

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 496**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 253/07 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2013 PCT/EP2013/070488**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.04.2014 WO2014053516**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2013 E 13773690 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2903976**

54 Título: **Derivados de 1,2,4-triazina para el tratamiento de infecciones víricas**

30 Prioridad:

01.10.2012 EP 12306196

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.06.2017

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS) (33.0%)
3, rue Michel Ange
75016 Paris, FR;
UNIVERSITE DE ROUEN (33.0%) y
INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES
APPLIQUÉES DE ROUEN (INSA) (33.0%)**

72 Inventor/es:

**GEMBUS, VINCENT;
JUBAULT, PHILIPPE;
HOARAU, CHRISTOPHE;
LEVACHER, VINCENT;
BONFANTI, JEAN-FRANÇOIS;
MC GOWAN, DAVID GRAIG y
GUILLEMONT, JÉRÔME EMILE GEORGES**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 616 496 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,2,4-triazina para el tratamiento de infecciones víricas.

5 Descripción

La presente invención se refiere a derivados de 1,2,4-triazina, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas, y a los mismos para su utilización en el tratamiento de las infecciones víricas.

10 La presente invención se refiere a los derivados de 1,2,4-triazina para su utilización en el tratamiento de infecciones víricas y trastornos inmunitarios o inflamatorios, por lo que la modulación, o el agonismo, de los receptores de tipo toll (TLR), están implicados. Los receptores de tipo toll son proteínas de transmembrana primarias caracterizadas por un dominio extracelular rico en leucina y una extensión citoplásmica que contiene una región conservada. El sistema inmunitario innato puede reconocer patrones moleculares asociados con el patógeno por medio de estos
15 TLR expresados sobre la superficie de la célula de ciertos tipos de células inmunitarias. El reconocimiento de patógenos extraños activa la producción de citocinas y la sobreexpresión de moléculas coestimuladoras sobre los fagocitos. Esto lleva a la modulación del comportamiento de los linfocitos T.

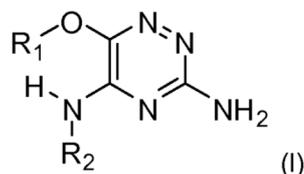
20 Se ha estimado que la mayoría de las especies de mamíferos presentan entre diez y quince tipos de receptores de tipo toll. Trece TLR (denominados TLR1 a TLR13) se han identificado en humanos y ratones en conjunto, y se han descubierto unas formas equivalentes de muchos de los mismos en otras especies de mamíferos. Sin embargo, equivalentes de ciertos TLR descubiertos en humanos no están presentes en todos los mamíferos. Por ejemplo, un gen que codifica una proteína análoga a TLR10 en humanos está presente en ratones, pero parece haber sido dañado en algún punto en el pasado por un retrovirus. Por otra parte, los ratones expresan los TLR 11, 12 y 13,
25 ninguno de los cuales está representado en humanos. Otros mamíferos pueden expresar TLR que no se encuentran en humanos. Otras especies que no son de mamífero pueden tener TLR distintos de los mamíferos, como se demuestra por TLR14, el cual se encuentra en el pez globo Takifugu. Esto puede complicar el procedimiento de utilización de animales experimentales como modelos de inmunidad innata en humanos.

30 Para revisiones sobre TLR, ver los siguientes artículos de revistas. Hoffmann, J. A., Nature, 426, p33-38, 2003; Akira, S., Takeda, K. y Kaisho, T., Annual Rev. Immunology, 21, p335-376, 2003; Ulevitch, R. J., Nature Reviews: Immunology, 4, p512-520, 2004.

35 Los compuestos que indican actividad sobre receptores de tipo toll se han descrito previamente, tales como derivados de purina en el documento WO 2006/117670, derivados de adenina en los documentos WO 98/01448 y WO 99/28321, y pirimidinas en los documentos WO 2009/067081 o WO 2012/067269.

40 Sin embargo, existe una fuerte necesidad de moduladores de receptores de tipo toll nuevos que presenten una selectividad preferida, una mayor potencia, una mayor estabilidad metabólica, y un perfil de seguridad mejorado, en comparación con los compuestos de la técnica anterior.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



45

o una sal, tautómero(s), solvato o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que:

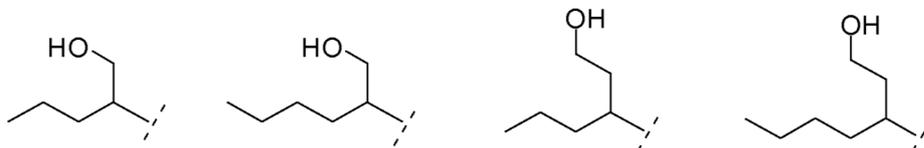
50 R₁ es alquilo de C₁₋₆, arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de C₁₋₆, di-alquilamino(C₁₋₆), alquilamino de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, ácido carboxílico, éster carboxílico, amida carboxílica, heterociclo, arilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o nitrilo.

55 R₂ es alquilo de C₁₋₈, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, cicloalquilo de C₃₋₆, ácido carboxílico, éster carboxílico, amida carboxílica, di-alquilamino(C₁₋₆), alquilamino de C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o nitrilo.

En una primera forma de realización, la presente invención proporciona unos compuestos de fórmula (I), en los que R₂ es butilo o pentilo, y en los que R₁ es como se describe anteriormente.

En otra forma de realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que R₂ es alquilo de C₁₋₈ sustituido con hidroxilo, y en los que R₁ es un grupo arilalquilo sustituido o no sustituido.

- 5 En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los que R₁ es un arilalquilo y R₂ es alquilo de C₁₋₈ sustituido con un hidroxilo, o uno de los siguientes ejemplos en cualquier configuración estereoquímica:



- 10 Además, la presente invención proporciona asimismo unos compuestos de fórmula (I), en los que R₁ es CH₃, y en los que R₂ es como se describe anteriormente.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona unos compuestos de fórmula (I), en los que R₁ es un heteroarilalquilo, y en los que R₂ es como se describe anteriormente.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) y su sal, tautómero(s), solvato o polimorfo de los mismos farmacéuticamente aceptables, presenta una actividad como formulaciones farmacéuticas, en particular como moduladores de la actividad de los receptores de tipo toll (especialmente TLR7 y/o TLR8).

- 20 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable junto con uno o más excipientes, diluyentes o vehiculos farmacéuticamente aceptables.

- 25 Además, un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable según la presente invención, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, pueden utilizarse como un medicamento.

- 30 Otro aspecto de la invención es que un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, o dicha composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, pueden usarse por lo tanto en el tratamiento de un trastorno en el que la modulación de TLR7 y/o TLR8 está implicada.

- 35 El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o cadena ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

- 40 El término "alquenilo" se refiere a un alquilo como se define anteriormente, que consiste en por lo menos dos átomos de carbono y por lo menos un doble enlace de carbono-carbono.

El término "alquinilo" se refiere a un alquilo como se define anteriormente, que consiste en por lo menos dos átomos de carbono y por lo menos un triple enlace de carbono-carbono.

- 45 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico que contiene el número especificado de átomos de carbono.

El término "arilo" significa una estructura de anillo aromático.

- 50 Dicha estructura de anillo aromático puede presentar 4, 5, 6 o 7 átomos de anillo. En particular, dicha estructura de anillo aromático puede tener 5 o 6 átomos de anillo.

El término "heteroarilo" significa una estructura de anillo aromático como se define para el término "arilo", que comprende por lo menos 1 heteroátomo seleccionado de N, O y S, en particular de N y O.

- 55 El término "arilalquilo" significa una estructura de anillo aromático como se define para el término "arilo" opcionalmente sustituido con un grupo alquilo.

El término "heteroarilalquilo" significa una estructura de anillo aromático como se define para el término "heteroarilo" opcionalmente sustituido por un grupo alquilo.

- 60

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo (cadena de carbono e hidrógeno) singular unido a oxígeno, como por ejemplo un grupo metoxi o grupo etoxi.

5 El término "heterociclo" se refiere a moléculas que están saturadas o parcialmente saturadas e incluyen óxido de etilo, tetrahidrofurano, dioxano u otros éteres cíclicos. Los heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, por ejemplo, azetidina, morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, y similares. Otros heterociclos incluyen, por ejemplo, tiomorfolina, dioxolinilo y sulfonas cíclicas.

10 Los grupos "heteroarilo" son grupos heterocíclicos que son de naturaleza aromática. Son monocíclicos, bicíclicos o policíclicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de N, O u S. Los grupos heteroarilo pueden ser, por ejemplo, imidazolilo, isoxazolilo, furilo, oxazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridilo, piridazinilo o pirazinilo.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales básicas y de adición de ácido de los mismos. Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas.

20 Los compuestos de la invención pueden existir también en formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" se usa en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol.

El término "polimorfo" se refiere a la capacidad del compuesto de la invención para encontrarse en más de una forma o estructura cristalina.

25 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas mediante métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por aspersion o secado evaporativo. Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos. En general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en la presente memoria para describir cualquier ingrediente diferente de los compuestos de la invención. La selección del excipiente depende principalmente de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

35 Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden formularse en varias formas farmacéuticas para su administración. Como composiciones apropiadas pueden mencionarse todas las composiciones utilizadas usualmente para administrar sistémicamente fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el principio activo, se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, pudiendo dicho vehículo adoptar una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, por ejemplo, para administración oral, rectal o percutánea. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede usarse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de unidad de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se usan obviamente unos vehículos farmacéuticos sólidos. También se encuentran incluidas las preparaciones de forma sólida que pueden ser convertidas, poco antes de su utilización, en formas líquidas. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente que intensifica la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, cuyos aditivos no introducen un efecto deletéreo significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel, y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de varias maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una preparación local o como un ungüento. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también por medio de inhalación o insuflación por medio de métodos y formulaciones usados en la técnica para administración por medio de esta vía. De esta manera, en general, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a los pulmones en la forma de una solución, una suspensión o un polvo seco.

60 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para su facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria como se usa en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Los ejemplos de dichas formas de dosificación unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas,

65

píldoras, paquetes de polvo, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables, y similares, y segregados múltiples de los mismos.

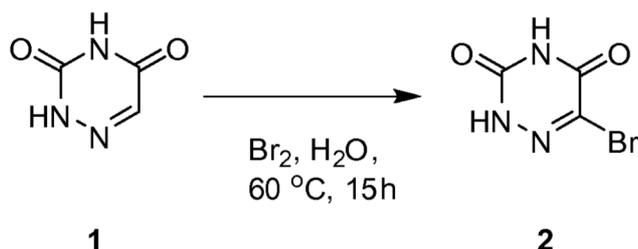
Los expertos en el tratamiento de enfermedades infecciosas podrán determinar la cantidad eficaz a partir de los resultados de prueba presentados en adelante. En general, se contempla que una cantidad diaria eficaz sería de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis, a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, conteniendo 1 a 1000 mg, y en particular 5 a 200 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria.

La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la afección particular que está siendo tratada, la gravedad de la afección que está siendo tratada, la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular, así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es conocido por el experto en la materia. Además, resulta evidente que la cantidad eficaz puede ser disminuida o incrementada dependiendo de la respuesta del sujeto tratado, y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los intervalos de la cantidad eficaz mencionados anteriormente son por lo tanto únicamente una guía, y no se pretende que limiten el alcance o la utilización de la invención en ningún grado.

Preparación de los compuestos de fórmula (I)

Sección experimental

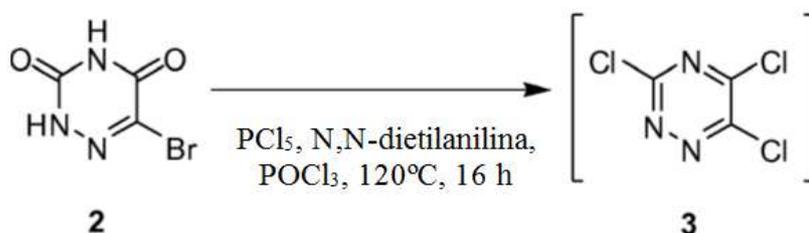
Preparación de 2



A una solución de 1 (20 g, 176,9 mmoles, 1 eq.) en H₂O (320 mL), se le añadió Br₂ (24 mL, 466,8 mmoles, 2,6 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 15 horas seguido de la adición de NH₄OH (50 mL) a temperatura ambiente. A continuación se añadió lentamente HCl (6N aq.) hasta pH=5, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 800 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), los sólidos se eliminaron mediante filtración, y los solventes del filtrado se concentraron bajo presión reducida, para proporcionar 2 (16 g).

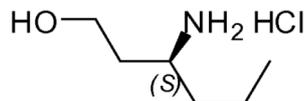
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,56 (m, 1H), 12,31 (m, 1H).

Preparación de 3



A una solución de 2 (16 g, 83,3 mmoles) en POCl₃ (80 mL), se le añadieron PCl₅ (36,1 g, 173,4 mmoles) y N,N-diethilanilina (35 mL, 221,7 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 120°C durante 5 horas, y entonces el exceso de solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo, 3 (80 g), se usó directamente en la etapa siguiente sin más purificación.

Preparación de 4



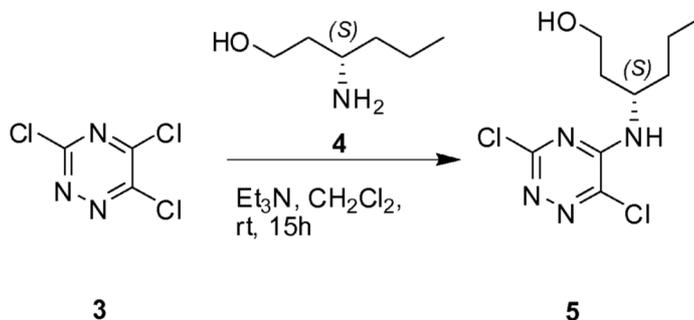
4

- 5 Se sintetizó el producto intermedio 4 de acuerdo con la preparación de 9, usando butiraldehído en lugar de valeraldehído.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,07 (s, 3H), 4,85 (br, 1H), 3,57-3,45 (m, 2H), 3,14-3,12 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 2H), 0,90-0,80 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H).

10

Preparación de 5



3

5

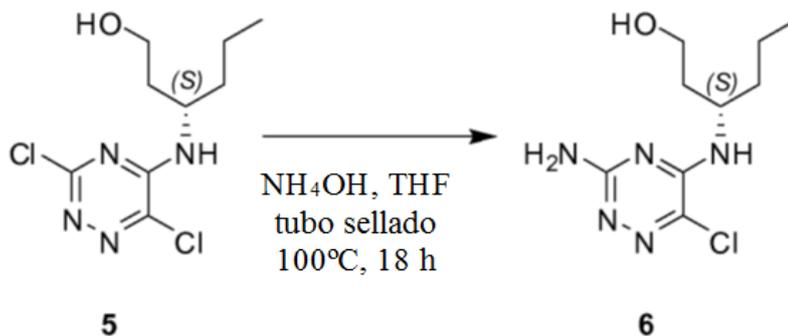
- 15 A una solución agitada de 3 (80 g de crudo, 82,8 mmoles) en CH_2Cl_2 (300 mL), se le añadieron 4 (12,8 g, 82,8 mmoles) y Et_3N (34,7 mL, 250 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó 15 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, entonces se secaron (MgSO_4), los sólidos se retiraron mediante filtración, y los solventes del filtrado se retiraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de éter de petróleo a acetato de etilo. Las mejores fracciones se agruparon y los solventes se eliminaron bajo presión reducida, para proporcionar 5 (3 g).

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 6,85 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,71 (m, 3H), 1,38 (m, 2H), 0,98 (t, 3H).

25

Preparación de 6



5

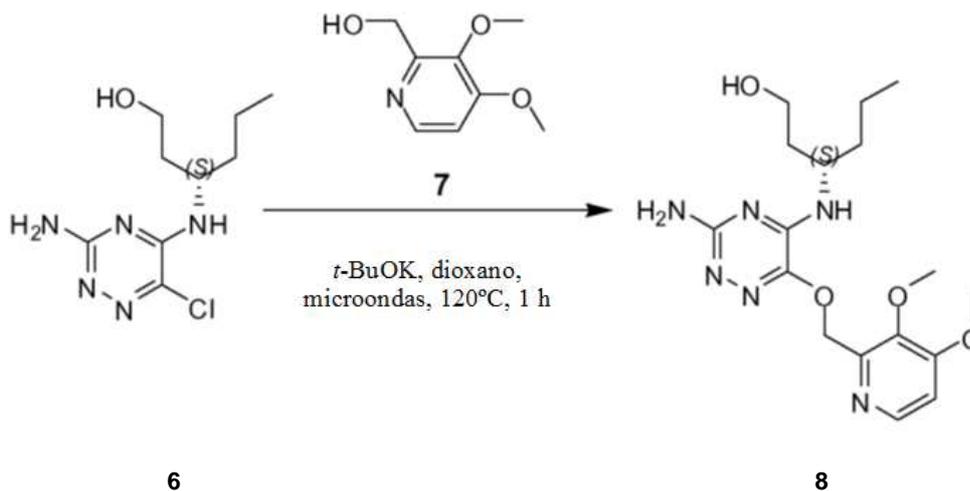
6

- 30 Se pusieron 5 (3 g, 11,32 mmoles, 1 eq.) y NH_4OH (20 mL) en THF (20 mL) en un tubo sellado, y se calentaron hasta 100°C durante 18 horas. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), los sólidos se retiraron mediante filtración, y los solventes del filtrado se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de CH_2Cl_2

a CH₂Cl₂/CH₃OH. Las mejores fracciones se agruparon y los solventes del filtrado se retiraron bajo presión reducida, para proporcionar 6 (1,57 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,65 (d, 1H), 5,20 (brs, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,60 (m, 3H), 1,45 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

Preparación de 8



10

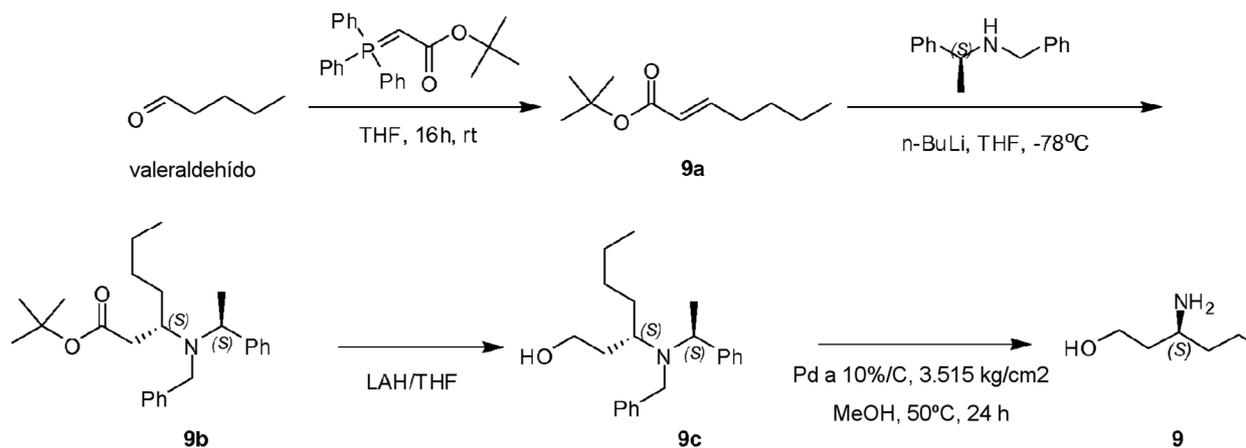
Una mezcla de 6 (1,2 g, 4,9 mmoles), 7 (4,13 g, 24,4 mmoles) y *t*-BuOK (1,6 g, 14,7 mmoles) en dioxano (48 mL), se agitó a 120°C en el microondas durante 1 hora. Los sólidos de la solución se retiraron mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (columna C18, usando un gradiente de agua (conteniendo NH₃ acuoso a 0,05% como un modificador) a acetonitrilo. Las fracciones deseadas se agruparon y los solventes se retiraron bajo presión reducida, para proporcionar 8 (100 mg).

15

¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ ppm 8,56 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

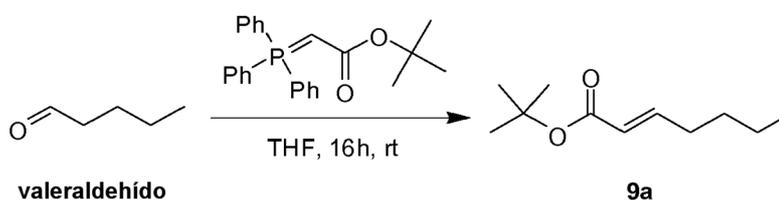
20

Preparación general de 9



25

Preparación del producto intermedio 9a

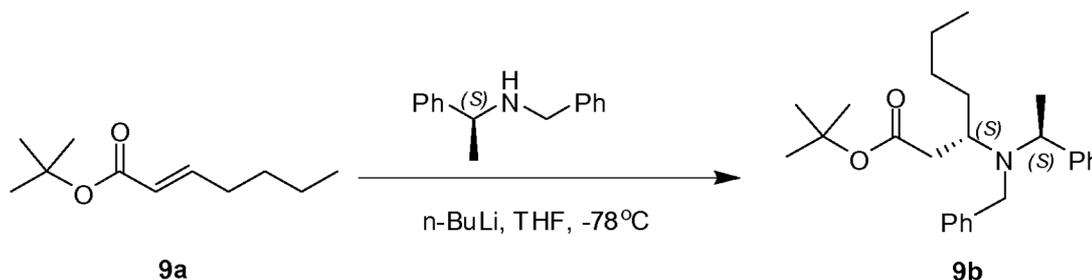


30

A una solución de valeraldehído (43 g, 500 mmoles) en THF (1 L) se le añadió (terc-butoxicarbonilmetil)trifenilfosforano (200 g, 532 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se diluyó en éter de petróleo y se filtró. Los solventes del filtrado se retiraron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de éter de petróleo a acetato de etilo a 3% en éter de petróleo, para proporcionar 9a (90 g) como un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 6,81-6,77 (m, 1H), 5,68-5,64 (td, $J = 1,2\text{Hz}$, 15,6 Hz, 1H), 2,11-2,09 (m, 2H), 1,406 (s, 9H), 1,38-1,26 (m, 4H), 0,85-0,81 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H).

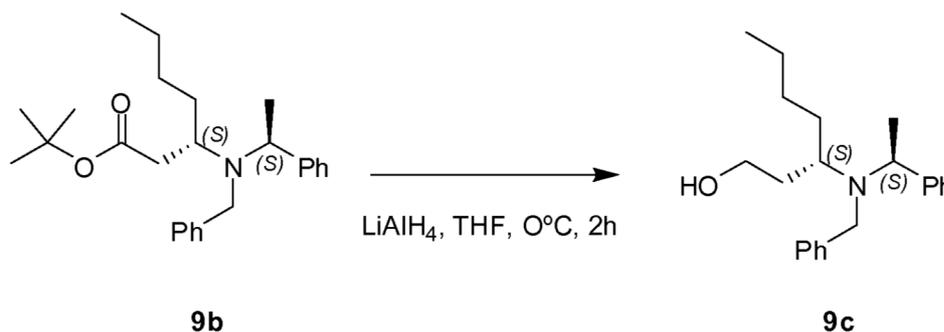
Preparación del compuesto 9b



Se añadió *n*-butil litio (290 mL, 725 mmoles) a una solución agitada de (S)-(-)-N-bencil-1-feniletilamina (165 g, 781 mmoles) en THF (800 mL) a -78°C . La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, entonces se añadió 9a (90 g, 488,4 mmoles) en THF (400 mL), y la reacción se agitó durante 2 horas a -78°C . La mezcla se extinguió con solución de NH_4Cl acuosa saturada y se calentó hasta temperatura ambiente. El producto se dividió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, los sólidos se retiraron mediante filtración, y los solventes del filtrado se retiraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo a 5% en éter de petróleo, para proporcionar un aceite incoloro, 9b (132 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,36-7,16 (m, 10H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,43-3,39 (d, $J = 15,2\text{Hz}$, 1H), 3,33-3,15 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,47-1,37 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,26-1,17 (m, 7H), 0,83-0,79 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H).

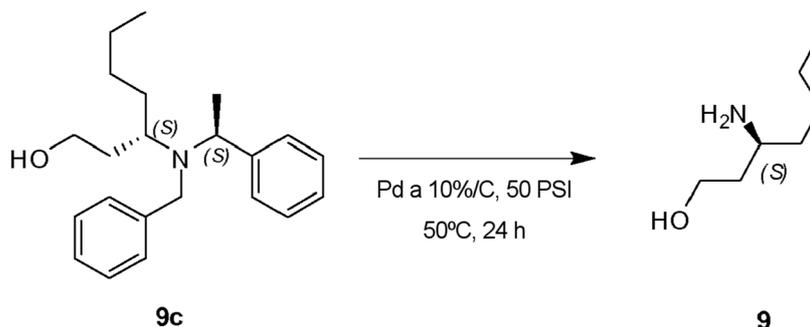
Preparación de 9c



Se disolvió 9b (130 g, 328 mmoles) en THF (1,5 L), y se añadió LiAlH_4 (20 g, 526 mmoles) a 0°C en pequeñas porciones. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, y entonces se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una solución de NH_4Cl acuoso saturado. El producto se dividió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, los sólidos se retiraron mediante filtración y se concentraron para proporcionar el crudo 9c (100 g), que es utilizado en la etapa siguiente sin más purificación.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,33-7,14 (m, 10H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,80-3,77 (d, $J = 13,6\text{Hz}$, 1H), 3,63-3,60 (d, $J = 13,6\text{Hz}$, 1H), 3,43-3,42 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 2H), 1,65-1,28 (m, 10H), 0,89-0,81 (m, 3H).

Preparación de 9

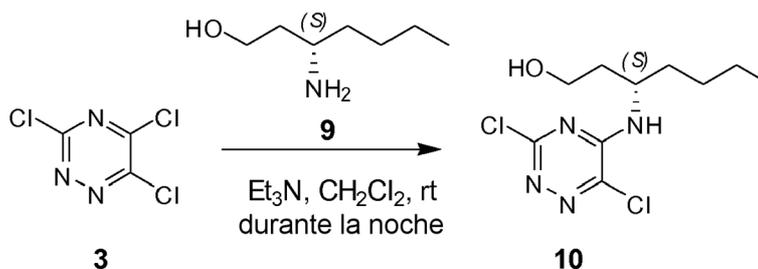


5 Una solución de 9c (38 g, 116,75 mmoles) y Pd a 10%/C en metanol (200 mL), se hidrogenó bajo 50 psi (344,74kPa) de hidrógeno a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se evaporó, para proporcionar 9.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,04 (s, 3H), 3,60-3,49 (m, 2H), 3,16-3,15 (m, 1H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,33-1,26 (m, 4H), 0,90-0,87 (t, J = 6,8Hz, 3H).

10

Preparación de 10



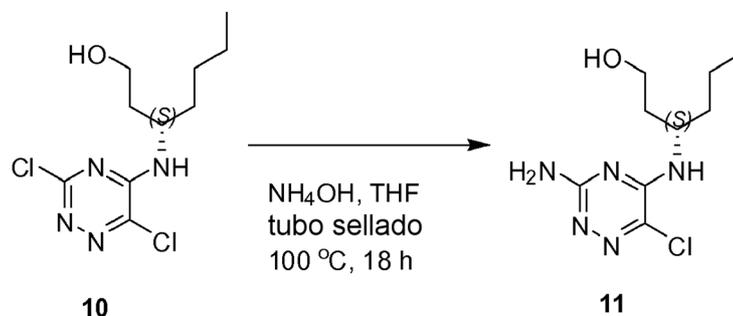
15 A una solución agitada de 3 (21,6 g de crudo, 22,1 mmoles) en CH₂Cl₂ (54 mL), se le añadieron 9 (2,9 g, 22,1 mmoles) y Et₃N (9,2 ml, 66,3 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó entonces durante la noche a la misma temperatura. La reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), los sólidos se retiraron por medio de filtración, y los solventes del filtrado se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de éter de petróleo a acetato de etilo. Las mejores fracciones se agruparon y los solventes se retiraron bajo presión reducida, para proporcionar 10 (0,91 g).

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,71 (d, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,35 (m, 4H), 0,92 (t, 3H).

25

Preparación de 11



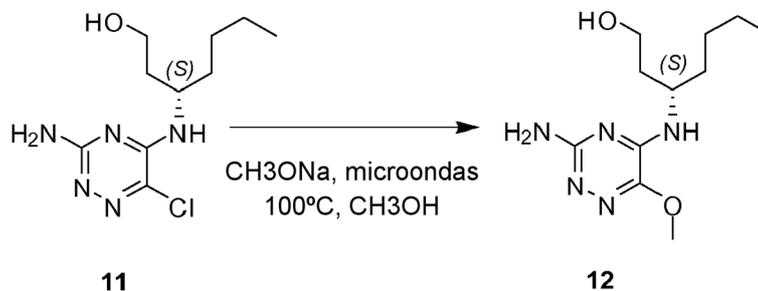
30 Se dispusieron 10 (0,91 g, 3,3 mmoles, 1 eq.) e hidróxido de amonio (7 mL) en THF (7 mL) en un tubo sellado, y se calentaron hasta 110°C durante 12 horas. Después de su enfriamiento hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), los sólidos se retiraron mediante filtración, y los solventes del filtrado se retiraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa delgada de gel de sílice preparativa usando metanol a 10% en diclorometano, para proporcionar 170 mg de 11.

35

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 5,67 (d, 1H), 5,29 (d, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,51 (brs, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,55 (m, 3H), 1,25 (m, 4H), 0,83 (t, 3H).

Preparación de 12

5



Una mezcla de 11 (170 mg, 0,64 mmoles) y metóxido de sodio (69 mg, 1,28 mmoles) en CH_3OH (10 mL), se calentó hasta 100°C en el microondas con agitación durante 1 hora. Los sólidos se retiraron mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa (columna C18, usando un gradiente de agua a acetonitrilo conteniendo HCl a 0,05%). Las mejores fracciones se agruparon y se concentraron bajo vacío, para proporcionar 12.

10

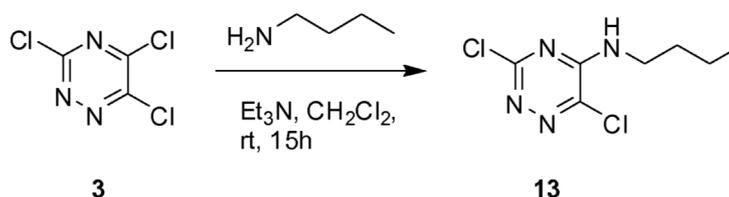
LC-MS m/z = 256 (M+H).

15

^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4): δ ppm 4,49 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,33 (m, 4H), 0,93 (t, 3H).

Preparación de 13

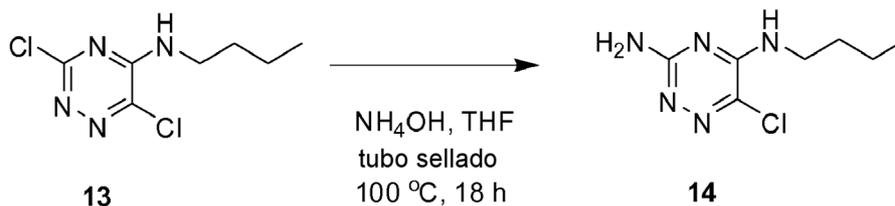
20



Se preparó el producto intermedio 13 de acuerdo con el método para preparar 5.

Preparación de 14

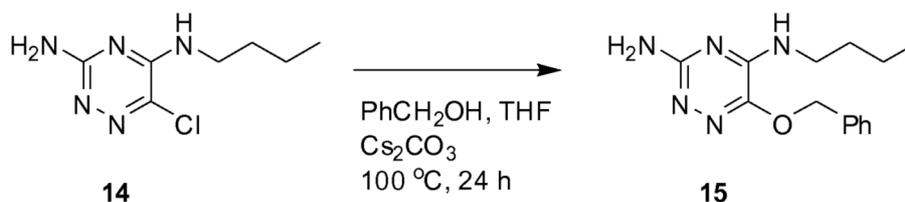
25



Se preparó el producto intermedio 14 de acuerdo con el método para preparar 6.

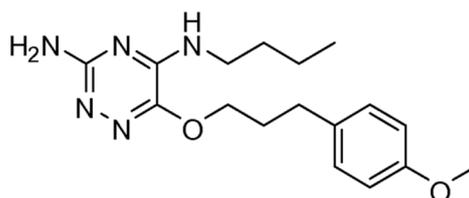
30

Preparación de 15



5 En un tubo sellado, una mezcla de 14 (100 mg, 0,5 mmoles), alcohol bencilico (0,52 mL, 5 mmoles) y carbonato de cesio (814,5 mg, 2,5 mmoles) en THF anhidro (1 mL), se agitó a 100°C durante 24 horas. La reacción se diluyó con agua (1 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), los sólidos se retiraron mediante filtración, y los solventes del filtrado se retiraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de éter de petróleo a acetato de etilo, proporcionando un aceite amarillo, 15 (67,7 mg, 0,25 mmoles).

Preparación de 16



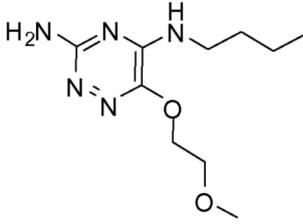
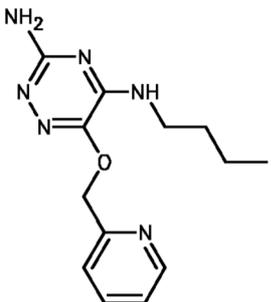
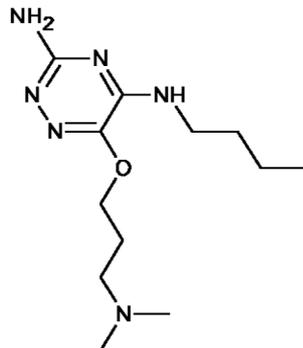
10 **16**

Se preparó 16 de acuerdo con el método para preparar 15.

15 Tabla I: Compuestos de fórmula (I). Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con uno de los métodos descritos anteriormente.

| # | Estructura | H RMN | Método de LC Tiempo de retención (min) | Masa encontrada (M+H) |
|----|------------|---|---|-----------------------|
| 8 | | ¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm 8,56 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,35 (m, 2H), 0,94 (t, 3H) protones intercambiables no apreciados | A, 3,30 | 379 |
| 12 | | ¹ H RMN (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 4,49 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,33 (m, 4H), 0,93 (t, 3H) protones intercambiables no apreciados. | A, 3,55 | 256 |
| 15 | | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,48 (d, J = 7,25 Hz, 2H), 7,35-7,42 (m, 3H), 7,27-7,34 (m, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,23-3,35 (m, 2H), 1,51 (quin, J = 7,25 Hz, 2H), 1,20-1,33 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,25 Hz, 3H) | B, 2,61 | 274 |

| # | Estructura | H RMN | Método de LC Tiempo de retención (min) | Masa encontrada (M+H) |
|----|------------|--|---|-----------------------------|
| 16 | | ¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,25 (t, J = 5,67 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,51 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,51 Hz, 2H), 5,66 (s, 2H), 4,16 (t, J = 6,46 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,26-3,35 (m, 2H), 2,69 (t, J = 7,57 Hz, 2H), 1,95-2,03 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 1,25-1,33 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,41 Hz, 3H) | B, 2,79 | 332 |
| 17 | | ¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,33-1,45 (m, 2H), 1,57-1,71 (m, 2H), 3,53 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), protones intercambiables no apreciados | A, 3,26 | 198 |
| 18 | | ¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,35-1,44 (m, 2H), 1,44 (d, J = 1,0 Hz, 6H), 1,59-1,75 (m, 2H), 3,55 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 5,07-5,22 (m, 1H), protones intercambiables no apreciados | A, 3,94 | 226 |
| 19 | | ¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,23-1,36 (m, 2H), 1,44-1,56 (m, 2H), 3,27-3,37 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,44 (br. s., 2H), 5,36 (s, 2H), 5,47 (br. s., 1H), 6,81- 6,93 (m, 2H), 7,27 (td, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H) | C, 3,38 | 304 |
| 20 | | ¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,32-1,45 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 2H), 3,53 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,13-7,21 (m, 1H), 7,25 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,61 (td, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H) protones intercambiables no apreciados | C, 3,36 | 292 |
| 21 | | ¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,33-1,47 (m, 2H), 1,60-1,73 (m, 2H), 3,57 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 5,65 (s, 2H), 8,20 (dd, J = 7,9, 5,9 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H) protones intercambiables no apreciados | D, 4,34 | 275 |

| # | Estructura | H RMN | Método de LC Tiempo de retención (min) | Masa encontrada (M+H) |
|----|---|---|---|-----------------------|
| 22 |  | ¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,34-1,45 (m, 2H), 1,65 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,79 (dd, J = 5,3, 3,5 Hz, 2H), 4,40-4,47 (m, 2H) protones intercambiables no apreciados | D, 3,99 | 242 |
| 23 |  | ¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,42 (dd, J = 15,1, 7,3 Hz, 2H), 1,64 (quin, J = 7,4 Hz, 2H), 3,40-3,52 (m, 2H), 4,62 (br. s., 2H), 4,81 (br. s., 1H), 5,41-5,53 (m, 2H), 7,34-7,47 (m, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 4,5 Hz, 1H) | A, 2,91 | 275 |
| 24 |  | ¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,34-1,51 (m, 2H), 1,70 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,31 (dd, J = 10,0, 5,5 Hz, 2H), 2,89-3,00 (m, 6H), 3,39-3,47 (m, 2H), 3,59 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,44 (t, J = 5,8 Hz, 2H), protones intercambiables no observados | D, 4,6 | 269 |

Métodos analíticos.

Todos los compuestos se caracterizaron mediante LC-MS de acuerdo con los siguientes métodos de LC-MS.

5

Método A

| Columna | YMC-PACK ODS-AQ, 50 x 2,0 mm 5 μm | | |
|---------------------------|-------------------------------------|--------|--------|
| Fase móvil | A: H ₂ O (TFA a 0,1%) | | |
| | B: CH ₃ CN (TFA a 0,05%) | | |
| | Tiempo (min) | % de A | % de B |
| | 0 | 100 | 0 |
| | 1 | 100 | 0 |
| | 5 | 40 | 60 |
| | 7,5 | 40 | 60 |
| | 8 | 100 | 0 |
| Caudal | 0,8 mL/min | | |
| Longitud de onda | UV 220 nm | | |
| Temperatura de la columna | 50°C | | |
| Polaridad de la MS | positiva | | |
| LC-MS | Agilent 1100 | | |

Método B

UPLC de fase invertida sobre una columna C18 Waters Acquity BEH (híbrido de etilsiloxano/sílice unido por puentes) (1,7 μm , 2,1 x 100 mm) con una magnitud de flujo de 0,343 mL/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: acetato de amonio 7 mM a 95%/acetonitrilo a 5%; fase móvil B: acetonitrilo a 100%) para llevar a cabo un estado de gradiente de 84,2% de A y 15,8% de B (mantenido durante 0,49 minutos) a 10,5% de A y 89,5% de B en 2,18 minutos, mantenido durante 1,94 minutos, y de nuevo a las condiciones iniciales en 0,73 minutos, mantenido durante 0,73 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 μL . El voltaje del cono fue de 20V para modo de ionización positivo y negativo. Se adquirieron los espectros de masa por exploración de 100 a 1000 en 0,2 segundos usando una demora interexploración de 0,1 segundos.

Método C

| | | | |
|-----------------------|--|--------|--------|
| Columna | YMC-PACK ODS-AQ, 50 x 2,0 mm 5 μm | | |
| Fase móvil | A: H ₂ O (TFA a 0.1%) | | |
| | B: CH ₃ CN (TFA a 0.05%) | | |
| | Tiempo (min) | % de A | % de B |
| | 0 | 90 | 10 |
| | 0,8 | 90 | 10 |
| | 4,5 | 20 | 80 |
| | 7,5 | 20 | 80 |
| | 8 | 90 | 10 |
| Caudal | 0,8 mL/min | | |
| Longitud de onda | UV 220 nm | | |
| Temperatura del horno | 50°C | | |
| Polaridad de la MS | positiva | | |
| LC-MS | Agilent 1100 | | |

15 Método D

| | | | |
|-----------------------|---|--------|--------|
| Columna | Ultimate XB-C18, 50 x 2,1 mm 5 μm | | |
| Fase móvil | C: H ₂ O (10 mmoles/L NH ₄ HCO ₃) | | |
| | D: CH ₃ CN | | |
| | Tiempo (min) | % de C | % de D |
| | 0 | 100 | 0 |
| | 1 | 100 | 0 |
| | 5 | 40 | 60 |
| | 7,5 | 40 | 60 |
| | 8 | 100 | 0 |
| Caudal | 0,8 mL/min | | |
| Longitud de onda | UV 220 nm | | |
| Temperatura del horno | 50°C | | |
| Polaridad de la MS | positiva | | |
| LC-MS | Agilent 1100 | | |

Actividad biológica de los compuestos de fórmula (I)

20 Descripción de las pruebas biológicas

Evaluación de la actividad de TLR7 y TLR8

La capacidad de los compuestos para activar a TLR7 y/o TLR8 humanos se evaluó en una prueba de indicación celular usando células HEK293 transfectadas transitoriamente con un vector de expresión de TLR7 o TLR8 y la construcción de indicación NF κ B-luc.

En resumen, se cultivaron células HEK293 en un medio de cultivo (DMEM complementado con FCS a 10% y glutamina 2 mM). Para la transfección de las células en placas de 10 cm, se separaron las células con tripsina-EDTA, se transfectaron con una mezcla del plásmido CMV-TLR7 o TLR8 (750 ng), el plásmido NF κ B-luc (375 ng) y un reactivo de transfección, y se incubaron durante la noche a 37°C en una atmósfera humedecida de CO₂ a 5%. Las células transfectadas se separaron entonces con tripsina-EDTA, se lavaron en PBS y se resuspendieron en el medio hasta una densidad de 1,67 x 10⁵ células/mL. Treinta microlitros de las células se dispensaron entonces en cada pocillo de placas de 384 pocillos, en donde 10 μL del compuesto en DMSO a 4% ya estaban presentes. Después de 6 horas de incubación a 37°C, CO₂ a 5%, la actividad de luciferasa se determinó añadiendo 15 μL del

5 sustrato Steady Lite Plus (Perkin Elmer) a cada pocillo, y se llevó a cabo la lectura de salida en un aparato de formación de imágenes de microplacas ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Se generaron unas curvas de respuesta a la dosis de las mediciones llevadas a cabo por cuadruplicado. Los valores de las concentraciones más bajas eficaces (LEC), definidos como la concentración que induce un efecto que se encuentra por lo menos dos veces por encima de la desviación estándar de la prueba, se determinaron para cada compuesto.

10 Se determinó la toxicidad del compuesto en paralelo usando una serie de dilución similar del compuesto con 30 µL por pocillo de las células transfectadas con la construcción CMV-TLR7 sola ($1,67 \times 10^5$ células/mL), en placas de 384 pocillos. Se midió la viabilidad de las células después de 6 horas de incubación a 37°C, CO₂ a 5%, añadiendo 15 µL de ATP lite (Perkin Elmer) por pocillo, y la lectura de salida en un formador de imágenes de microplacas ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Se informa de los datos como CC₅₀.

15 En paralelo, se utilizó una serie de dilución similar del compuesto (10 µL de compuesto en DMSO a 4%) con 30 µL por pocillo de las células transfectadas con la construcción de indicación NFκB-luc sola ($1,67 \times 10^5$ células/mL). Seis horas después de la incubación a 37°C, CO₂ a 5%, se determinó la actividad de luciferasa añadiendo 15 µL del sustrato Steady Lite Plus (Perkin Elmer) a cada pocillo, y la lectura de salida llevada a cabo en un aparato formador de imágenes de microplacas ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Se informa de los datos del contrarribado como LEC.

20 Activación de los elementos de promotor ISRE

25 El potencial de los compuestos para inducir IFN-I se evaluó también midiendo la activación de los elementos sensibles estimulados por interferón (ISRE) mediante medios condicionados, a partir de PBMC. El elemento ISRE de la secuencia GAACTGAACT es altamente sensible al factor de transcripción STAT1-STAT2-IRF9, activado tras la unión del IFN-I a su receptor IFNAR (Clontech, PT3372-5W). El plásmido pISRE-Luc de Clontech (ref. 631913) contiene 5 copias de este elemento ISRE, seguido del ORF de luciferasa de luciérnaga. Una línea de células HEK293 transfectada establemente con pISRE-Luc (HEK-ISREluc) se estableció para el análisis del medio de cultivo condicionado de las PBMC.

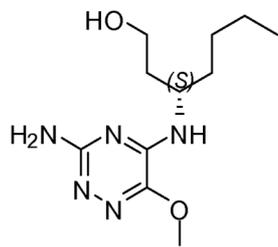
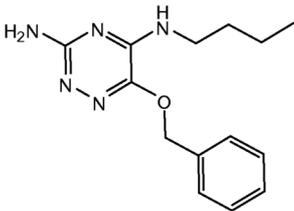
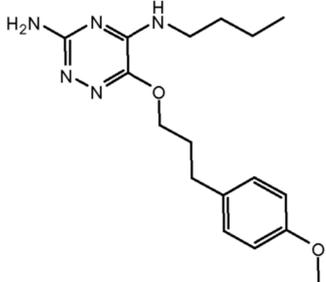
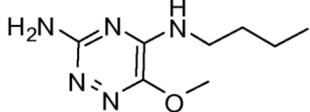
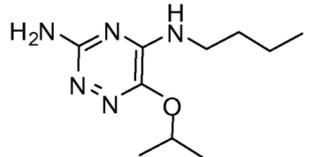
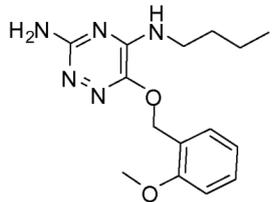
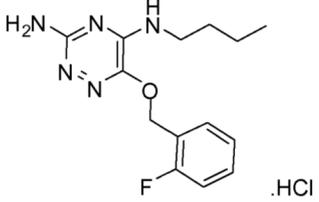
30 En resumen, se prepararon PBMC a partir de las capas leucocíticas de por lo menos dos donantes usando un protocolo de centrifugación Ficoll estándar. Se resuspendieron PBMC aisladas en medio del RPMI complementado con suero AB humano a 10%, y 2×10^5 células/pocillo se distribuyeron en placas de 384 pocillos que contenían los compuestos (volumen total de 70 µL). Después de su incubación durante la noche, se transfirieron 10 µL de sobrenadante a las placas de 384 pocillos que contenían 5×10^3 células HEK-ISREluc/pocillo en 30 µL (sembradas el día anterior). Después de 24 horas de incubación, la activación de los elementos ISRE se midió poniendo a prueba la actividad de luciferasa usando 40 µL/pocillo del sustrato Steady Lite Plus (Perkin Elmer), y se midió con el aparato de formación de imágenes de microplacas ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Se informa de la actividad estimuladora de cada compuesto sobre las células HEK-ISREluc como el valor de la LEC, definido como la concentración de compuesto aplicada a las PBMC que da como resultado una actividad de luciferasa por lo menos dos veces superior a la desviación estándar de la prueba. La LEC a su vez indica el grado de activación de ISRE sobre la transferencia de una cantidad definida de medio de cultivo de PBMC. Se usó interferón α-2a recombinante (Roferon-A) como un compuesto control estándar.

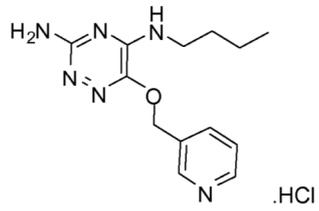
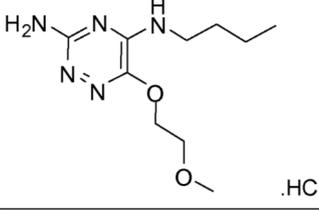
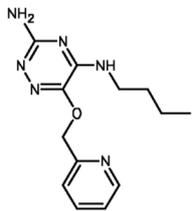
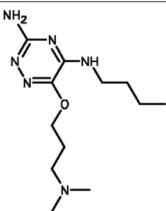
Tabla II

45 Actividad biológica

| # | Estructura | TLR7 humano (LEC) µM | TLR8 humano (LEC) µM | HEK-ISRE luc (LEC) µM |
|---|------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| 8 | | 0,24 | 0,56 | 0,014 |

ES 2 616 496 T3

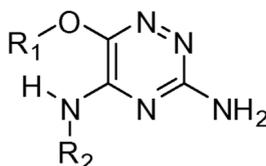
| # | Estructura | TLR7 humano (LEC) μM | TLR8 humano (LEC) μM | HEK-ISRE luc (LEC) μM |
|----|---|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 12 |  | 7,8 | 5,87 | 2,72 |
| 15 |  | 2,94 | 1,93 | 1,85 |
| 16 |  | 0,38 | 0,81 | 0,14 |
| 17 |  | 17,49 | 2,04 | 1,02 |
| 18 |  | 8,27 | 0,46 | 0,53 |
| 19 |  | 0,66 | 0,64 | 0,43 |
| 20 |  | 0,75 | 0,56 | 0,54 |

| # | Estructura | TLR7 humano (LEC) μM | TLR8 humano (LEC) μM | HEK-ISRE luc (LEC) μM |
|----|---|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 21 |  | 1,71 | 0,59 | 0,14 |
| 22 |  | 4,75 | 1,0 | 0,41 |
| 23 |  | 0,17 | 0,33 | 0,14 |
| 24 |  | >25 | 0,1 | 0,17 |

Todos los compuestos no mostraron toxicidad hasta la concentración más alta puesta a prueba. Todos los compuestos no mostraron actividad (LEC >25 μM) en la prueba del contrarribado de NF- κB de HEK 293 descrita anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



5

o sal, tautómero(s), solvato o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que

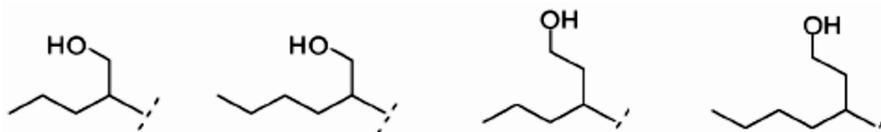
10 R₁ es alquilo de C₁₋₆, arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de C₁₋₆, di-alquilamino(C₁₋₆), alquilamino de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, ácido carboxílico, éster carboxílico, amida carboxílica, heterociclo, arilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o nitrilo,

15 R₂ es alquilo de C₁₋₈, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, cicloalquilo de C₃₋₆, ácido carboxílico, éster carboxílico, amida carboxílica, di-alquilamino(C₁₋₆), alquilamino de C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o nitrilo.

20 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₂ es butilo o pentilo y en el que R₁ es alquilo de C₁₋₆, arilalquilo, heteroarilalquilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de C₁₋₆, di-alquilamino(C₁₋₆), alquilamino de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, ácido carboxílico, éster carboxílico, amida carboxílica, heterociclo, arilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o nitrilo.

25 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₂ es alquilo de C₁₋₈ sustituido con hidroxilo, y en el que R₁ es un grupo arilalquilo sustituido o no sustituido.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es un arilalquilo y R₂ es alquilo de C₁₋₈ sustituido con un hidroxilo, o uno de los ejemplos siguientes en cualquier configuración estereoquímica:



30

35 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es CH₃, y en el que R₂ es alquilo de C₁₋₈, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, cicloalquilo de C₃₋₆, ácido carboxílico, éster carboxílico, amida carboxílica, di-alquilamino(C₁₋₆), alquilamino de C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o nitrilo.

40 6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es un heteroarilalquilo, y en el que R₂ es alquilo de C₁₋₈, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, cicloalquilo de C₃₋₆, ácido carboxílico, éster carboxílico, amida carboxílica, di-alquilamino(C₁₋₆), alquilamino de C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o nitrilo.

45 7. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, tautómero(s), solvato o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable según las reivindicaciones 1 a 6 junto con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

8. Compuesto de fórmula (I) o sal, tautómero(s), solvato o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable según las reivindicaciones 1 a 6, o composición farmacéutica según la reivindicación 7 para su utilización como un medicamento.

50 9. Compuesto de fórmula (I) o sal, tautómero(s), solvato o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable según las reivindicaciones 1 a 6, o composición farmacéutica según la reivindicación 7 para su utilización en el tratamiento de un trastorno en el que la modulación de TLR7 y/o TLR8 está implicada.