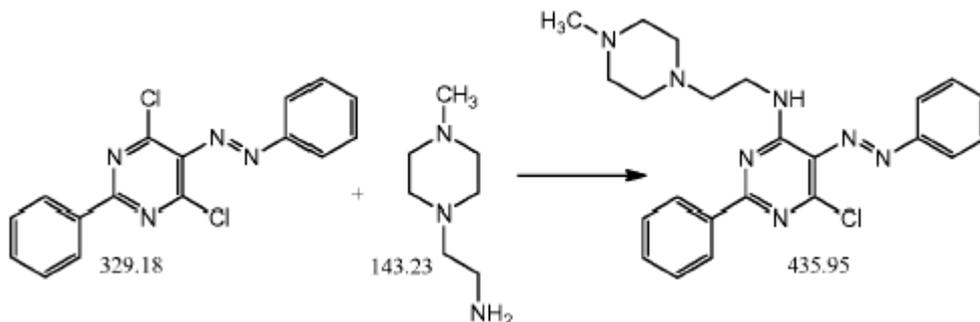
Solución 2:

Hidróxido de sodio (24 gm, 0.60 moles) y 2-fenil-4,6-dihidroxipirimidina (18.8 gm, 0.10 moles) se disuelven en agua (200 mL) y una vez se completa la disolución, se agrega hielo (100 gm).

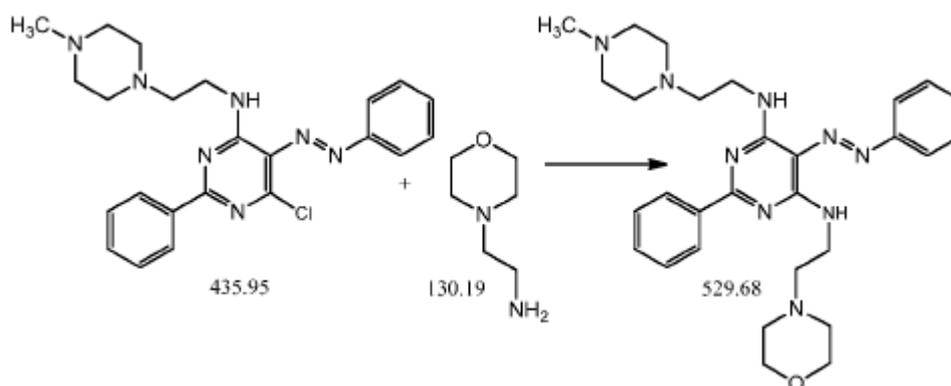
- 5 La solución 1 se vierte lentamente en la solución 2 a una temperatura de hielo con agitación. La solución naranja brillante resultante se agita y la sal de sodio del compuesto azo se cristaliza formando una lechada espesa. Después de 30 minutos, la lechada espesa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y después de agitación durante 30 minutos, el compuesto azo se aísla mediante filtración. El sólido húmedo se lava con agua y se seca para proporcionar la azopirimidina como un sólido amarillo en un rendimiento de 12.8 gm (43.7%)



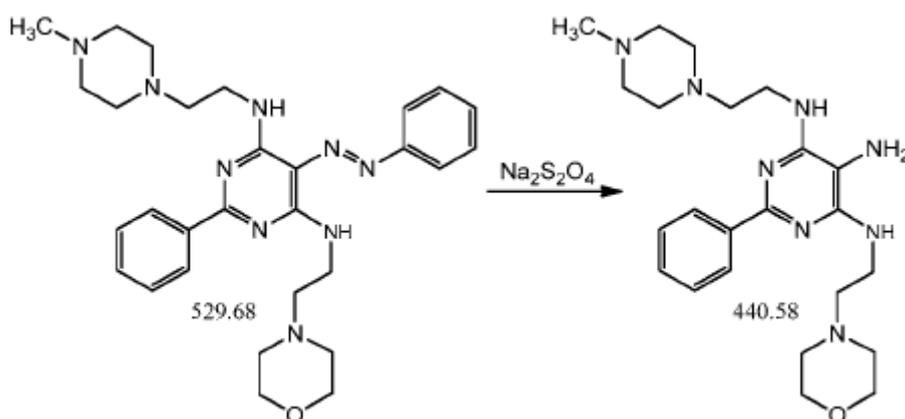
- 10 La dihidroxifenilazopirimidina (11.7 gm, 0.04 moles) se pulveriza y se mezcla con oxiclورو de fósforo (45 mL). Esta mezcla se agita cuando se agrega lentamente diisopropiletilamina (12.3 mL). La lechada naranja resultante se calienta a reflujo durante 1 hora. Luego de enfriamiento, el exceso de oxiclورو de fósforo se elimina bajo presión reducida. El material residual se trata con hielo y este luego se extrae con cloruro de metileno (300 mL). Los extractos de cloruro de metileno se lavan con agua (2 X 150 mL) antes de que se sequen sobre sulfato de magnesio. Después de filtración, el disolvente se elimina bajo presión reducida. El material residual se agita con una mezcla 50/50 de acetato de etilo y hexano (50 mL). El sólido resultante se aísla mediante filtración y se lava con una mezcla 50/50 de acetato de etilo y hexano. Después de secado, se obtiene 10.5 gm (79.7%) del producto como un sólido naranja.
- 15



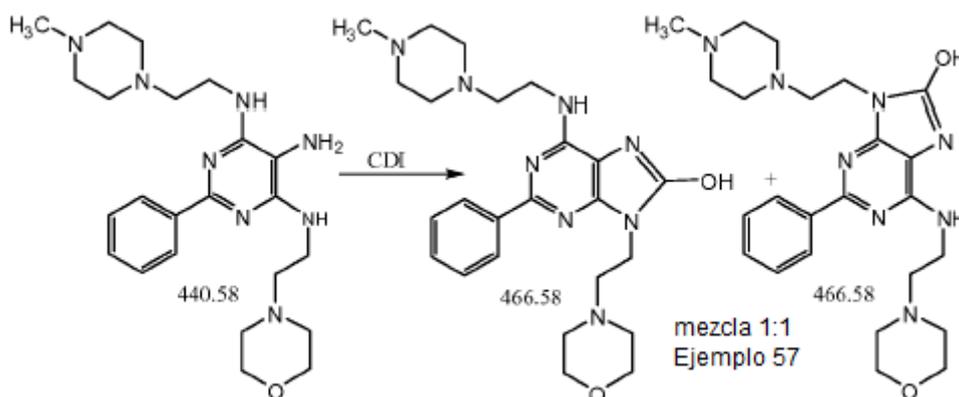
- 20 La dicloropirimidina (2.30 gm, 6.98×10^{-3} moles) se disuelve en cloruro de metileno y se agrega N-metil-N'-(2-aminoetil)piperazina (1.0 gm, 6.98×10^{-3} moles). Después de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, la TLC (sílice, metanol al 10% en cloruro de metileno) muestra algo de material de partida restante ($R_f = 0.91$) junto con un producto único ($R_f = 0.32$). Se agrega diisopropiletilamina (0.902 gm, 1.22 mL, 6.98×10^{-3} moles) y esta solución se calienta a 45°C. durante 90 minutos. Después de enfriamiento, el cloruro de metileno se elimina bajo presión reducida y el material restante se purifica mediante cromatografía sobre sílice utilizando metanol al 15% en cloruro de metileno como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se agrupan y se evaporan para proporcionar 2.1 gm (69%) del producto como un sólido naranja.
- 25



5 La monocloropirimidina (1.7 gm, 3.9×10^{-3} moles) y N-(2-aminoetil)morfolina (5.08 gm, 3.9×10^{-2} moles) se combinan y se calientan a 150°C . Una solución naranja oscura formada luego de calentar y después de calentar durante 15 minutos, la TLC (metanol al 15% en cloruro de metileno) muestra a un único compuesto ($R_f = 0.37$). La solución de enfía a 60°C . y se agrega 2-propanol (25 mL). Luego de enfriamiento, el producto se cristaliza como un sólido amarillo. Este se aísla mediante filtración, se lava con 2-propanol y se seca para dar 1.7 gm (82.3%) de la diaminofenilazopirimidina.



10 La azopirimidina (1.7 gm, 3.2×10^{-3} moles) se agita en agua (25 mL) que contiene ácido acético (1.0 mL). Esta mezcla se calienta a 65°C . formando una solución naranja. A esta solución agitada se agrega ditionito de sodio (3 gm) en 3 porciones iguales durante 5 minutos. Después de la última adición, se ha formado una solución incolora. Después de agitación a 65°C . durante unos 15 minutos adicionales la solución se enfía y se hace básica mediante la adición de carbonato de potasio. El aceite que se ha separado se extrae en cloruro de metileno (100 mL) y los extractos se secan sobre sulfato de magnesio. Después de filtración, el cloruro de metileno se evapora bajo presión reducida. El material restante se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.



15

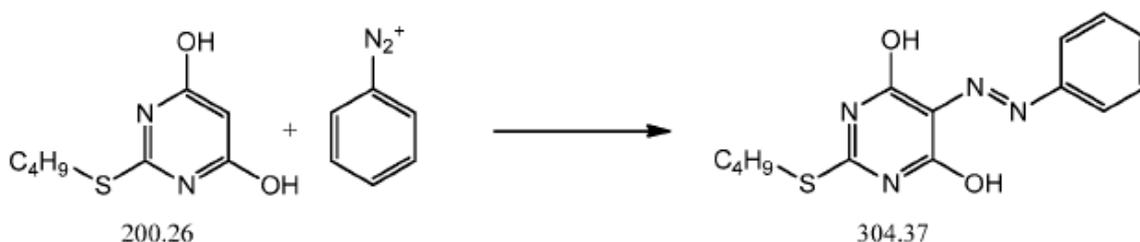
La triaminopirimidina anterior se disuelve en cloruro de metileno (25 mL). A esta solución se agrega carbonildiimidazol (800 mg, 4.9×10^{-3} moles) y esta solución se agita a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se eliminan bajo presión reducida y el material restante se purifica mediante cromatografía sobre sílice utilizando metanol al 12.5%

metanol en cloruro de metileno como eluyente. Para eluir el producto, el eluyente se cambia a metilamina al 1% y metanol al 25% en cloruro de metileno. Las fracciones que contienen el producto se agrupan y se evaporan bajo presión reducida. El aceite resultante se solidifica rápidamente luego de reposo. El sólido se tritura en éter de dietilo y luego se aísla mediante filtración. Esto proporciona una mezcla de isómeros en una relación 1:1 según se determina por RMN. El rendimiento fue 730 mg. LC/MS: M+1 = 467.37

Ejemplo 58



Ácido tiobarbitúrico (14.4 gm, 0.10 moles) y bromuro de n-butilo (15.07 gm, 11.84 mL, 0.11 moles) se combinan en metanol (300 mL), agua (100 mL) y metóxido de sodio al 30% en metanol (19.81 gm, 0.11 moles). Esta mezcla se agita y se calienta a reflujo, el calor se elimina y se continúa la agitación cuando la temperatura cae a temperatura ambiente. Se agrega hidróxido de sodio sólido (4.4 gm, 0.11 moles) y la solución turbia resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La lechada que se ha formado se calienta a reflujo para proporcionar una solución clara. Se agrega agua caliente (400 mL) seguida por ácido acético (15 mL). Luego de enfriamiento a temperatura ambiente se ha formado una suspensión. El sólido se aísla mediante filtración y se lava con agua antes de que se seque para proporcionar 14.5 gm (72%) del producto como un sólido blanco.



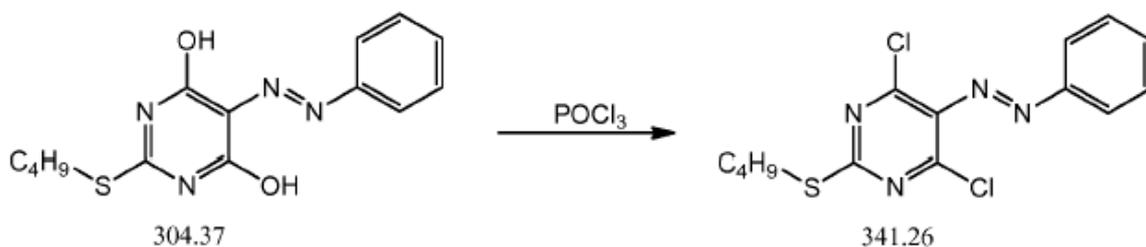
Solución 1:

Anilina (6.56 gm, 0.07 moles) se disuelve en agua (200 mL) y hielo (100 gm) que contiene ácido clorhídrico concentrado (14 mL). Esta solución se agita cuando una solución de nitrito de sodio (4.9 gm, 0.07 moles) disuelta en agua (50 mL) se deja caer. Una vez se completa la adición la solución de diazonio se mantiene sobre hielo cuando se prepara la solución 2.

Solución 2:

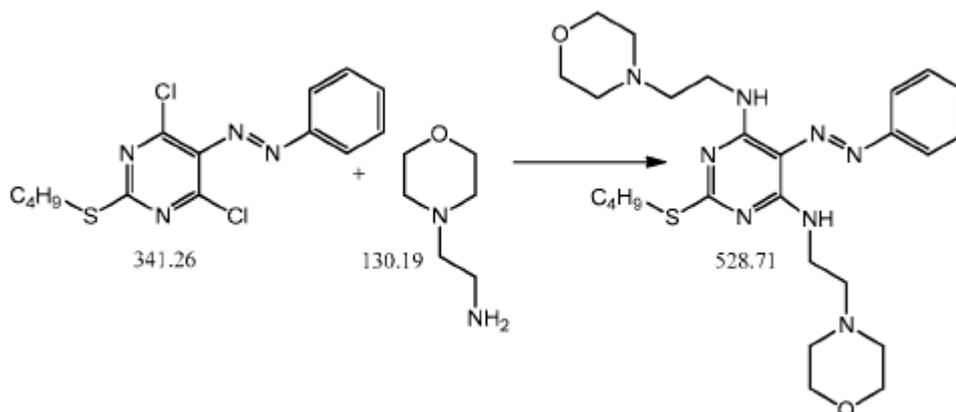
Hidróxido de sodio (16.9 gm, 0.42 moles) y 2-butiltio-4,6-dihidroxipirimidina (14.1 gm, 0.07 moles) se disuelven en agua (200 mL) y una vez se completa la disolución, se agrega hielo (100 gm).

La solución 1 se vierte lentamente en la solución 2 a temperatura de hielo con agitación. La solución naranja brillante resultante se agita y la sal de sodio del compuesto azo se cristaliza formando una lechada espesa. Después de 30 minutos, la lechada espesa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y después de agitación durante 30 minutos, el compuesto azo se aísla mediante filtración. El sólido húmedo se lava con agua y se seca para proporcionar la azopirimidina como un sólido amarillo en un rendimiento de 19.3 gm (90.6 %).

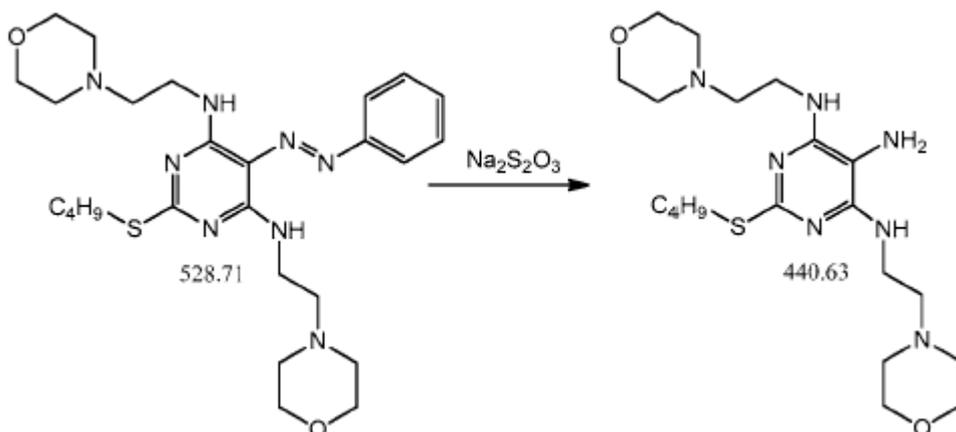


30

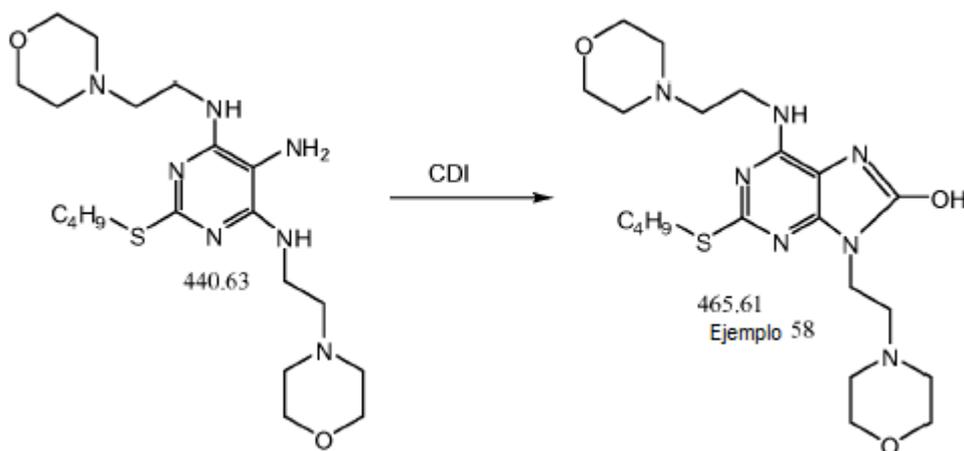
- 5 La dihidroxibutiltioazopirimidina (18.6 gm, 0.061 moles) se pulveriza y se mezcla con oxiclورو de fósforo (80 mL). Esta mezcla se agita cuando se agrega lentamente diisopropiletilamina (20 mL). La temperatura se eleva a 60°C. La solución naranja resultante se calienta a reflujo durante 1 hora. Luego de enfriamiento, el exceso de oxiclورو de fósforo se elimina bajo presión reducida. El material residual se trata con hielo y este luego se extrae con cloruro de metileno (250 mL). Los extractos de cloruro de metileno se lavan con agua (200 mL) seguido por bicarbonato de sodio al 5% (200 mL) antes de que se seque sobre sulfato de magnesio. Después de filtración, el disolvente se elimina bajo presión reducida para dar 20 gm del producto como un aceite rojo.



- 10 Una mezcla de 2-butiltio-4,6-dicloro-5-fenilazopirimidina (6.82 gm, 2.0×10^{-2} moles) y N-2-aminoetilmorfolina (10.4 gm, 8.0×10^{-2} moles) en n-butanol (50 mL) se calienta a ebullición. Después de 2 horas a reflujo la solución caliente se diluye con 2-propanol (100 mL) y luego se enfría. Luego de enfriamiento, el producto se cristaliza como un sólido amarillo. Este se aísla mediante filtración, se lava con 2-propanol y se seca para proporcionar el producto en un rendimiento de 6.8 gm, (64.3%).

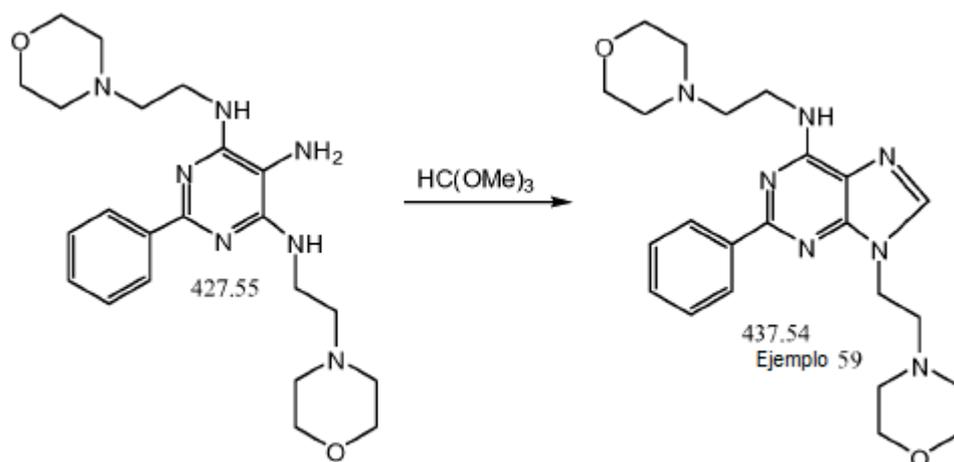


- 15 La azopirimidina (6.8 gm, 1.29×10^{-2} moles) se agita en agua (100 mL) que contiene ácido acético (4.0 mL) y ácido clorhídrico concentrado (1.2 mL). Esta mezcla se calienta a 60°C. formando una solución naranja. A esta solución agitada se agrega ditionito de sodio (14 gm) en 4 porciones iguales durante 10 minutos. Después de la última adición, se ha formado una solución amarilla pálida. Después de agitación a 60°C. durante unos 30 minutos adicionales la solución se enfría y se hace básica mediante la adición de carbonato de potasio. El aceite que se ha separado se extrae en cloruro de metileno (200 mL) y los extractos se secan sobre sulfato de magnesio. Después de filtración, el cloruro de metileno se evapora bajo presión reducida. El material restante se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20



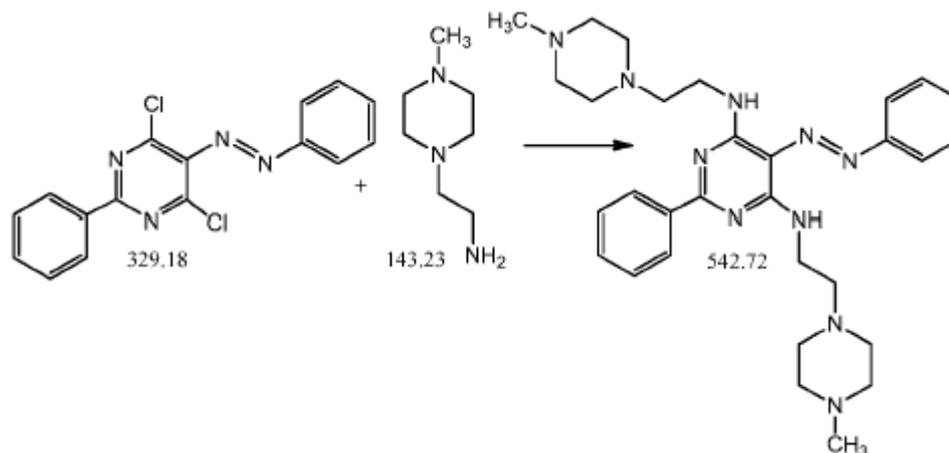
La triaminopirimidina anterior se disuelve en cloruro de metileno (100 mL). A esta solución se agrega carbonildiimidazol (3.0 gm) y esta solución se agita a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se eliminan bajo presión reducida y el material restante se disuelve en acetato de etilo (150 mL). La solución de acetato de etilo se extrae con ácido clorhídrico al 5% (2 X 100 mL) y los extractos combinados se lavan con acetato de etilo (100 mL). Los extractos acuosos ácidos se hacen básicos mediante la adición de carbonato de potasio y el aceite precipitado se extrae en cloruro de metileno (150 mL). Después de secado sobre sulfato de magnesio la solución se filtra y los filtrados se evaporan bajo presión reducida. El material restante se purifica mediante cromatografía sobre sílice utilizando metanol al 10% en cloruro de metileno como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se agrupan y se evaporan bajo presión reducida. El aceite resultante se solidifica rápidamente luego de reposo para dar el producto como un sólido blanco. El rendimiento fue 1.25 gm. LC/MS: M+1 = 466.4.

Ejemplo 59

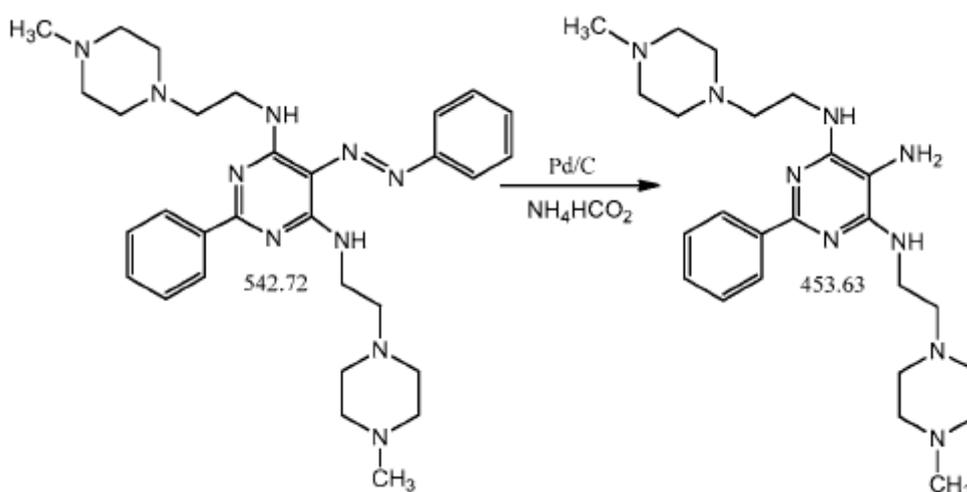


La triaminopirimidina anterior se agita en trimetilortoformato (10 mL), y metanol (10 mL). A esta solución se agrega ácido clorhídrico concentrado (750 μ L). El calentamiento proporciona una solución amarilla pálida. Esta solución se agita a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se eliminan bajo presión reducida y el material restante se agita con solución de carbonato de potasio al 10% (50 mL) y cloruro de metileno (50 mL). La solución de cloruro de metileno se seca sobre sulfato de magnesio y la solución se filtra. Los filtrados se evaporan bajo presión reducida. El material restante se purifica mediante cromatografía sobre sílice utilizando metanol al 10% en cloruro de metileno como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se agrupan y se evaporan bajo presión reducida. El aceite resultante se disuelve en éter de dietilo provocando que el producto se cristalice. El producto se aísla mediante filtración, se lava con éter de dietilo y se seca para dar el producto como un sólido blanco. El rendimiento fue 200 mg. ^1H RMN: 2.6 ppm, triplete, 8H, 2.7 ppm, triplete, 2H, 2.8 ppm, triplete, 2H, 3.7 ppm, triplete, 4H, 3.8 ppm, triplete, 4H, 4.0 ppm, multiplete, 2H, 4.4 ppm, triplete, 2H, 6.5 ppm, triplete, 1H, 7.4 ppm, multiplete, 3H, 7.9 ppm, singlete, 1H, 8.5 ppm, multiplete, 2H. LC/MS: M+1 = 438.4.

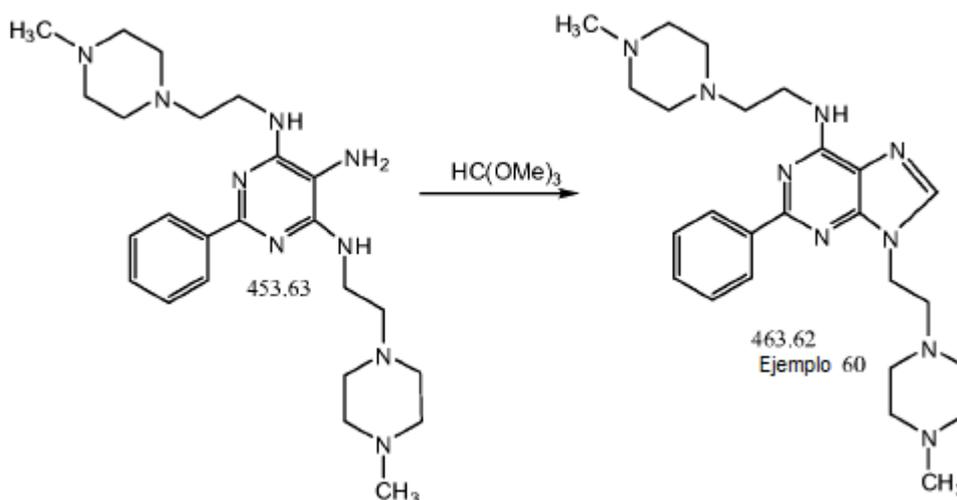
Ejemplo 60



5 La dicloropirimidina (3.29 gm, 0.01 moles) se disuelve en n-butanol (30 mL) y se agrega N-metil-N'-(2-aminoetil) piperazina (3.0 gm, 2.1×10^{-2} moles). Esta mezcla se calienta a 115°C. formando una solución naranja oscura. Después de 2 horas, la TLC (sílice, metanol al 25% en cloruro de metileno) muestra algo de material restante junto con un producto único. Se agrega diisopropiletilamina (02.58 gm, 0.02 moles) junto con N-metil-N'-(2-aminoetil) piperazina adicional (1.0 gm, 7.0×10^{-3} moles) y esta solución se calienta a 115°C. durante unas 2 horas adicionales. Después de enfriamiento la reacción se diluye con hexano (100 mL) y esta solución se extrae con agua (50 mL). La solución de hexano se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y los solventes se eliminan bajo presión reducida. Se hierva el sólido naranja restante en hexano (50 mL) y luego se enfría sobre hielo. El sólido se aísla mediante filtración, se lava con hexano y se seca. El rendimiento fue 3.0 gm, (55%).

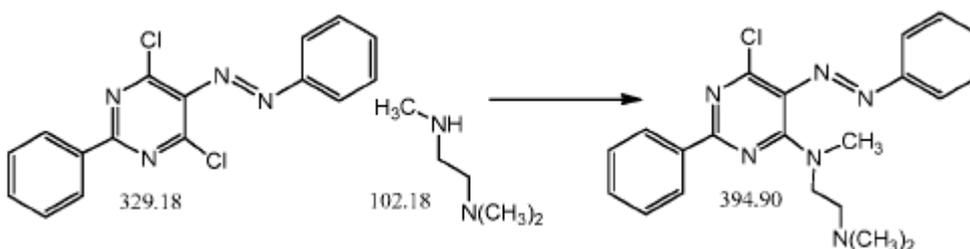


15 La fenilazopirimidina (3.0 gm, 5.53×10^{-3} moles) se agita en metanol (30 mL) y THF (30 mL). A esta se agrega formato de amonio (3.0 gm) se disuelve en agua (6 mL) junto con paladio sobre carbono al 10% (200 mg). Después que se calienta a 55°C durante 15 minutos, la TLC (sílice, metanol al 25% en cloruro de metileno) muestra el consumo del compuesto azo. Se agrega agua (10 mL) y se continúa la agitación durante 5 minutos. Después de enfriamiento, el catalizador se elimina mediante filtración y los filtrados se hacen básicos mediante la adición de carbonato de potasio (4 gm). Después de agitación durante 5 minutos la mezcla se extrae con cloruro de metileno (200 mL). La solución se seca sobre sulfato de magnesio. Después de filtración para eliminar el sulfato de magnesio, los solventes se eliminan bajo presión reducida. Al resto aceitoso se agrega 1:1 éter de dietilo y hexano (100 mL). Después de agitación durante 5 minutos los solventes se decantan y la triamina se seca bajo vacío. Esta se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

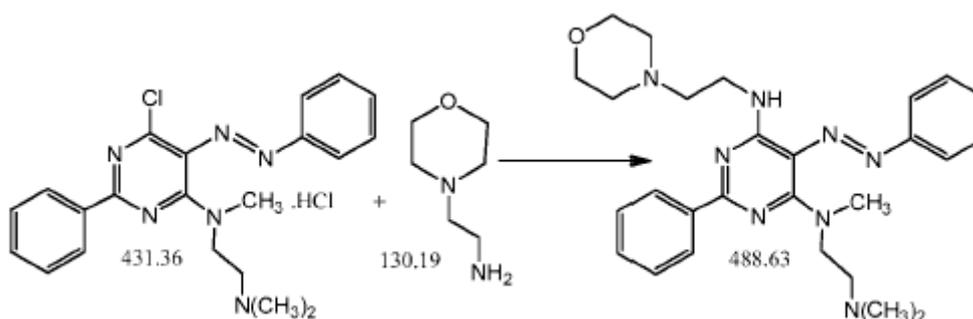


5 La triaminopirimidina anterior se agita en trimetilortoformata (30 mL), y metanol (30 mL). A esta solución se agrega ácido clorhídrico concentrado (3.0 mL). Esta solución se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Los solventes se eliminan bajo presión reducida y el material restante se agita con solución de carbonato de potasio al 5% (200 mL) y cloruro de metileno (200 mL). La solución de cloruro de metileno se seca sobre sulfato de magnesio y la solución se filtra. Los filtrados se evaporan bajo presión reducida. El material restante se disuelve en etanol (100 mL) y se agrega ácido sulfúrico (1.08 gm, 1.1×10^{-2} moles) disuelto en etanol (20 mL). La sal de sulfato se precipita y se aísla mediante filtración. La sal se lava con etanol y luego se lava con éter de dietilo y se seca para dar el producto como un sólido. El rendimiento fue 2.7 gm. LC/MS: M+1 = 464.5.

10 Ejemplo 61

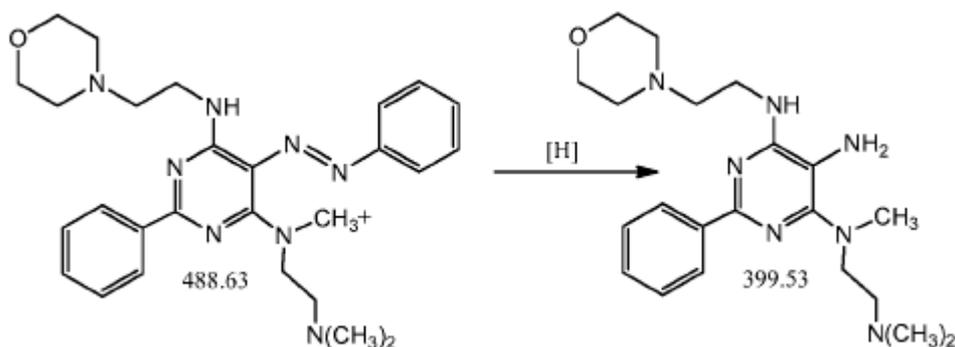


15 La dicloropirimidina (3.29 gm, 0.01 moles) se disuelve en 2-propanol (30 mL) y se agrega N,N,N'trimetiletlenodiamina (1.12 gm, 0.011 moles). Esta lechada se calienta a 60°C. lo que provoca la formación de una solución naranja oscura clara. Se continúa el calentamiento durante 15 minutos. Después de enfriamiento sobre hielo se ha separado un sólido. Este se aísla mediante filtración y se lava con 2-propanol, seguido por éter de dietilo. Después de secado se obtiene 3.7 gm (86%) del producto como la sal de clorhidrato naranja.



20 La monocloropirimidina (3.7 gm, 8.58×10^{-3} moles) y N-(2-aminoetil)morfolina (3.35 gm, 2.57×10^{-2} moles) se combinan en n-butanol (40 mL) y se calientan a 115°C. Una solución naranja oscura formada luego de calentar y después de calentar durante 10 minutos, la TLC (metanol al 10% en cloruro de metileno) muestra conversión limpia a un compuesto

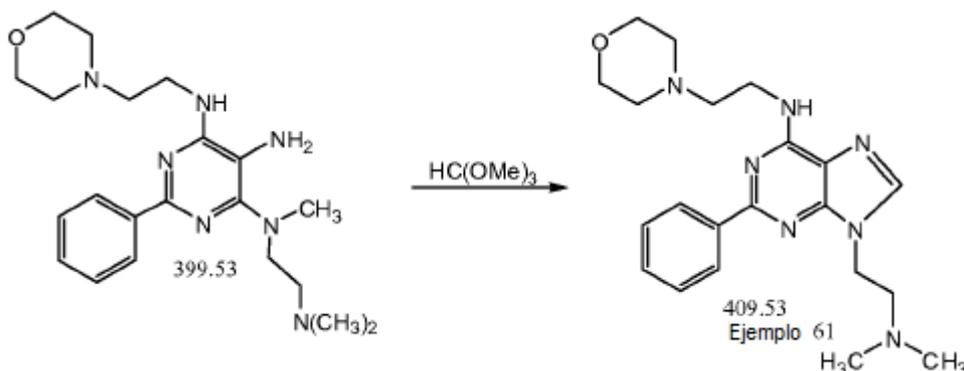
único ($R_f = 0.63$). Después de enfriamiento, el butanol se elimina bajo presión reducida. El material restante se purifica mediante cromatografía sobre sílice utilizando metanol al 10% en cloruro de metileno como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se agrupan y se evaporan para dar un aceite que se solidifica luego de reposo. El rendimiento fue 3.5 gm de la diaminofenilazopirimidina.



5

La fenilazopirimidina (3.5 gm, 7.2×10^{-3} moles) se agita en metanol (50 mL) y THF (50 mL). A esta se agrega formato de amonio (5.0 gm) se disuelve en agua (10 mL) junto con paladio sobre carbono al 10% (200 mg). Después que se calienta a 60°C durante 60 minutos, la TLC (sílice, metanol al 25% en cloruro de metileno) muestra consumo del compuesto azo. Se agrega agua (20 mL) y la agitación se continúa durante 5 minutos. Después de enfriamiento, el catalizador se elimina mediante filtración y los filtrados se evaporan bajo presión reducida. El material acuoso resultante se hace básico mediante la adición de carbonato de potasio (5 gm). Después de agitación durante 5 minutos la mezcla se extrae con cloruro de metileno (200 mL). La solución se seca sobre sulfato de magnesio. Después de filtración para eliminar el sulfato de magnesio, los solventes se eliminan bajo presión reducida. Al resto aceitoso se agrega hexano (100 mL). Después de agitación durante 5 minutos los solventes se decantan y la triamina se seca bajo vacío. Esta se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

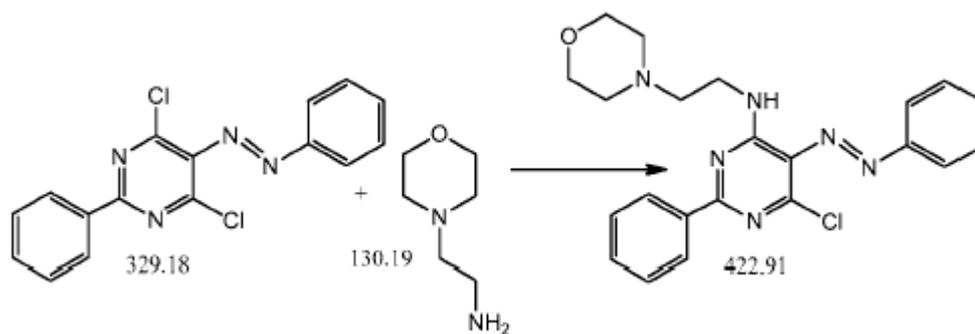


20

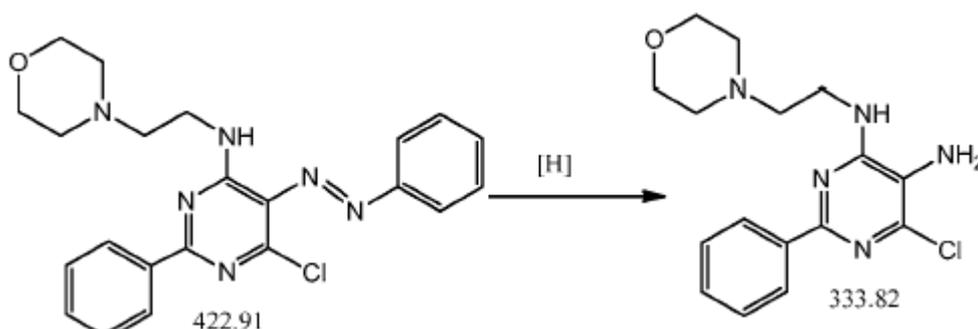
25

La triaminopirimidina anterior se agita en trimetilorthoformato (30 mL), y metanol (30 mL). A esta solución se agrega ácido clorhídrico concentrado (3.5 mL). Esta solución se agita a temperatura ambiente durante 90 min. Los solventes se eliminan bajo presión reducida y el material restante se agita con solución de carbonato de potasio al 10% (100 mL) y cloruro de metileno (150 mL). La solución de cloruro de metileno se seca sobre sulfato de magnesio y la solución se filtra. Los filtrados se evaporan bajo presión reducida. El material restante se purifica mediante cromatografía sobre sílice utilizando metanol al 15% en cloruro de metileno. Las fracciones que contienen el producto se agrupan y se evaporan bajo presión reducida. El material restante (645 mg) se disuelve en etanol (25 mL) y éter de dietilo (25 mL). A esta solución se agrega ácido sulfúrico (307 mg, 3.13×10^{-3} moles) se disuelve en etanol (2 mL). La sal de sulfato se precipita y se aísla mediante filtración. La sal se lava con éter de dietilo y se seca para dar el producto como un sólido. El rendimiento fue 710 mg. LC/MS: $M+1 = 410.5$.

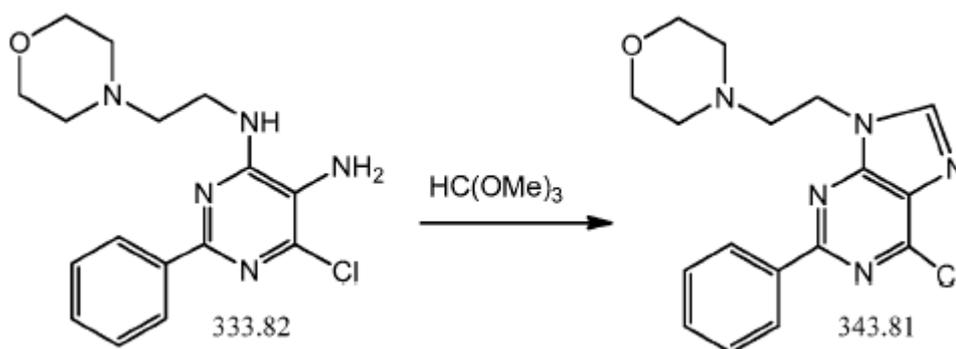
Ejemplo 62



5 La dicloropirimidina (3.29 gm, 0.01 moles) se agita en 2-propanol con N-(2-aminoetil)morfolina (1.43 gm, 0.011 moles) y diisopropiletilamina (1.29 gm, 0.01 moles). Esta se calienta a reflujo y se agrega n-butanol (15 mL). Después de calentar a reflujo durante 15 minutos, la TLC (sílice, 50% acetato de etilo en hexano) muestra que se ha formado un producto único ($R_f = 0.53$). Después de enfriamiento, el producto sólido se aísla mediante filtración, se lava con 2-propanol y se seca. El rendimiento fue 3.9 gm (92.2%) del producto como un sólido naranja.

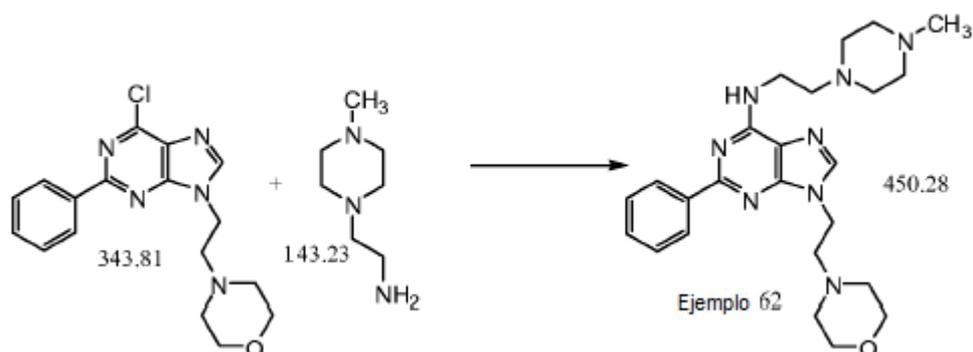


10 La fenilazopirimidina (1.0 gm, 2.36×10^{-3} moles) y cloruro de tetrabutilamonio (1.0 gm) se agitan en metanol (15 mL) y THF (35 mL). A esto se agrega formato de amonio (1.0 gm) se disuelve en agua (2 mL) junto con paladio sobre carbono al 10% (250 mg). Después que se calienta a 60°C durante 150 minutos, la TLC (sílice, metanol al 10% en cloruro de metileno) muestra consumo del compuesto azo. Se agregan acetato de etilo (100 mL) y carbonato de potasio al 5%. La solución de acetato de etilo se seca sobre sulfato de magnesio. Después de filtración para eliminar el sulfato de magnesio, los solventes se eliminan bajo presión reducida. Esta se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.



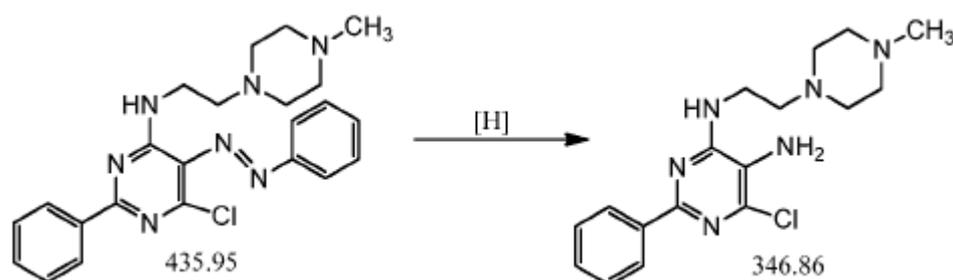
15 La diamina cruda anterior se agita en trimetilortofornato (30 mL), y metanol (30 mL). A esta solución se agrega ácido clorhídrico concentrado (3.0 mL). Esta solución se agita a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se eliminan bajo presión reducida y el material restante se agita con solución de carbonato de potasio al 10% (100 mL) y cloruro de metileno (100 mL). La solución de cloruro de metileno se seca sobre sulfato de magnesio y la solución se filtra. Los filtrados se evaporan bajo presión reducida. El material restante se purifica mediante cromatografía sobre sílice utilizando metanol al 10% en cloruro de metileno. Las fracciones que contienen el producto se agrupan y se evaporan bajo presión reducida. El material restante se utiliza en la siguiente etapa.

20

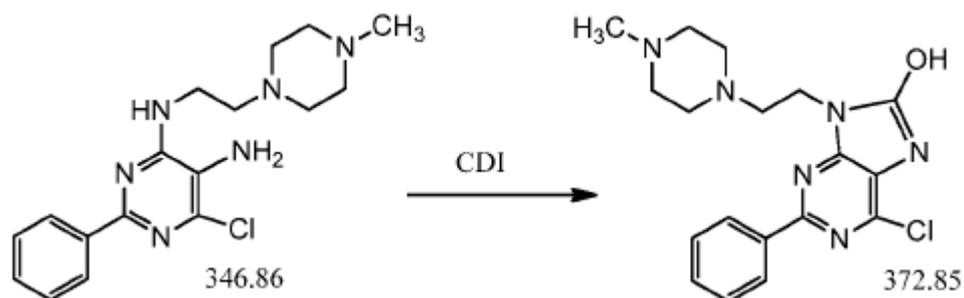


5 La cloropurina anterior se disuelve en n-butanol (15 mL) y se agrega N-metil-N'-(2-aminoetil)piperazina (2.0 gm). Esta solución se calienta a 100°C durante 1 hora. La TLC (sílice, metanol al 25% en cloruro de metileno) muestra formación de un producto principal en Rf = 0.46. El butanol se elimina bajo presión reducida. El material restante se purifica mediante cromatografía sobre sílice utilizando metanol al 20% en cloruro de metileno. Las fracciones que contienen el producto se agrupan y se evaporan bajo presión reducida. El material restante (144.5 mg) se disuelve en etanol (4 mL) y éter de dietilo (25 mL). A esta solución se agrega ácido sulfúrico (62.9 mg, 6.42 X 10⁻⁴ moles) se disuelve en etanol (1 mL). La sal de sulfato se precipita y se aísla mediante filtración. La sal se lava con éter de dietilo y se seca para dar el producto como un sólido. El rendimiento fue 165 mg. LC/MS: M+1 = 451.4.

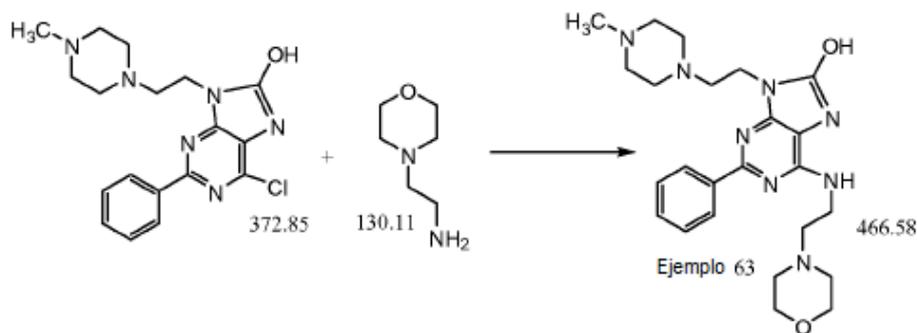
10 Ejemplo 63



15 La fenilazopirimidina (1.0 gm, 2.36 X 10⁻³ moles) y cloruro de tetrabutilamonio (1.0 gm) se agitan en metanol (15 mL) y THF (35 mL). A esta se agrega formato de amonio (1.0 gm) se disuelve en agua (2 mL) junto con paladio sobre carbono al 10% (250 mg). Después que se calienta a reflujo durante 5 minutos se ha formado una solución incolora. La solución se filtra y los filtrados se evaporan bajo presión reducida. El material restante se somete a partición entre agua (100 mL) y cloruro de metileno (150 mL). La solución de cloruro de metileno se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida. El resto se utiliza sin purificación adicional para la siguiente etapa.



20 La cloropirimidina anterior se disuelve en cloruro de metileno (25 mL). A esta solución se agrega carbonildiimidazol (1.49 gm, 9.16 X 10⁻³ moles) y esta solución se agita a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se eliminan bajo presión reducida y el material restante se purifica mediante cromatografía sobre sílice utilizando metanol al 15% en cloruro de metileno como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se agrupan y se evaporan bajo presión reducida. El sólido color canela resultante se aísla en un rendimiento de 560 mg.



La cloropurina anterior (560 mg, 1.2×10^{-3} moles) se disuelve en n-butanol (10 mL) y se agrega N-(2-aminoetil) morfolina (312 mg, 2.4×10^{-3} moles). Esta solución se calienta a reflujo durante 2 horas. La TLC (sílice, metanol al 25% en cloruro de metileno) muestra poca conversión de modo que el butanol se evapora a 140°C . El material restante se calienta, puro, a 140°C . durante 30 minutos. Después de enfriamiento, el aceite marrón restante se purifica mediante cromatografía sobre sílice utilizando metanol al 12.5% metanol en cloruro de metileno como eluyente. Para eluir el producto, el eluyente se cambia a metilamina al 1% y metanol al 25% en cloruro de metileno. Las fracciones que contienen el producto se agrupan y se evaporan bajo presión reducida para dar 124 mg de producto. Este material (124 mg) se disuelve en metanol (10 mL) y a esta solución se agrega ácido sulfúrico (52.3 mg, 5.33×10^{-4} moles) disuelto en metanol (1 mL). El metanol se elimina bajo presión reducida y se agrega éter de dietilo (30 mL). La sal de sulfato se precipita y se aísla mediante filtración. La sal se lava con éter de dietilo y se seca para dar el producto como un sólido. El rendimiento fue 123 mg. LC/MS: M+1 = 467.5.

Ensayo de antagonista de TLR9

Se obtuvieron células HEK-Blue™ -hTLR9 de InvivoGen Inc. y se utilizan para determinar las respuestas accionadas por el antagonismo del compuesto de prueba de TLR9 humana (hTLR9). Las células HEK-Blue™ -hTLR9 se diseñan para estudiar la estimulación de TLR9 humana al monitorizar la activación de NF- κ B. Como se describe por el fabricante, las "células HEK-Blue™ -hTLR9 se obtuvieron por co-transfección del gen hTLR9 y un gen indicador de fosfatasa alcalina embrionaria optimizada secretada (SEAP) en células HEK293. El gen indicador de SEAP se coloca bajo el control del promotor mínimo de IFN- β fusionado a cinco sitios de unión de NF- κ B y AP-1. La estimulación con un ligando de TLR9 activa NF- κ B y AP-1, que induce la producción de SEAP. Los niveles de SEAP se pueden determinar fácilmente con QUANTI-Blue™ un medio de detección que se vuelve púrpura/azul en la presencia de fosfatasa alcalina".

Ensayo de antagonismo de TLR9

Día 1:

Se preparó una suspensión celular de células HEK-Blue™ -hTLR9 en $\sim 450,000$ células por ml en medio de prueba que contenía FBS inactivado por calor al 5% (v/v). Se agregó 180 μl de suspensión celular ($\sim 80,000$ células) por pozo de una placa de fondo plano de 96 pozos y se colocó en una incubadora a 37°C durante la noche.

Día 2

Los compuestos de prueba se diluyeron en serie en medio de ensayo, por lo general partiendo de 10 μM , y diluyendo por 3 veces en una placa maestra de 96 pozos. 20 μl de compuesto de prueba diluido se transfirió utilizando una pipeta de 12 canales de múltiples canales a la placa de células y se incubó a 37°C durante 1 hora. Luego se agregaron 20 μl de un agonista hTLR9 (tales como ODN 2006, 1 μM) a cada pozo y la placa se incubó a 37°C durante la noche.

Día 3

Se preparó QUANTI-Blue™ de Invivogen siguiendo las instrucciones del fabricante. Se agregaron 180 μl de QUANTI-Blue™ resuspendido por pozo de una placa de 96 pozos de fondo plano. Luego, se agregaron 20 μl por pozo de sobrenadante de células HEK-Blue™ -hTLR9 inducidas a la placa y la placa se incubó a 37°C durante 1-3 h. Los niveles de SEAP se determinaron utilizando un espectrofotómetro a 620 nm.

Cálculo de IC_{50}

La inhibición dependiente de la concentración de la producción de SEAP dependiente hTLR9 se expresó como la concentración de compuesto que produce la mitad del nivel máximo de SEAP inducida por solo el agonista hTLR. El porcentaje de actividad se calculó para cada observación utilizando la fórmula: % actividad = $((\text{OD observado} - \text{O.D.})$

antecedente)/(agonista de solo OD – OD antecedente))* 100. El 50% de concentración inhibidora (IC_{50}) se calculó al utilizar un ajuste de curva sigmoïdal de gráfica Hill de 4 parámetros donde el punto de inflexión de la curva sigmoïdal se define como el punto de actividad al 50%. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Ejemplos	IC_{50} (nM)
Ejemplo 54	142
Ejemplo 1	72
Ejemplo 55	5200
Ejemplo 56	8010
Ejemplo 57	271
Ejemplo 58	11150
Ejemplo 59	7533
Ejemplo 60	604
Ejemplo 61	2735
Ejemplo 62	3293
Ejemplo 63	497

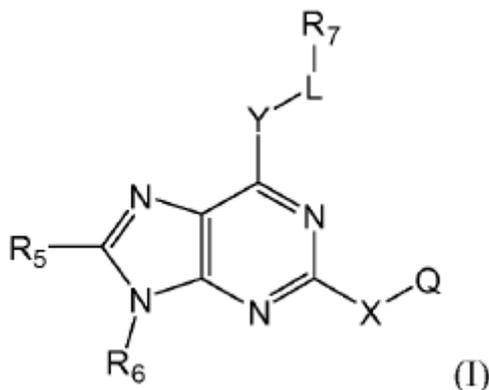
- 5 Los efectos de los artículos de prueba de atenuación del receptor tipo TOLL (TLR) luego de una única dosis intraperitoneal a ratones macho C57Bl/6.

El efecto de atenuación del receptor tipo TOLL (TLR) de los artículos de prueba se evaluó en un ratón C57Bl/6J. Los criterios de valoración primarios incluyeron una recolección de sangre terminal para el análisis de producción de citoquinas en respuesta a inyección de agonista de TLR9 CpG-ADN. Se utilizaron ratones machos C57Bl/6J, de ~8
10 semanas de edad de Jackson Laboratories. Los grupos de prueba fueron 3 ratones por grupo de tratamiento y a los grupos se les administraron artículo de prueba en una serie de dosis descendente dentro del rango de 400 μ g a 10 μ g. El tratamiento de artículo de prueba se dosificó a T = 0 hr mediante inyección intraperitoneal. El tratamiento de agonista (ODN CpG1668) se dosificó una hora más tarde, T = 1 hr mediante inyección intraperitoneal. La necropsia se realizó 3
15 horas después del tratamiento de agonista, T = 4 horas. Las muestras de sangre se recolectaron en tubos separadores de suero, se dejó coagular a temperatura ambiente durante por lo menos 20 minutos, se centrifugó a temperatura ambiente a 3000 g durante 10 minutos, y se extrajo el suero. Se realizó ELISA para determinar los niveles de IL-12 de murino siguiendo el protocolo del fabricante (BioLegend Inc.). Se calcularon los niveles de IL-12 en suero y se graficaron contra la dosis administrada de antagonista y se determinó dosis inhibidora al 50% (ID_{50}). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Ejemplos	μ g ID_{50}
Ejemplo 1	243
Ejemplo 57	348
Ejemplo 60	174

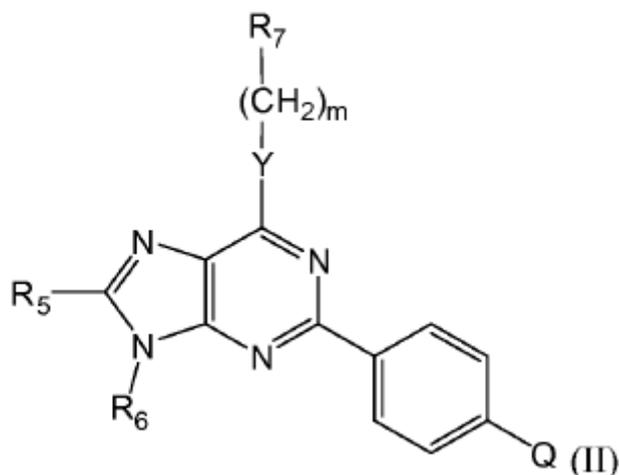
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde

- 5 X está ausente o es un alquilo, alquilamino, cicloalquilo, arilo, o heterociclo;
- Q es H, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{NR}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;
- R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{O}$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4;
- 10 R_7 es H, alquilo, heteroarilo o NR_3R_4 , en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);
- R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo o alquilarilo, o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo;
- Y es oxígeno, azufre, o NR_{11} , donde R_{11} es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;
- 15 R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;
- L es alquilo o alqueno que contiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono;
- R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, NR_bR_c , $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, o $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$;
- 20 R_6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{O}$ alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), arilo, aralquilo, bencilo, heterociclo, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;
- cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; y
- cada ocurrencia de R_b , y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo;
- 25 siempre que cuando R_5 y R_6 sean H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, entonces Q no es H.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X está ausente; o X es alquilo; o X es cicloalquilo; o X es heterociclo; o Y es oxígeno; o Y es azufre; o Y es NR_{11} ; o L es alquilo o alqueno que contiene desde 2 hasta 4 átomos de carbono.
3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de la Fórmula II:



en donde

Q es H, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{NR}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4;

R_7 es H, alquilo, heteroarilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo (C₁-C₄);

m es 2-6;

10 Y es oxígeno, azufre, o NR_{11} , donde R_{11} es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, o arilo;

R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, heterociclo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, NR_bR_c , $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, o $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$;

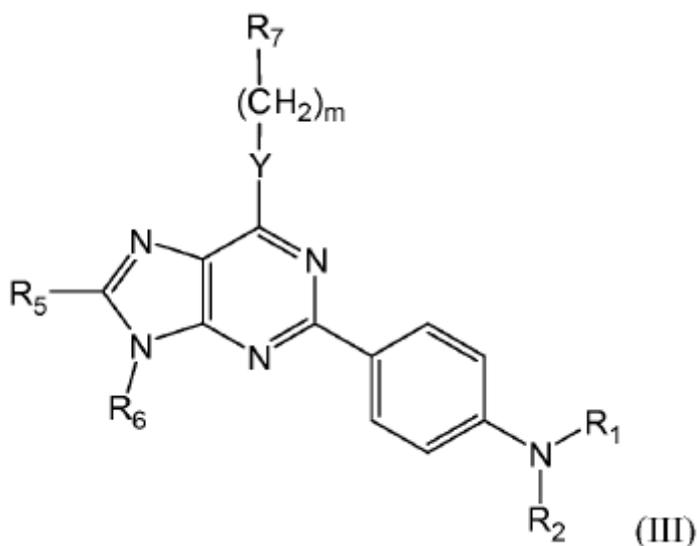
15 R_6 es hidrógeno, alquilo, alqueno, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{O}$ alquilo (C₁-C₄), arilo, aralquilo, heterociclo, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, o arilo; y

20 cada ocurrencia de R_b , y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo;

siempre que cuando R_5 y R_6 sean H o alquilo C₁-C₃, entonces Q no es H.

4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de la Fórmula III:



en donde

5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo (C₁-C₄), fenilo, bencilo, C(=O)R₁₂, (CH₂)_pOR_a, y (CH₂)_pNR_bR_c, en el que p es 2-4;

R_7 es H, alquilo, heteroarilo, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente por alquilo (C₁-C₄);

m es 2-6;

Y es oxígeno, azufre, o NR₁₁, donde R₁₁ es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, o arilo;

10 R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

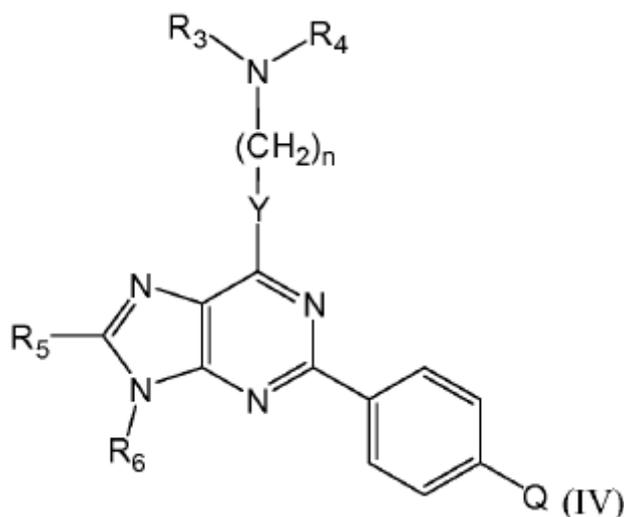
R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, arilo, heterociclo, OR_a, SR_a, S(=O)R_a, S(=O)₂R_a, NR_bR_c, S(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_a, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_a, o NR_bC(=O)R_a;

15 R_6 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, (CH₂)_pC(=O)Oalquilo (C₁-C₄), arilo, aralquilo, heterociclo, (CH₂)_pNR_bR_c, o alquilheterociclo, en donde R es 0-4;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo; y

cada ocurrencia de R_b, y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo.

20 5. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de la Fórmula IV:



en donde

Q es H, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_1\text{R}_2$, $\text{NR}_1(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, OR_1 , SR_1 , o CHR_1R_2 , en el que q es 0 o 1 y p es 2-4;

5 R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4;

n es 2-6;

10 R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, arilo o alquilarilo, o R_3 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo;

R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, arilo, heterociclo, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, NR_bR_c , $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, o $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$;

15 R_6 es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{O}$ alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), arilo, aralquilo, heterociclo, $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, o alquilheterociclo, en donde r es 0-4;

Y es oxígeno, azufre, o NR_{11} , donde R_{11} es hidrógeno, grupo alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, o arilo;

R_{12} es alquilo, arilo, o heterociclo;

cada ocurrencia de R_a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, cicloalquenoilo, alquinoilo, heterociclo, o arilo; y

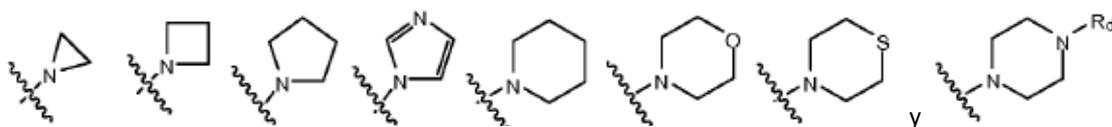
20 cada ocurrencia de R_b , y R_c es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dicho R_b y R_c junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman opcionalmente un heterociclo;

siempre que cuando R_5 y R_6 sean H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, entonces Q no es H.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 5, en donde Q es H, OR_1 , o SR_1 .

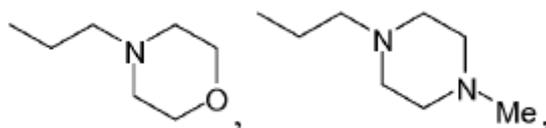
25 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, arilo, alquilarilo, heterociclo, alquilheterociclo, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclo, que se puede sustituir opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), fenilo, bencilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}_a$, y $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_b\text{R}_c$, en el que p es 2-4.

30 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde NR_1R_2 , NR_3R_4 , y NR_bR_c son cada uno independientemente un heterociclo seleccionado de



5 en el que R_d es H, Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, CH_2Me_3 , Ph, CH_2Ph , $C(=O)R_{12}$, $(CH_2)_pOR_a$, y $(CH_2)_pNR_bR_c$, en donde R_{12} es alquilo, fenilo, o heterociclo; R_a , R_b y R_c son cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo (C_1-C_4), o R_b y R_c , junto con el átomo de nitrógeno al cual se adhieren, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado que contiene desde tres hasta siete átomos en el anillo, cuyo anillo puede contener opcionalmente otro heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente se puede sustituir por de uno a cuatro grupos que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, fenilo y bencilo; y p es 2-4; o R_5 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), SR_a , $S(=O)R_a$, $S(=O)_2R_a$, $S(=O)_2NR_bR_c$, en el que R_a , R_b y R_c son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); o

10 R_6 es hidrógeno,

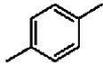
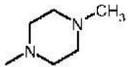
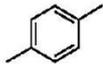
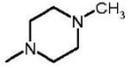
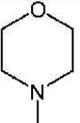
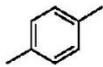
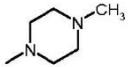
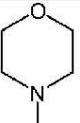
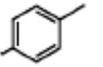
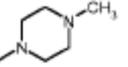
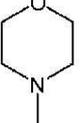
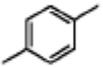
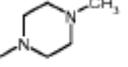
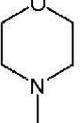
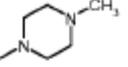
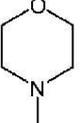
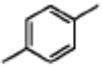
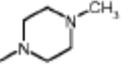
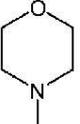
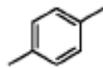
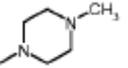
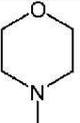
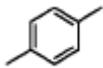
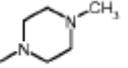
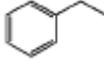


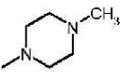
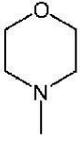
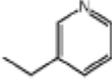
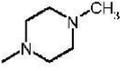
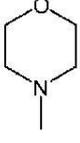
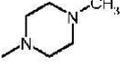
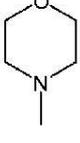
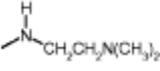
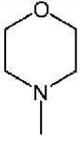
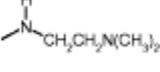
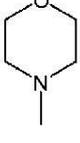
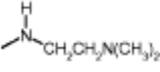
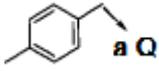
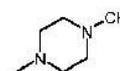
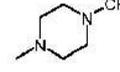
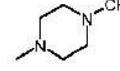
o alquilo (C_1-C_4).

9. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de los Ejemplos 1-63 como se establece en las Tablas 1 y 2 adelante:

15 Tabla 1. Composiciones de purina seleccionadas, en las que $R_7=NR_3R_4$

Ejemplo No.	X	Q	Y	L	R_3	R_4	R_5	R_6
1			NH	- (CH_2) ₂ -	$NR_3R_4 =$		H	H
2			NH	- (CH_2) ₂ -	CH_3	CH_3	H	H
3			NH	- (CH_2) ₂ -	CH_3	CH_3	H	CH_3
4			NH	- (CH_2) ₂ -	CH_3	CH_3	CH_3	H
5	$-(CH_2)_3-$		S	- (CH_2) ₂ -	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3

Ejemplo No.	X	Q	Y	L	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
6			NH	- (CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃		CH ₃
7			O	- (CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ = 		OH	H
8			NH	- (CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ = 		SH	H
9			NH	- (CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ = 		Br	H
10			NH	- (CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ = 		Cl	H
11	-(CH ₂) ₄ -		NH	- (CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ = 		SCH ₃	H
12			NH	- (CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ = 		SO ₂ CH ₃	H
13			NH	- (CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ = 		OCH ₃	H
14			NH	- (CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃	OH	

Ejemplo No.	X	Q	Y	L	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
15			NH	-(CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ = 		H	
16			NH	-(CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ = 		CH ₃	H
17			NH	-(CH ₂) ₃ -	NR ₃ R ₄ = 		H	CH ₃
18			NH	-(CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ = 		H	H
19			NH	-(CH ₂) ₂ -	NR ₃ R ₄ = 		H	CH ₃
20			NH	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H
21			NH	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	H	H
22			NH	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
23			NH	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃

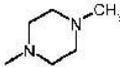
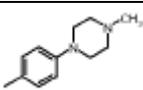
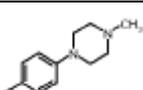
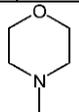
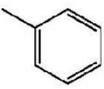
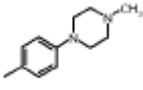
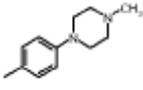
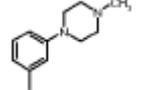
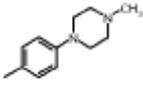
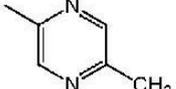
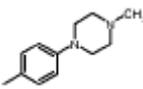
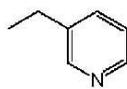
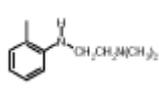
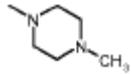
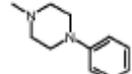
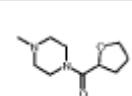
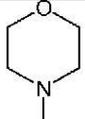
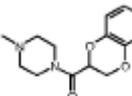
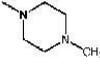
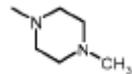
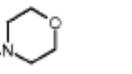
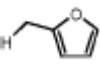
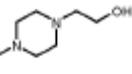
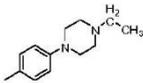
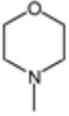
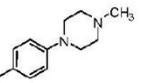
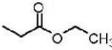
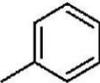
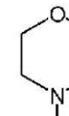
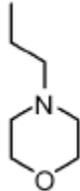
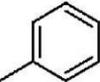
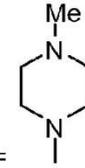
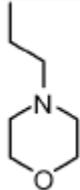
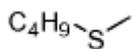
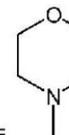
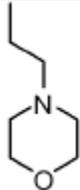
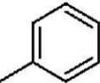
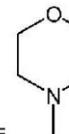
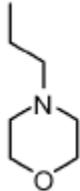
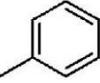
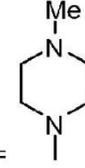
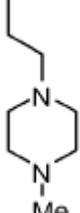
Ejemplo No.	X	Q	Y	L	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
24			S	(CH ₂) ₂ ⁻	CH ₃	CH ₃	H	H

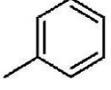
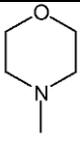
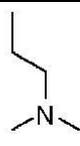
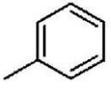
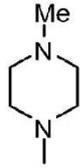
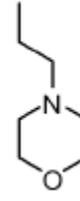
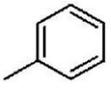
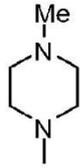
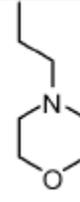
Tabla 2. Composiciones Adicionales de purina Seleccionados de la Invención

Ejemplo No.	X-Q	Y	L	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
25		O	(CH ₂) ₂ ⁻	-----	-----	H	H	n-C ₄ H ₉
26		S	(CH ₂) ₃ ⁻	NR ₃ R ₄ = 		H	H	
27		NH	(CH ₂) ₂ ⁻	-----	-----	H	CH ₃	n-C ₄ H ₉
28		NH	(CH ₂) ₅ ⁻	CH ₃	CH ₃	H	H	NR ₃ R ₄
29		NH	(CH ₂) ₂ ⁻	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	NR ₃ R ₄
30		NH	(CH ₂) ₂ ⁻	-----	-----	H	H	
31		NH	(CH ₂) ₄ ⁻	-----	-----	H		n-C ₅ H ₁₁
32		NH	(CH ₂) ₂ ⁻	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	NR ₃ R ₄

Ejemplo No.	X-Q	Y	L	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
33		NH	- (CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	NR ₃ R ₄
34		S	- (CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃	H	H	NR ₃ R ₄
35		NH	- (CH ₂) ₃ -	CH ₃	CH ₃	H	H	NR ₃ R ₄
36		NH	- (CH ₂) ₄ -	 NR ₃ R ₄ =		CH ₃	CH ₃	NR ₃ R ₄
37		NH	- (CH ₂) ₄ -	-----	-----	CH ₃	CH ₃	
38		S	- (CH ₂) ₂ -	-----	-----	CH ₃	H	
39		N(CH ₃) ₃	- (CH ₂) ₂ -	-----	-----	H	H	
40		NH	- (CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃		H	NR ₃ R ₄
41		NH	- (CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃		H	NR ₃ R ₄
42		NH	- (CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃		H	NR ₃ R ₄
43		NH	- (CH ₂) ₂ -	CH ₃	CH ₃		H	NR ₃ R ₄

Ejemplo No.	X-Q	Y	L	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
44		NH	- (CH ₂) 2 ⁻	CH ₃	CH ₃	H	H	NR ₃ R ₄
45		NH	- (CH ₂) 2 ⁻	CH ₃	CH ₃	H	H	NR ₃ R ₄
46		NH	- (CH ₂) 2 ⁻	NR ₃ R ₄ = 		H	H	NR ₃ R ₄
47		NH	- (CH ₂) 2 ⁻	CH ₃	H	H	H	NR ₃ R ₄
48		NCH ₃	- (CH ₂) 3 ⁻	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH 3		H	NR ₃ R ₄
49		NH	- (CH ₂) 2 ⁻		H	H	H	NR ₃ R ₄
50		NH	- (CH ₂) 3 ⁻		H	H	H	NR ₃ R ₄
51		NH	- (CH ₂) 2 ⁻		H	H	H	NR ₃ R ₄
52		NH	- (CH ₂) 2 ⁻		CH ₃	H	H	NR ₃ R ₄
53		NCH ₃	- (CH ₂) 2 ⁻	CH ₃	H	H	H	NR ₃ R ₄

Ejemplo No.	X-Q	Y	L	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
54		NH	- (CH ₂) 2°		 NR ₃ R ₄ =	H	H	NR ₃ R ₄
55		NH	- (CH ₂) 2°		 NR ₃ R ₄ =	H		NR ₃ R ₄
56		NH	- (CH ₂) 2°		 NR ₃ R ₄ =	OH		NR ₃ R ₄
57		NH	- (CH ₂) 2°		 NR ₃ R ₄ =	OH		NR ₃ R ₄
58		NH	- (CH ₂) 2°		 NR ₃ R ₄ =	OH		NR ₃ R ₄
59		NH	- (CH ₂) 2°		 NR ₃ R ₄ =	H		NR ₃ R ₄
60		NH	- (CH ₂) 2°		 NR ₃ R ₄ =	H		NR ₃ R ₄

Ejemplo No.	X-Q	Y	L	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
61		NH	- (CH ₂) 2-	NR ₃ R ₄ =		H		NR ₃ R ₄
62		NH	- (CH ₂) 2-	NR ₃ R ₄ =		H		NR ₃ R ₄
63		NH	- (CH ₂) 2-	NR ₃ R ₄ =		OH		NR ₃ R ₄

10. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria en una especie de mamífero en necesidad de este.

12. Un compuesto para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria en una especie de mamífero de acuerdo con la reivindicación 11,

10 en donde la enfermedad autoinmunitaria se selecciona de lupus eritematoso cutáneo y sistémico, diabetes mellitus dependiente de insulina, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria del intestino, espondilitis anquilosante, anemia hemolítica autoinmunitaria, síndrome de Behget, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, tiroiditis de Hashimoto, trombocitopenia idiopática, io miastenia gravis, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, polimiositis/dermatomiositis, esclerosis biliar primaria, sarcoidosis, colangitis esclerosante, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica (escleroderma y síndrome de CREST), arteritis de Takayasu, arteritis temporal, y granulomatosis de Wegener.

15 13. Un método in vitro para inhibir la señalización inmunoestimuladora mediada por TLR en una célula que expresa un TLR, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.