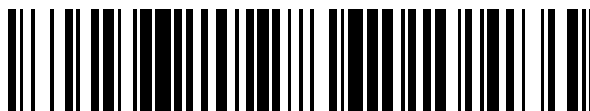


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 669**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/395** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.09.2010 PCT/US2010/047587**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2011 WO11049677**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2010 E 10807754 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2473508**

54 Título: **Compuestos y composiciones como moduladores de la actividad de TLR**

30 Prioridad:

**02.09.2009 US 239217 P**

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

**31.07.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CORTEZ, ALEX;  
LI, YONGKAI;  
SINGH, MANMOHAN;  
SKIBINSKI, DAVID;  
WU, TOM YAO-HSIANG;  
YUE, KATHY y  
ZHANG, XIAOYUE**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 627 669 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos y composiciones como moduladores de la actividad de TLR

Esta invención se hizo en parte con el apoyo del Gobierno de acuerdo con la Concesión DTRA No. HDTRA1-07-9-0001 otorgada por el Departamento de Defensa. El Gobierno tiene ciertos derechos en la invención.

## 5 Campo de la invención

La invención se refiere a moduladores de los receptores tipo Toll (TLRs), y a métodos para utilizar tales compuestos.

Antecedentes de la invención

10 La detección oportuna de clases específicas de patógenos es llevada a cabo por el sistema inmunitario con la ayuda de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). Los patógenos detectados incluyen virus, bacterias, protozoarios, y hongos, y cada uno expresa constitutivamente un conjunto de moléculas resistentes a las mutaciones, específicas de la clase, denominadas como patrones moleculares asociados con los patógenos (PAMPs). Estos marcadores moleculares pueden estar compuestos de proteínas, carbohidratos, lípidos, ácidos nucleicos, o combinaciones de los mismos, y se pueden localizar internamente o externamente. Los ejemplos de los PAMPs incluyen carbohidratos bacterianos (lipopolisacárido o LPS, manosa), ácidos nucleicos (ADN o ARN bacterial o viral), peptidoglicanos y ácidos lipoteicoicos (a partir de las bacterias Gram-positivas), N-formil-metionina, lipoproteínas y glucanos fúngicos.

20 Los receptores de reconocimiento de patrones han evolucionado para aprovechar tres cualidades de los PAMPs. Primera, la expresión constitutiva permite al huésped detectar el patógeno independientemente de la etapa del ciclo de vida. Segunda, los PAMPs son específicos de la clase, lo cual permite al huésped distinguir entre los patógenos y de esta manera hacer su respuesta a la medida. Tercera, la resistencia a la mutación permite al huésped reconocer el patógeno independientemente de su cepa particular.

25 Los receptores de reconocimiento de patrones están involucrados en más de solamente el reconocimiento de patógenos por medio de sus PAMPs. Una vez enlazados, los receptores de reconocimiento de patrones tienden a arracimarse, a reclutar otras proteínas extracelulares e intracelulares hacia el complejo, y a iniciar las cascadas de señalización que finalmente tienen un impacto sobre la transcripción. Adicionalmente, los receptores de reconocimiento de patrones están involucrados en las funciones de activación del complemento, coagulación, fagocitosis, inflamación, y apoptosis en respuesta a la detección del patógeno.

30 Los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) se pueden dividir en PRRs endocíticos o PRRs de señalización. Los PRRs de señalización incluyen las grandes familias de los receptores tipo-Toll enlazados con membrana (LTRs), y de los receptores tipo-NOD citoplásmicos, mientras que los PRRs endocíticos promueven la adhesión, el engullimiento, y la destrucción de los microorganismos por parte de los fagocitos sin relevar una señal intracelular, se encuentran en todos los fagocitos, y median la remoción de las células apoptóticas. En adición, los PRRs endocíticos reconocen los carbohidratos, e incluyen a los receptores de macrófagos de manosa, a los receptores de glucano presentes en todos los fagocitos, y a los receptores eliminadores que reconocen los ligandos cargados.

35 El documento WO2007/109813 da a conocer composiciones que comprenden compuestos imidazoquinoxalina. Las composiciones se usan para mejorar la respuesta inmune de un sujeto

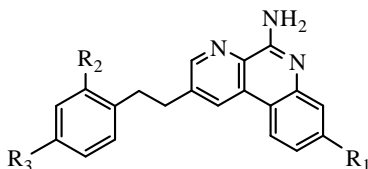
Resumen de la invención

40 La invención es como se define en las reivindicaciones. En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto como se define en la reivindicación 1. En un segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto como se define en la reivindicación 12. En un tercer aspecto, la invención proporciona una composición como se define en la reivindicación 13. En un cuarto aspecto, la invención proporciona un compuesto para uso en terapia como se define en la reivindicación 16. En un quinto aspecto, la invención proporciona un compuesto para uso en terapia como se define en la reivindicación 17. En un sexto aspecto, la invención proporciona un compuesto para uso en terapia como se define en la reivindicación 17. En un sexto aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto como se define en la reivindicación 20. En un séptimo aspecto, la invención proporciona un método de acuerdo con la reivindicación 23

50 Se describen en la presente compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos, que son agonistas del receptor tipo-Toll 7 (TLR7). Los agonistas de TLR7 son potenciadores inmunológicos que se enlazan a los adyuvantes que contienen aluminio, tales como, a manera de ejemplo solamente, hidróxido de aluminio,

5 oxihidróxido de aluminio, e hidroxifosfato de aluminio. Por consiguiente, también se describen en la presente composiciones inmunogénicas que contienen un antígeno y un agonista de TLR7 proporcionado en la presente, que se enlazan a los adyuvantes que contienen aluminio. Cuando estas composiciones inmunogénicas se administran a un sujeto que las necesite, los agonistas de TLR7 mejoran la respuesta inmunitaria a la composición inmunogénica.

Los compuestos descritos aquí, y las sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), los derivados de N-óxido, los derivados de profármaco, los derivados protegidos, los isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, pueden tener una estructura de acuerdo con la fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

$R^1$  es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,  $-C(R^5)_2OH$ ,  $-L^1R^5$ ,  $-L^1R^6$ ,  $-L^2R^5$ ,  $-L^2R^6$ ,  $-OL^2R^5$ , u  $-OL^2R^6$ ;

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

15  $L^2$  es alquilenilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono, arileno, heteroarileno o  $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$ , en donde el alquilenilo de 1 a 6 átomos de carbono y alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono de  $L^2$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos de flúor;

20 cada  $L^3$  se selecciona independientemente a partir de alquilenilo de 1 a 6 átomos de carbono y  $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$ , en donde el alquilenilo de 1 a 6 átomos de carbono de  $L^3$  está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos de flúor;

$L^4$  es arileno o heteroarileno;

$R^2$  es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^3$  se selecciona a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-L^3R^5$ ,  $-L^1R^5$ ,  $-L^3R^7$ ,  $-L^3L^4L^3R^7$ ,  $-L^3L^4R^5$ ,  $-L^3L^4L^3R^5$ ,  $-OL^3R^5$ ,  $-OL^3R^7$ ,  $-OL^3L^4R^7$ ,  $-OL^3L^4L^3R^7$ ,  $-OR^8$ ,  $-OL^3L^4R^5$  y  $-OL^3L^4L^3R^5$  y  $-C(R^5)_2OH$

25 cada  $R^4$  se selecciona independientemente a partir de H y flúor;

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

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

$R^7$  es  $-CF_2P(O)-(OR^9)_2$  o  $-C(O)OR^{10}$ ;

$R^8$  es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

30 cada  $R^9$  se selecciona independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^{10}$  es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

cada p se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y

q es 1, 2, 3 o 4;

35 con la condición de que, cuando  $R^3$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono u  $-OR^8$ ,  $R^1$  es  $-C(R^5)_2OH$ ,  $-L^1R^5$ ,  $-L^1R^6$ ,  $-L^2R^5$ ,  $-L^2R^6$ ,  $-OL^2R^5$ , u  $-OL^2R^6$ , en donde  $R^6$  es  $-CF_2P(O)-(OR^9)_2$  y  $R^7$  es  $-CF_2P(O)-(OR^9)_2$ .

En los compuestos de la fórmula (I),  $R^1$  puede ser alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,  $R^1$  puede ser un metilo.  $R^1$  puede ser H.  $R^1$  puede ser  $-C(R^5)_2OH$ ,  $-L^1R^5$ ,  $-L^1R^6$ ,  $-L^2R^5$ ,  $-L^2R^6$ ,  $-OL^2R^5$ , u  $-OL^2R^6$ .

Por ejemplo, en algunos casos de los compuestos de la fórmula (I), cuando  $R^1$  es  $-C(R^5)_2OH$ ,  $-L^1R^5$ ,  $-L^1R^6$ ,  $-L^2R^5$ ,  $-L^2R^6$ ,  $-OL^2R^5$ , u  $-OL^2R^6$ , entonces  $R^3$  es  $-OR^8$  o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. En algunos casos,  $R^1$  es  $-C(R^5)_2OH$ ,  $-L^1R^5$ ,  $-L^1R^6$ ,  $-L^2R^5$ ,  $-L^2R^6$ ,  $-OL^2R^5$ , u  $-OL^2R^6$ , y  $R^3$  es  $-OMe$ .

$R^2$  puede ser alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo,  $R^2$  es metilo.

En algunos casos,  $R^3$  se selecciona a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-L^3R^5$ ,  $-L^1R^5$ ,  $-L^3R^7$ ,  $-L^3L^4L^3R^7$ ,  $-L^3L^4R^5$ , y  $-L^3L^4L^3R^5$ . En otros casos,  $R^3$  se selecciona a partir de  $-OL^3R^5$ ,  $-OL^3R^7$ ,  $-OL^3L^4R^7$ ,  $-OL^3L^4L^3R^7$ ,  $-OR^8$ ,  $-OL^3L^4R^5$ ,  $-OL^3L^4L^3R^5$  y  $-C(R^5)_2OH$ . Por ejemplo,  $R^3$  puede ser  $-OL^3R^5$ , en donde  $-OL^3R^5$  es un grupo de la fórmula  $-O(CH_2)_{1-5}P(O)-(OR)_2$ . Por ejemplo,  $R^3$  puede ser  $-OL^3R^5$ , en donde  $-OL^3R^5$  es un grupo de la fórmula  $-O(CH_2)_{1-5}CF_2P(O)-(OR)_2$ .

Cuando está presente más de un  $R^9$ , como en los compuestos que comprenden una fracción  $-P(O)-(OR^9)_2$ , los grupos  $R^9$  son los mismos o diferentes. Por ejemplo,  $R^9$  puede ser H en cada ocasión. Por ejemplo, cuando menos un  $R^9$  puede ser H, y el otro  $R^9$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, cuando menos un  $R^9$  puede ser H, y el otro  $R^9$  es metilo. Por ejemplo, cuando menos un  $R^9$  es H, y el otro  $R^9$  es etilo. En algunos casos, cada  $R^9$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo  $R^9$  puede ser metilo o etilo, o una combinación de los mismos.

En algunos casos,  $L^2$  y/o  $L^3$  es un grupo de la fórmula  $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$ , por ejemplo este grupo puede ser de la fórmula  $-(CH_2CH_2O)_{1-3}(CH_2)_{1-3}-$ .

En algunos casos  $L^2$  es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono, mientras que en otros casos,  $L^2$  es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno a cuatro grupos de flúor. Por ejemplo,  $L^2$  puede ser de la fórmula  $(CH_2)_{0-5}CF_2$ , en donde el átomo de carbono sustituido por flúor no está directamente unido al anillo de fenilo de la fórmula I. Por ejemplo,  $L^2$  puede ser alquilenilo de 2 a 6 átomos de carbono, o alquilenilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido con uno a cuatro grupos de flúor.

En algunos casos,  $L^3$  es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono, mientras que en otros casos,  $L^3$  es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno a cuatro grupos de flúor. Por ejemplo  $L^3$  puede ser de la fórmula  $(CH_2)_{0-5}CF_2$ , en donde el átomo de carbono sustituido por flúor no está directamente unido al anillo de fenilo de la fórmula I.

En algunos casos,  $L^2$  es arileno o heteroarileno. Por ejemplo,  $L^2$  puede ser fenileno, tal como fenileno 1,3-disustituido o fenileno 1,4-disustituido.

En algunos casos,  $R^1$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $R^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $R^3$  es  $-OL^3R^5$  u  $-OL^3R^7$ ;  $R^5$  es  $-P(O)-(OR^9)_2$ ;  $R^7$  es  $-CF_2P(O)-(OR^9)_2$ , y  $L^3$  es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono.

En algunos casos,  $R^1$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $R^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $R^3$  es  $-OL^3R^5$  u  $-OL^3R^7$ ;  $R^5$  es  $-P(O)-(OR^9)_2$ ;  $R^7$  es  $-CF_2P(O)-(OR^9)_2$ ;  $L^3$  es  $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$ ;  $R^4$  es H; q es 1 o 2, y p es 2.

En algunos casos,  $R^1$  es  $-L^2R^6$ ;  $R^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $R^3$  es  $-OL^3R^5$  u  $-OL^3R^7$ ;  $R^5$  es  $-P(O)-(OR^9)_2$ ;  $R^6$  es  $-C(O)OR^{10}$ ;  $R^7$  es  $-CF_2P(O)-(OR^9)_2$ ;  $L^2$  es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono, y  $L^3$  es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono.

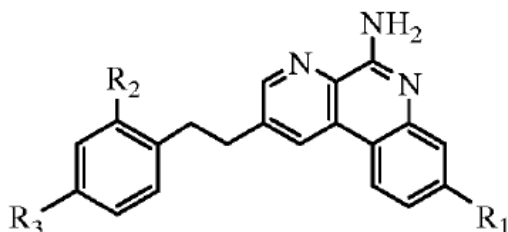
En algunos casos,  $R^1$  es  $-L^2R^6$ ;  $R^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $R^3$  es  $-OL^3R^5$  u  $-OL^3R^7$ ;  $R^5$  es  $-P(O)-(OR^9)_2$ ;  $R^6$  es  $-C(O)OR^{10}$ ;  $R^7$  es  $-CF_2P(O)-(OR^9)_2$ ;  $L^2$  es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono;  $L^3$  es  $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$ ;  $R^4$  es H; q es 1 o 2, y p es 2.

En algunos casos,  $R^1$  es  $-C(R^5)_2OH$ ,  $-L^1R^5$ ,  $-L^2R^5$  o  $-L^1R^6$ ;  $R^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $R^3$  es  $-OR^8$ ;  $R^8$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $R^5$  es  $-P(O)-(OR^9)_2$ ;  $R^6$  es  $-CF_2P(O)-(OR^9)_2$ ;  $L^1$  es  $-C(O)-$ , y  $L^2$  es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono o alquilenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos de flúor.

En algunos casos,  $R^1$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $R^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $R^3$  es  $-OL^3L^4R^5$   $-OL^3L^4L^3R^5$ , u  $-OL^3L^4L^3R^7$ ;  $R^5$  es  $-P(O)-(OR^9)_2$ ;  $R^7$  es  $-CF_2P(O)-(OR^9)_2$ ; cada  $L^3$  es independientemente un alquileno de 1 a 6 átomos de carbono, y  $L^4$  es fenileno.

En algunos casos,  $R^1$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $R^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $R^3$  es  $-L^1R^5$ ;  $R^5$  es  $-P(O)(OR^9)_2$ , y  $L^1$  es  $-C(O)-$  u  $-O-$ .

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



Fórmula (I)

$R^1$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-C(R^5)_2OH$ ,  $-L^1R^5$ ,  $-L^2R^5$ ,  $-L^2R^6$ ,  $-OL^2R^5$ , u  $-OL^2R^6$ ;

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

$L^2$  es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono, arileno, heteroarileno o  $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$ ,

en donde el alquileno de 1 a 6 átomos de carbono, y el alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono de  $L^2$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos de flúor;

cada  $L^3$  se selecciona independientemente a partir de alquileno de 1 a 6 átomos de carbono y  $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$ , en donde el alquileno de 1 a 6 átomos de carbono de  $L^3$  está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos de flúor;

$L^4$  es arileno o heteroarileno;

$R^2$  es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^3$  se selecciona a partir de  $-L^3R^5$ ,  $-L^1R^5$ ,  $-L^3R^7$ ,  $-L^3L^4L^3R^7$ ,  $-L^3L^4R^5$ ,  $-L^3L^4L^3R^5$ ,  $-OL^3R^5$ ,  $-OL^3R^7$ ,  $-OL^3L^4R^7$ ,  $-OL^3L^4L^3R^7$ ,  $-OR^8$ ,  $-OL^3L^4R^5$  y  $-OL^3L^4L^3R^5$ ;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente a partir de H y flúor;

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

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

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

$R^8$  es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

cada p se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

q es 1, 2, 3 o 4,

con la condición de que, cuando  $R^3$  es  $-OR^8$ ,  $R^1$  es  $-C(R^5)_2OH$ ,  $-L^1R^5$ ,  $-L^1R^6$ ,  $-L^2R^5$ ,  $-L^2R^6$ ,  $-OL^2R^5$ , u  $-OL^2R^6$ , en donde  $R^6$  es  $-CF_2P(O)(OH)_2$  y  $R^7$  es  $-CF_2P(O)(OH)_2$ .

En algunos casos,  $R^1$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $R^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $R^3$  es  $-OL^3R^5$  u  $-OL^3R^7$ ;  $R^5$  es  $-P(O)(OH)_2$ ;  $R^7$  es  $-CF_2P(O)(OH)_2$ , y  $L^3$  es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono.

En algunos casos,  $R^1$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $R^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $R^3$  es

$-\text{OL}^3\text{R}^5$  u  $-\text{OL}^3\text{R}^7$ ;  $\text{R}^5$  es  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ;  $\text{R}^7$  es  $-\text{CF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ;  $\text{L}^3$  es  $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_p\text{O}_q(\text{CH}_2)_p$ ;  $\text{R}^4$  es H; q es 1 o 2, y p es 2.

En algunos casos,  $\text{R}^1$  es  $-\text{L}^2\text{R}^6$ ;  $\text{R}^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $\text{R}^3$  es  $-\text{OL}^3\text{R}^5$  u  $-\text{OL}^3\text{R}^7$ ;  $\text{R}^5$  es  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ;  $\text{R}^6$  es  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ;  $\text{R}^7$  es  $-\text{CF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ;  $\text{L}^2$  es alquileo de 1 a 6 átomos de carbono, y  $\text{L}^3$  es alquileo de 1 a 6 átomos de carbono.

En algunos casos,  $\text{R}^1$  es  $-\text{L}^2\text{R}^6$ ;  $\text{R}^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $\text{R}^3$  es  $-\text{OL}^3\text{R}^5$  u  $-\text{OL}^3\text{R}^7$ ;  $\text{R}^5$  es  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ;  $\text{R}^6$  es  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ;  $\text{R}^7$  es  $-\text{CF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ;  $\text{L}^2$  es alquileo de 1 a 6 átomos de carbono;  $\text{L}^3$  es  $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_p\text{O}_q(\text{CH}_2)_p$ ;  $\text{R}^4$  es H; q es 1 o 2, y p es 2.

En algunos casos,  $\text{R}^1$  es  $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{OH}$ ,  $-\text{L}^1\text{R}^5$ ,  $-\text{L}^2\text{R}^5$  o  $-\text{L}^1\text{R}^6$ ;  $\text{R}^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $\text{R}^3$  es  $-\text{OR}^8$ ;  $\text{R}^8$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $\text{R}^5$  es  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ;  $\text{R}^6$  es  $-\text{CF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ;  $\text{L}^1$  es  $-\text{C}(\text{O})-$ , y  $\text{L}^2$  es alquileo de 1 a 6 átomos de carbono o alquilenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos de flúor.

En algunos casos,  $\text{R}^1$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $\text{R}^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $\text{R}^3$  es  $-\text{OL}^3\text{L}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{OL}^3\text{L}^4\text{L}^3\text{R}^5$ , u  $-\text{OL}^3\text{L}^4\text{L}^3\text{R}^7$ ;  $\text{R}^5$  es  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ;  $\text{R}^7$  es  $-\text{CF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ; cada  $\text{L}^3$  es independientemente un alquileo de 1 a 6 átomos de carbono, y  $\text{L}^4$  es fenileno.

En algunos casos,  $\text{R}^1$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $\text{R}^2$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $\text{R}^3$  es  $-\text{L}^1\text{R}^5$ ;  $\text{R}^5$  es  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ , y  $\text{L}^1$  es  $-\text{C}(\text{O})-$  u  $-\text{O}-$ .

En algunos casos,  $\text{R}^8$  es metilo. En algunos casos  $\text{R}^1$  es metilo. En algunos casos  $\text{R}^2$  es metilo.

Los compuestos se pueden seleccionar a partir de:

ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-butyl-fosfónico; ácido 3-(5-amino-2-(4-(4,4-difluoro-4-fosfono-butoxi)-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico; ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(3,3-difluoro-3-fosfono-propoxi)-etoxi)-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico; ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-fosfono-etoxi)-etoxi)-etoxi)-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico; dihidrogeno fosfato de 4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenilo; ácido (4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil-fosfónico; ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-pentil-fosfónico; ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-butyl-fosfónico; ácido 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-1,1-difluoro-propil-fosfónico; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil-fenil)-1,1-difluoro-etil-fosfónico; ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-oxo-etil-fosfónico; ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-vinil-fosfónico; ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-etil-fosfónico; ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-1-fluoro-vinil-fosfónico; ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil-fenil-fosfónico; ácido 5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-carbonil-fosfónico; ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(3-fosfono-propoxi)-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico; ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(2-(3,3-difluoro-3-fosfono-propoxi)-etoxi)-2-metil-fenil)-etil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico; ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-fosfono-etoxi)-etoxi)-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico; ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etil-fosfónico; ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-hexil-fosfónico; ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-hexil-fosfónico; ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil-bencil-fosfónico; ácido 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-etoxi)-etil-fosfónico; ácido 3-[5-amino-2-(2-(4-(2-(3,3-difluoro-3-fosfono-propoxi)-etoxi)-2-metil-fenil)-etil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico; ácido {5-[4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi]-pentil}-fosfónico, y ácido {4-[4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi]-butil}-fosfónico. Cada uno de estos compuestos individualmente comprende una realización preferida de los compuestos, composiciones, y métodos descritos en la presente.

También se describen aquí métodos para utilizar los compuestos de la fórmula (I), y las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

También se describen aquí composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede ser formulada para la administración intravenosa, administración intravítrea, administración intramuscular, administración oral, administración rectal, inhalación, administración nasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica. Las composiciones farmacéuticas

pueden estar en la forma de una tableta, una píldora, una cápsula, un líquido, un inhalante, una solución nasal en aerosol, un supositorio, una solución, una emulsión, un ungüento, gotas para los ojos, o gotas para los oídos. Tales composiciones farmacéuticas pueden incluir además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

5 También se describen aquí composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), un adyuvante que contiene aluminio, un antígeno, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En estas composiciones farmacéuticas, el compuesto de la fórmula (I) está presente en una cantidad suficiente para producir un efecto inmunoestimulante cuando se administra. La composición farmacéutica se formula para la administración intravenosa, la administración intravítrea o la administración intramuscular. En estas composiciones, el adyuvante que contiene aluminio se selecciona a partir de hidróxido de aluminio, oxi-hidróxido de aluminio, e hidroxifosfato de aluminio. Por ejemplo, el adyuvante que contiene aluminio es oxi-hidróxido de aluminio o hidróxido de aluminio.

15 Otro aspecto proporcionado en la presente es una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) enlazado a un adyuvante que contiene aluminio y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, esta composición es un sólido secado. En algunos casos, esta composición es un sólido liofilizado. En estas composiciones el adyuvante que contiene aluminio se selecciona a partir de hidróxido de aluminio, oxi-hidróxido de aluminio e hidroxifosfato de aluminio. En ciertas realizaciones de estas composiciones, el adyuvante que contiene aluminio es oxi-hidróxido de aluminio.

20 También se describen aquí composiciones inmunogénicas, las cuales comprenden un compuesto de la fórmula (I), un adyuvante que contiene aluminio, y un antígeno. El compuesto de la fórmula (I) puede estar presente en una cantidad efectiva para provocar, inducir o mejorar una respuesta inmunitaria al antígeno en un sujeto al que se administra la composición. En estas composiciones inmunogénicas, el compuesto de la fórmula (I) está presente en una cantidad suficiente para producir un efecto inmunoestimulante cuando se administra. En algunas de estas composiciones inmunogénicas, el adyuvante que contiene aluminio se selecciona a partir de hidróxido de aluminio, oxi-hidróxido de aluminio e hidroxifosfato de aluminio. En algunas de estas composiciones inmunogénicas, el adyuvante que contiene aluminio es oxi-hidróxido de aluminio o hidróxido de aluminio. En algunas de estas composiciones inmunogénicas, el antígeno es un antígeno bacteriano. En algunas de estas composiciones inmunogénicas, el antígeno es un antígeno viral o un antígeno fúngico. En algunas de estas composiciones inmunogénicas, el antígeno es un polipéptido. En tales composiciones inmunogénicas pueden comprender un adyuvante adicional. Tal composición inmunogénica es un sólido secado. Tal composición inmunogénica puede ser un sólido liofilizado.

En algunos casos, los compuestos descritos en la presente no son bisfosfonatos.

35 También se describe aquí un método para mejorar la efectividad de una composición inmunogénica, en donde la composición inmunogénica comprende un adyuvante que contiene aluminio, y el método comprende agregar una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) a la composición inmunogénica. En estos métodos, el adyuvante que contiene aluminio se selecciona a partir de hidróxido de aluminio, oxi-hidróxido de aluminio, e hidroxifosfato de aluminio. En ciertas realizaciones de estos métodos, el adyuvante que contiene aluminio es oxi-hidróxido de aluminio o hidróxido de aluminio.

40 También se describen aquí métodos para provocar o inducir una respuesta inmunitaria en un sujeto vertebrado, los cuales comprenden administrar al sujeto vertebrado una cantidad efectiva de una composición inmunogénica de la invención. También se describen aquí métodos para provocar o inducir una respuesta de linfocitos-T citotóxicos en un sujeto vertebrado, los cuales comprenden administrar al sujeto vertebrado una cantidad efectiva de una composición inmunogénica de la invención. También se describen aquí métodos para provocar o inducir una respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos en un sujeto vertebrado, los cuales comprenden administrar al sujeto vertebrado una cantidad efectiva de una composición inmunogénica de la invención.

También se describen aquí métodos para la elaboración de las composiciones inmunogénicas descritas en la presente.

50 También se describen aquí composiciones de vacuna que comprenden una composición inmunogénica de la invención.

También se describen aquí medicamentos para el tratamiento de un paciente con una enfermedad o trastorno asociado con la actividad del receptor TLR7, y estos medicamentos incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), en donde el compuesto de la fórmula (I) es un agonista del receptor TLR7.

También se describe aquí el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un paciente en donde se implique la modulación de un receptor TLR7.

5 También se describen aquí métodos para activar un receptor TLR7, en donde el método incluye administrar a un sistema o a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo, activando, por consiguiente, el receptor TLR. En estos métodos, el compuesto de la fórmula (I) es un agonista del receptor TLR7. En algunos de estos métodos, los métodos incluyen administrar el compuesto a un sistema celular o de tejido o a un sujeto humano o animal.

10 También se describen aquí métodos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en donde se implique la modulación del receptor TLR7, en donde el método incluye administrar a un sistema o sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo, tratando por consiguiente la enfermedad o el trastorno. En estos métodos, el compuesto de la fórmula (I) es un agonista del receptor TLR7. En tales métodos, los métodos incluyen administrar el compuesto a un sistema celular o de tejido o a un sujeto humano o animal.

15 La enfermedad o condición es una enfermedad infecciosa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria, una enfermedad dermatológica, o una enfermedad autoinmune. Por ejemplo, la enfermedad o condición puede ser asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma de células basales, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de mama, VIH, o lupus.

20 También se describen aquí métodos para el tratamiento de una enfermedad de proliferación celular, los cuales comprenden administrar a un sistema o sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo; en donde la enfermedad de proliferación celular es linfoma, osteosarcoma, melanoma, o un tumor de mama, renal, de próstata, colo-rectal, de tiroides, de ovario, pancreático, neuronal, de pulmón, uterino, o tumor gastrointestinal.

25 También se describen aquí composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la fórmula (I), un antígeno, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde estas composiciones farmacéuticas son composiciones inmunogénicas, y el compuesto es un potenciador inmunológico, y está presente en una cantidad efectiva para mejorar una respuesta inmunitaria al antígeno, en un sujeto que reciba la composición. Algunas de tales composiciones farmacéuticas incluyen además uno o más agentes inmuno-reguladores. El uno o más agentes inmuno-reguladores incluyen uno o más adyuvantes. Tales adyuvantes se seleccionan a partir de adyuvantes que son una composición que contiene mineral, una emulsión de aceite, una formulación de saponina, un virosoma, una partícula tipo virus, un derivado bacteriano, un derivado microbiano, un inmunomodulador humano, un bioadhesivo, un mucoadhesivo, una micropartícula, un liposoma, una formulación de éter de polioxietileno, una formulación de éster de polioxietileno, un polifosfazeno, un péptido de muramilo, o un compuesto de imidazo-quinolona. El adyuvante puede ser una emulsión de aceite. Las composiciones inmunogénicas son útiles como vacunas, y el compuesto está presente en una cantidad suficiente para producir un efecto inmunoestimulante después de su administración.

30 También se describe aquí un compuesto para utilizarse en un método de tratamiento médico, en donde el método del tratamiento médico es para el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad del receptor TLR7, en donde la enfermedad se selecciona a partir de una enfermedad infecciosa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria, una enfermedad dermatológica, o una enfermedad autoinmune, y en donde el compuesto es un compuesto de la fórmula (I) de la reivindicación 1. La enfermedad o condición es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma de células basales, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de mama, VIH, o lupus.

35 40 50 Breve descripción de los dibujos

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

La Figura 2 muestra el efecto del enlace del compuesto 1 al adyuvante de hidróxido de aluminio después del enlace de los antígenos de Neisseria meningitidis (MenB) al adyuvante de hidróxido de aluminio.



## Definiciones

Los términos "alqueniilo" o "alqueno", como se utilizan en la presente, se refieren a un hidrocarburo de cadena ramificada o recta parcialmente insaturado que tiene cuando menos un doble enlace de carbono-carbono. Los átomos orientados alrededor del doble enlace están en la configuración ya sea cis (Z) o trans (E). En ciertas realizaciones, este grupo alqueniilo o alqueno está opcionalmente sustituido. Como se utilizan en la presente, los términos "alqueniilo de 2 a 3 átomos de carbono", "alqueniilo de 2 a 4 átomos de carbono", "alqueniilo de 2 a 5 átomos de carbono", "alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono", "alqueniilo de 2 a 7 átomos de carbono", y "alqueniilo de 2 a 8 átomos de carbono" se refieren a un grupo alqueniilo que contiene cuando menos 2, y cuando mucho 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. Si no se especifica de otra manera, un grupo alqueniilo en términos generales es un alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de los grupos alqueniilo, como se utilizan en la presente, incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, y similares.

El término "alqueniileno", como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de hidrocarburo divalente de cadena ramificada o recta parcialmente insaturado derivado a partir de un grupo alqueniilo. En ciertas realizaciones, este grupo alqueniileno está opcionalmente sustituido. Como se utilizan en la presente, los términos "alqueniileno de 2 a 3 átomos de carbono", "alqueniileno de 2 a 4 átomos de carbono", "alqueniileno de 2 a 5 átomos de carbono", "alqueniileno de 2 a 6 átomos de carbono", "alqueniileno de 2 a 7 átomos de carbono", y "alqueniileno de 2 a 8 átomos de carbono" se refieren a un grupo alqueniileno que contiene cuando menos 2, y cuando mucho 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono respectivamente. Si no se especifica de otra manera, un grupo alqueniileno en términos generales es un alqueniileno de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de los grupos alqueniileno como se utilizan en la presente, incluyen etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno, nonenileno, decenileno y similares.

El término "alquilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena ramificada o recta. En ciertas realizaciones, estos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos. Como se utilizan en la presente, los términos "alquilo de 1 a 3 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 5 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 6 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 7 átomos de carbono" y "alquilo de 1 a 8 átomos de carbono" se refieren a un grupo alquilo que contiene cuando menos 1, y cuando mucho 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. Si no se especifica de otra manera, un grupo alquilo en términos generales es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de los grupos alquilo como se utilizan en la presente, incluyen metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, terbutilo, pentilo normal, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y similares.

El término "alquilenilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un radical de hidrocarburo divalente saturado de cadena ramificada o recta derivado a partir de un grupo alquilo. En ciertas realizaciones, estos grupos alquilenilo están opcionalmente sustituidos. Como se utilizan en la presente, los términos "alquilenilo de 1 a 3 átomos de carbono", "alquilenilo de 1 a 4 átomos de carbono", "alquilenilo de 1 a 5 átomos de carbono", "alquilenilo de 1 a 6 átomos de carbono", "alquilenilo de 1 a 7 átomos de carbono" y "alquilenilo de 1 a 8 átomos de carbono" se refieren a un grupo alquilenilo que contiene cuando menos 1, y cuando mucho 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono respectivamente. Si no se especifica de otra manera, un grupo alquilenilo en términos generales es un alquilenilo de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de los grupos alquilenilo como se utiliza en la presente, incluyen, metileno, etileno, propileno normal, isopropileno, butileno normal, isobutileno, butileno secundario, butileno terciario, pentileno normal, isopentileno, hexileno, y similares.

El término "alcoxilo", como se utiliza en la presente, se refiere al grupo  $-OR_a$ , en donde  $R_a$  es un grupo alquilo como se define en la presente. Un grupo alcoxilo puede estar opcionalmente sustituido. Como se utilizan en la presente, los términos "alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono", "alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono", "alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono", "alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono", "alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono" y "alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono" se refieren a un grupo alcoxilo en donde la fracción de alquilo contiene cuando menos 1, y cuando mucho 3, 4, 5, 6, 7 u 8, átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de los grupos alcoxilo, como se utilizan en la presente, incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo normal, isopropoxilo, butiloxilo normal, butiloxilo terciario, pentiloxilo, hexiloxilo, heptiloxilo, octiloxilo, noniloxilo, deciloxilo, y similares.

El término "arilo", como se utiliza en la presente, se refiere a los sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático y en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. En ciertas realizaciones tales grupos arilo están opcionalmente sustituidos. Ejemplos no limitantes de un grupo arilo, tal como se usan aquí, incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo, antraceniilo y similares. Como alternativa opcional, el término arilo puede referirse en su lugar a sistemas de anillos bicíclicos monocíclicos o fusionados que tienen un total de seis, diez o catorce miembros de anillo de átomo de carbono, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes; Ejemplos no limitantes de tales grupos arilo incluyen fenilo y naftilo

El término "arileno", como se utiliza en la presente, significa un radical divalente derivado a partir de un grupo arilo. En ciertas realizaciones, estos grupos arileno están opcionalmente sustituidos.

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

5 El término "halo", como se utiliza en la presente, se refiere a los radicales de halógeno: flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br), y yodo (-I).

10 Los términos "halo-alquilo" o "alquilo sustituido por halógeno", como se utilizan en la presente, se refieren a un grupo alquilo como se define en la presente, sustituido con uno o más grupos halógeno, en donde los grupos halógeno son iguales o diferentes. Un grupo halo-alquilo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitantes de estos grupos halo-alquilo de cadena ramificada o recta, como se utilizan en la presente, incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y butilo normal sustituidos con uno o más grupos halógeno, en donde los grupos halógeno son iguales o diferentes, incluyendo, pero no limitándose a, trifluoro-metilo, pentafluoro-etilo, y similares.

15 Los términos "halo-alqueno" o "alqueno sustituido por halógeno", como se utilizan en la presente, se refieren a un grupo alqueno como se define en la presente, sustituido con uno o más grupos halógeno, en donde los grupos halógeno son iguales o diferentes. Un grupo halo-alqueno puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitantes de estos grupos halo-alqueno de cadena ramificada o recta, como se utilizan en la presente, incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, y similares, sustituidos con uno o más grupos halógeno, en donde los grupos halógeno son iguales o diferentes.

20 El término "heteroarilo", como se utiliza en la presente, se refiere a los sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, en donde cuando menos uno en el sistema es aromático, cuando menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. En ciertas realizaciones tales grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo, tal como se usan en la presente, incluyen benzofuranilo, benzofurazanilo, benzoxazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzazepinilo, bencimidazolilo, benzotiopiranilo, benzo[1,3]dioxol, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, cinnolinilo, furazanilo, furilo, furopiridinilo, imidazolilo, indolilo, indolizínilo, indolin-2-ona, indazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,8-naftiridinilo, oxazolilo, oxaindolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinazolinilo, 4H-quinolizínilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo y tetrazolilo. Como alternativa opcional, el término "heteroarilo" puede referirse en cambio a sistemas de anillos bicíclicos monocíclicos o condensados que tienen un total de 5, 6, 9 o 10 miembros de anillo, en donde al menos un miembro de anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzoxazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzazepinilo, bencimidazolilo, benzotiopiranilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, cinnolinilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indolilo, indolizínilo, indazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,8-naftiridinilo, oxazolilo, oxaindolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, phtalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinazolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo y tetrazolilo.

40 El término "heteroarileno", como se utiliza en la presente, significa un radical divalente derivado a partir de un grupo heteroarilo. En ciertas realizaciones, estos grupos heteroarileno están opcionalmente sustituidos.

El término "heteroátomo", como se utiliza en la presente, se refiere a uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio.

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

45 El término "hidroxi-alquilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilo como se define en la presente, sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Los ejemplos no limitantes de los grupos hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono de cadena ramificada o recta como se utilizan en la presente, incluyen los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, y butilo normal sustituidos con uno o más grupos hidroxilo.

50 El término "opcionalmente sustituido", como se utiliza en la presente, significa que el grupo de referencia puede estar o no sustituido con uno o más grupos adicionales individualmente e independientemente seleccionados a partir de alquilo, alqueno, alquínilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hetero-cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, mercaptilo, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, perhalo-alquilo, perfluoro-alquilo, y amino, incluyendo los grupos amino mono- y di-sustituidos, y los derivados protegidos de los mismos. Los ejemplos no limitantes de sustituyentes opcionales incluyen, halógeno, -CN, =O, =N-OH, =N-OR, =N-R, -OR, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -OC(O)OR, -C(O)NHR, -

5 C(O)NR<sub>2</sub>, -OC(O)NHR, -OC(O)NR<sub>2</sub>, -SR-, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -NHR, -N(R)<sub>2</sub>, -NHC(O)R, -NRC(O)R, -NHC(O)OR, -NRC(O)OR, S(O)<sub>2</sub>NHR, -S(O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -NRS(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R, -NRS(O)<sub>2</sub>R, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por halógeno, en donde cada R se selecciona independientemente a partir de H, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, hetero-cicloalquilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por halógeno. El lugar y número de estos grupos sustituyentes se hace de acuerdo con las limitaciones de valencias bien entendidas de cada grupo, por ejemplo =O es un sustituyente adecuado para un grupo alquilo pero no para un grupo arilo.

10 El término "solvato", como se utiliza en la presente, se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (a manera de ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, como se describe en la presente), y un solvente. Los ejemplos no limitantes de un solvente son agua, acetona, metanol, etanol y ácido acético.

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

20 El término "administración" o "administrar" al sujeto el compuesto significa proporcionar un compuesto de la fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable, o un profármaco del mismo, a un sujeto que necesite tratamiento.

25 El término "antígeno" se refiere a una molécula que contiene uno o más epítopos (por ejemplo, lineales, conformacionales, o ambos) que provocan una respuesta inmunológica. El término se puede utilizar de una manera intercambiable con el término "inmunógeno". "Provocar" significa inducir, promover, potenciar, o modular una respuesta inmunitaria o una reacción inmunitaria. En algunas instancias, la respuesta inmunitaria o la reacción inmunitaria es una respuesta humoral y/o celular. Un antígeno puede inducir, promover, potenciar, o modular una respuesta inmunitaria o una reacción inmunitaria en las células in vitro y/o in vivo en un sujeto y/o ex vivo en las células o tejidos de un sujeto. Esta respuesta o reacción inmunitaria puede incluir, pero no se limita a, provocar la formación de anticuerpos en un sujeto, o generar una población específica de linfocitos que reaccionan con el antígeno. Los antígenos son típicamente macromoléculas (por ejemplo, proteínas, polisacáridos, polinucleótidos) que son extrañas al huésped.

35 El término "antígeno", como se utiliza en la presente, también denota antígenos subunitarios (es decir, antígenos que están separados y aparte de un organismo entero con el que está asociado el antígeno en la naturaleza), así como bacterias, virus, parásitos, parásitos u otros patógenos o células tumorales muertos, atenuados, o inactivados, incluyendo los dominios extracelulares de los receptores de superficie celular y las porciones intracelulares que contienen los epítopos de células-T. Los anticuerpos, tales como los anticuerpos antiidiotipo, o los fragmentos de los mismos, y los mimótopos peptídicos sintéticos, los cuales pueden imitar a un antígeno o determinante antigénico, también están abarcados por la definición de antígeno como se utiliza en la presente. De una manera similar, un oligonucleótido o polinucleótido que expresa una proteína inmunogénica, antígeno o determinante antigénico in vivo, tal como en las aplicaciones de terapia genética o de inmunización de ácidos nucleicos, también está abarcado por la definición de antígeno en la presente.

45 El término "epítipo" se refiere a la porción de la especie dada (por ejemplo, una molécula antigénica o un complejo antigénico) que determina su especificidad inmunológica. Un epítipo está dentro del alcance de la presente definición de antígeno. Comúnmente, un epítipo es un polipéptido o polisacárido en un antígeno que se presenta naturalmente. En los antígenos artificiales, puede ser una sustancia de bajo peso molecular, tal como un derivado de ácido arsánico. Normalmente, un epítipo de células-B incluirá cuando menos aproximadamente 5 aminoácidos, pero puede ser tan pequeño como de 3 a 4 aminoácidos. Un epítipo de células-T, tal como un epítipo de CTL, típicamente incluirá cuando menos de aproximadamente 7 a 9 aminoácidos, y un epítipo de células-T auxiliares típicamente incluirá cuando menos de aproximadamente 12 a 20 aminoácidos.

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

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

Los términos “co-administración” o “administración combinada” o similares, como se utilizan en la presente, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y se pretende que incluyan los regímenes de tratamiento en donde los agentes no necesariamente se administren por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

5 El término “trastorno dermatológico”, como se utiliza en la presente, se refiere a un trastorno de la piel. Estos trastornos dermatológicos incluyen, pero no se limitan a, trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel, tales como dermatitis atópica, trastornos bullosos, colagenosis, eczema de dermatitis por contacto, Enfermedad de Kawasaki, rosácea, Síndrome de Sjogren-Larsson, queratosis actínica, carcinoma de células basales, y urticaria.

10 El término “diluyente”, como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos químicos que se utilizan para diluir un compuesto descrito en la presente antes de su suministro. Los diluyentes también se pueden utilizar para estabilizar los compuestos descritos en la presente.

15 Los términos “cantidad efectiva” o “cantidad terapéuticamente efectiva”, como se utilizan en la presente, se refieren a una cantidad suficiente de un compuesto descrito en la presente que se administre, la cual aliviará hasta algún grado uno o más de los síntomas de la enfermedad o condición que se esté tratando. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas, o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una “cantidad efectiva” para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se da a conocer en la presente, requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. Una cantidad  
20 “efectiva” apropiada en cualquier caso individual, se puede determinar empleando técnicas tales como un estudio de escala de la dosis.

25 Los términos “potenciar” o “potenciando”, como se utiliza en la presente, significa aumentar o prolongar, ya sea en potencia o duración, un efecto deseado. Por consiguiente, con respecto a potenciar el efecto de los agentes terapéuticos, el término “potenciar” se refiere a la capacidad para aumentar o prolongar, ya sea en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos sobre un sistema. Una “cantidad potenciadora efectiva”, como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

30 El término “excipiente” se refiere a cualquier sustancia esencialmente auxiliar que puede estar presente en la forma de dosificación terminada. Por ejemplo, el término “excipiente” incluye vehículos, aglutinantes, desintegrantes, rellenos (diluyentes), lubricantes, agentes de suspensión/dispersantes, y similares.

35 Los términos “fibrosis” o “trastorno fibrosante”, como se utiliza en la presente, se refiere a las condiciones que siguen a una inflamación aguda o crónica, y que están asociados con la acumulación anormal de las células y/o del colágeno, e incluyen, pero no se limitan a, fibrosis de los órganos o tejidos individuales, tales como el corazón, riñón, articulaciones, pulmón, o piel, e incluyen los trastornos tales como fibrosis pulmonar idiopática y alveolitis criptogénica fibrosante.

El término “iatrogénico”, como se utiliza en la presente, significa una condición, trastorno, o enfermedad creada o empeorada por la terapia médica o quirúrgica.

40 El término “cantidad inmunológicamente efectiva”, como se utiliza en la presente, significa la administración de una cantidad suficiente a un individuo, ya sea en una sola dosis o bien como parte de una serie, que sea efectiva para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno inmunológico. Esta cantidad varía dependiendo de la salud y condición física del individuo que se vaya a tratar, de la edad, del grupo taxonómico del individuo que se vaya a tratar (por ejemplo, primate no humano, primate, etc.), de la capacidad del sistema inmunitario del individuo para sintetizar anticuerpos, del grado de protección deseado, de la formulación de la vacuna, de la evaluación de la situación médica por parte del doctor que la esté tratando, y  
45 de otros factores relevantes. Se espera que la cantidad caiga en un intervalo relativamente amplio que se pueda determinar a través de los ensayos de rutina.

Una “respuesta inmunológica” o “respuesta inmunitaria” a un antígeno o a una composición, como se utiliza en la presente, se refiere al desarrollo en un sujeto de una respuesta inmunitaria humoral y/o celular al antígeno o a una composición.

50 Las respuestas inmunitarias incluyen las respuestas inmunitarias innatas y de adaptación. Las respuestas inmunitarias innatas son las respuestas de acción rápida que proporcionan una primera línea de defensa para el sistema inmunitario. En contraste, la inmunidad de adaptación utiliza la selección y la expansión clonal de las células inmunitarias que tienen genes receptores somáticamente reconfigurados (por ejemplo, receptores de células-T y de células-B) que reconocen los antígenos a partir de un patógeno o trastorno dado (por

ejemplo, un tumor), proporcionando de esta manera especificidad y memoria inmunológica. Las respuestas inmunitarias innatas, entre sus muchos efectos, conducen a una rápida explosión de citoquinas inflamatorias y a la activación de las células presentadoras de antígeno (APCs), tales como macrófagos y células dendríticas. Para distinguir los patógenos de los auto-componentes, el sistema inmunitario innato utiliza una variedad de receptores relativamente invariables que detectan las firmas de los patógenos, conocidos como patrones moleculares asociados con patógenos, o PAMPs. Se sabe que la adición de componentes microbianos a las vacunas experimentales conduce al desarrollo de respuestas inmunitarias robustas y de adaptación durable. Se ha reportado que el mecanismo detrás de esta potenciación de las respuestas inmunitarias involucra a los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), los cuales se expresan diferencialmente en una variedad de células inmunitarias, incluyendo los neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células aniquiladoras naturales, células-B, y algunas células no inmunitarias, tales como células epiteliales y endoteliales. El acoplamiento de los PRRs conduce a la activación de algunas de estas células y a su secreción de citoquinas y quimiocinas, así como a la maduración y migración de otras células. En fila, esto crea un medio ambiente inflamatorio que conduce al establecimiento de la respuesta inmunitaria adaptable. Los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) incluyen a los receptores no fagocíticos, tales como los receptores tipo-Toll (TLRs), las proteínas de dominio de oligomerización de enlace de nucleótido (NOD), y a los receptores que inducen la fagocitosis, tales como los receptores eliminadores, los receptores de manosa, y los receptores de  $\beta$ -glucano. Las células dendríticas son reconocidas como algunos de los tipos más importantes de células para iniciar la preparación de las células-T auxiliares ( $T_H$ )  $CD4^+$  puras, y para inducir la diferenciación de las células-T  $CD8^+$  en células aniquiladoras. Se ha reportado que la señalización de los receptores tipo-Toll (TLRs) tiene una función importante en la determinación de la calidad de estas respuestas de células-T auxiliares, por ejemplo, determinando la naturaleza de la señal del receptor tipo-Toll (TLR) el tipo específico de respuesta de las células-T auxiliares ( $T_H$ ) que se observa (por ejemplo, respuesta de  $T_H1$  contra  $T_H2$ ). Se produce una combinación de inmunidad de anticuerpo (humoral) y celular como parte de una respuesta tipo  $T_H1$ , mientras que una respuesta tipo  $T_H2$  es predominantemente una respuesta de anticuerpo.

Una "respuesta inmunitaria humoral" se refiere a una respuesta inmunitaria mediada por moléculas de anticuerpo, mientras que una "respuesta inmunitaria celular" se refiere a una respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos-T y/u otros glóbulos blancos sanguíneos. un aspecto importante de la inmunidad celular involucra una respuesta específica del antígeno por parte de las células-T citolíticas ("CTLs"). Las células-T citolíticas (CTLs) tienen especificidad por los antígenos peptídicos que se presentan en asociación con las proteínas codificadas por el complejo de histocompatibilidad mayor (MHC), y que se expresan sobre las superficies de las células. Las células-T citolíticas (CTLs) ayudan a inducir y promover la destrucción intracelular de los microbios intracelulares, o la lisis de las células infectadas con estos microbios. Otro aspecto de la inmunidad celular involucra una respuesta específica del antígeno por parte de las células-T auxiliares. Las células-T auxiliares actúan para ayudar a estimular la función, y enfocan la actividad, de las células efectoras no específicas contra las células que exhiben antígenos peptídicos en asociación con las moléculas MHC sobre su superficie. Una "respuesta inmunitaria celular" también se refiere a la producción de citoquinas, quimiocinas, y otras moléculas producidas por las células-T activadas y/u otros glóbulos blancos sanguíneos, incluyendo aquéllas derivadas a partir de las células-T  $CD4^+$  y  $CD8^+$ .

Una composición tal como una composición inmunogénica o una vacuna que provoca una respuesta inmunitaria celular, por consiguiente, sirve para sensibilizar a un sujeto vertebrado mediante la presentación del antígeno en asociación con las moléculas MHC sobre la superficie celular. La respuesta inmunitaria mediada por células se refiere a, o casi a, las células que presentan antígeno en su superficie. En adición, se puede generar linfocitos-T específicos del antígeno para permitir la protección futura de un huésped inmunizado. La capacidad de un antígeno o composición particular para estimular una respuesta inmunológica mediada por células se puede determinar mediante un número de ensayos conocidos en la materia, tal como mediante los ensayos de linfoproliferación (activación de linfocitos), ensayos de células citotóxicas CTL, mediante ensayo para determinar los linfocitos-T específicos para el antígeno en un sujeto sensibilizado, o mediante la medición de la producción de citoquina por parte de las células-T en respuesta al re-estímulo con el antígeno. Tales ensayos son bien conocidos en la materia. Véanse, por ejemplo, Erickson y colaboradores (1993) J. Immunol. 151: 4189-4199; Doe y colaboradores (1994) Eur. J. Immunol. 24: 2369-2376. Por consiguiente, una respuesta inmunológica, como se utiliza en la presente, puede ser una que estimule la producción de CTLs y/o la producción o activación de las células-T auxiliares. El antígeno de interés también puede provocar una respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos. Por consiguiente, una respuesta inmunológica puede incluir, por ejemplo, uno o más de los siguientes efectos, entre otros: la producción de anticuerpos, por ejemplo, por parte de las células-B; y/o la activación de las células-T supresoras y/o de las células-T y  $\delta$  dirigidas específicamente a un antígeno o antígenos presentes en la composición o vacuna de interés. Estas respuestas pueden servir para neutralizar la ineffectividad, y/o median el complemento de anticuerpo, o la citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC), para proporcionar protección a un huésped inmunizado. Estas respuestas se pueden determinar utilizando los inmunoensayos y ensayos de neutralización convencionales, bien conocidos en la materia.

Las composiciones inmunogénicas de la invención exhiben una "inmunogenicidad mejorada" para un antígeno

5 dado cuando poseen una mayor capacidad para provocar una respuesta inmunitaria que la respuesta inmunitaria provocada por una cantidad equivalente del antígeno en una composición diferente (por ejemplo, en donde el antígeno se administra como una proteína soluble). Por consiguiente, una composición puede exhibir una "inmunogenicidad mejorada," por ejemplo, debido a que la composición genera una respuesta inmunitaria más fuerte, o debido a que es necesaria una dosis más baja o menos dosis de antígeno para lograr una respuesta inmunitaria en el sujeto al que se administra. Esta inmunogenicidad mejorada se puede determinar, por ejemplo, mediante la administración de las composiciones de la invención, y controles de antígeno, a los animales, y comparando los resultados de ensayo de los dos.

10 El término "trastornos inflamatorios", como se utiliza en la presente, se refiere a las enfermedades o condiciones que se caracterizan por uno o más de los signos de dolor (dolor, a partir de la generación de sustancias nocivas y de la estimulación de los nervios), calor (calor, a partir de la vasodilatación), enrojecimiento (rubor, a partir de la vasodilatación y del aumento en el flujo de sangre), hinchamiento (tumor, a partir del influjo excesivo o del flujo hacia afuera restringido del fluido), y pérdida de función (functio laesa, la cual puede ser parcial o completa, temporal o permanente). La inflamación toma muchas formas e incluye, pero no se limita a, inflamación que es una o más de las siguientes: aguda, adhesiva, atrófica, catarral, crónica, cirrótica, difusa, diseminada, exudativa, fibrinosa, fibrosante, focal, granulomatosa, hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastásica, necrótica, obliterativa, parenquimatosa, plásica, productiva, proliferosa, pseudo-membranosa, purulenta, esclerosante, seroplásica, serosa, simple, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática, y/o ulcerativa. Los trastornos inflamatorios incluyen además, sin limitación, aquéllos que afectan a los vasos sanguíneos (poliarteritis, artritis temporal); a las articulaciones (artritis: cristalina, osteoartritis, soriática, reactiva, reumatoide, de Reiter); al tracto gastrointestinal (Enfermedad); a la piel (dermatitis); o a múltiple órganos y tejidos (lupus eritematoso sistémico).

25 El término "modular", como se utiliza en la presente, significa interactuar con un objetivo ya sea directa o indirectamente, como para alterar la actividad del objetivo, incluyendo, a manera de ejemplo solamente, potenciar la actividad del objetivo, inhibir la actividad del objetivo, limitar la actividad del objetivo, o extender la actividad del objetivo.

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

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

35 El término "oligonucleótido", como se utiliza en la presente, se refiere a un polinucleótido que tiene un tamaño en el intervalo de 5 a 100 nucleótidos, típicamente de 5 a 30 nucleótidos.

40 El término "farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no abroga la actividad biológica o las propiedades de los compuestos descritos en la presente. Estos materiales se administran a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables, o sin interactuar de una manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en donde estén contenidos.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente, se refiere a una formulación de un compuesto que no provoca una irritación significativa a un organismo al que se administre y no abroga la actividad biológica y las propiedades de los compuestos descritos en la presente.

45 Los términos "combinación" o "combinación farmacéutica", como se utiliza en la presente, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo, e incluye tanto las combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, a manera de ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), y un agente terapéutico adicional, se administran ambos a un paciente de una manera simultánea en la forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, a manera de ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), y un agente terapéutico adicional, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea de una manera simultánea, concurrente, o en secuencia, sin límites de tiempo específicos, en donde esta administración proporcione niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de 3 o más ingredientes activos.

55 Los términos "composición" o "composición farmacéutica", como se utiliza en la presente, se refiere a una

mezcla de cuando menos un compuesto, tales como los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente, con cuando menos uno y opcionalmente más de un componente químico farmacéuticamente aceptable diferente, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes.

- 5 "pH fisiológico" o un "pH en el intervalo fisiológico" significa un pH en el intervalo de aproximadamente 7.2 a 8.0 inclusive, más típicamente en el intervalo de aproximadamente 7.2 a 7.6 inclusive.

El término "profármaco", como se utiliza en la presente, se refiere a un agente que se convierte en el fármaco progenitor in vivo. Un ejemplo no limitante de un profármaco de los compuestos descritos en la presente es un compuesto descrito en la presente administrado como un éster, el cual entonces se hidroliza metabólicamente hasta un ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula. Un ejemplo adicional de un profármaco es un péptido corto enlazado a un grupo ácido, en donde el péptido se metaboliza para revelar la fracción activa.

Los términos "polinucleótido" y "ácido nucleico" se utilizan de una manera intercambiable, y se refieren a un polímero de bases de desoxirribonucleótido o ribonucleótido de una sola cadena o de doble cadena. Los polinucleótidos de una sola cadena incluyen cadenas codificantes y cadenas antisentido. Los polinucleótidos incluyen ARN y ADN, y se pueden aislar a partir de las fuentes naturales, se pueden sintetizar in vitro, o se pueden preparar a partir de una combinación de moléculas naturales y sintéticas. Los ejemplos de los polinucleótidos incluyen, pero no se limitan a, genes, ADNcs, ARNms, moléculas auto-replicas de ARN, moléculas auto-replicas de ADN, secuencias de ADN genómico, secuencias de ARN genómico, oligonucleótidos. Las moléculas auto-replicas de ARN y las moléculas auto-replicas de ADN son capaces de auto-amplificarse cuando se introducen en una célula huésped.

Un polinucleótido puede ser lineal o no lineal (por ejemplo, comprendiendo elementos circulares, ramificados, etc.). Los términos "polinucleótido" y "ácido nucleico" abarcan las variantes modificadas (por ejemplo, las secuencias con una supresión, adición y/o sustitución). Las variantes modificadas pueden ser deliberadas, tal como a través de mutagénesis dirigida al sitio, o pueden ser accidentales, tal como a través de mutaciones naturales.

Un polinucleótido puede estar compuesto de monómeros que sean nucleótidos que no se presenten naturalmente (tales como ADN y ARN), o análogos de nucleótidos que se presenten naturalmente, o una combinación de ambos. Los nucleótidos modificados pueden tener alteraciones en las fracciones de azúcar y/o en las fracciones de bases de pirimidina o purina. Las modificaciones de azúcar incluyen, por ejemplo, el reemplazo de uno o más grupos hidroxilo con halógenos, grupos alquilo, aminos, y grupos azido; o los azúcares se pueden funcionalizar como éteres o ésteres. Más aún, la fracción de azúcar entera puede ser reemplazada con estructuras estéricamente y electrónicamente similares, tales como aza-azúcares y análogos de azúcar carbocíclico. Los ejemplos de las modificaciones en una fracción base incluyen las purinas y pirimidinas alquiladas, las purinas o pirimidinas aciladas, u otros sustitutos heterocíclicos bien conocidos. Los monómeros de los polinucleótidos pueden estar enlazados por enlaces de fosfodiéster o por análogos de estos enlaces. Los análogos de los enlaces de fosfodiéster incluyen fosforotioato, fosforoditioato, fosforoselenoato, fosforodiselenoato, fosforoanilotioato, fosforanilidato, fosforamidato, y similares. Los términos "polinucleótido" y "ácido nucleico" también incluyen los denominados como "ácidos nucleicos peptídicos", los cuales comprenden bases de ácido nucleico que se presentan naturalmente o modificadas unidas a una estructura base de poliamida.

El término "especies que contienen polinucleótidos", como se utiliza en la presente, se refiere a una molécula, cuando menos una porción de la cual es un polinucleótido.

Los términos "polipéptido", "proteína" y "péptido", como se utiliza en la presente, se refieren a cualquier polímero formado a partir de múltiples aminoácidos, independientemente de la longitud o de la modificación posterior a la traducción (por ejemplo, fosforilación o glicosilación), asociado, cuando menos en parte, mediante un enlace covalente (por ejemplo, "proteína", como se utiliza en la presente, se refiere tanto a los polímeros lineales (cadenas) de aminoácidos asociados mediante enlaces peptídicos, así como a las proteínas que exhiben una estructura secundaria, terciaria, o cuaternaria, las cuales pueden incluir otras formas de asociación intramolecular e intermolecular, tales como enlaces de hidrógeno y de van der Waals, dentro o entre las cadenas peptídicas). Los ejemplos de los polipéptidos incluyen, pero no se limitan a, proteínas, péptidos, oligopéptidos, dímeros, multímeros, variantes, y similares. En algunas realizaciones, el polipéptido puede no estar modificado, de tal manera que carezca de modificaciones tales como fosforilación y glicosilación. Un polipéptido puede contener parte o todo un solo polipéptido que se presente naturalmente, o puede ser un polipéptido de fusión o quimérico que contenga secuencias de aminoácidos a partir de dos o más polipéptidos que se presenten naturalmente.

El término "especies que contienen polipéptidos" se refiere a una molécula, cuando menos una porción de la

cual es un polipéptido. Los ejemplos incluyen polipéptidos, glicoproteínas, metaloproteínas, lipoproteínas, antígenos de sacárido conjugados con proteínas portadoras, y así sucesivamente.

El término "enfermedad respiratoria", como se utiliza en la presente, se refiere a las enfermedades que afectan a los órganos que están involucrados en la respiración, tales como la nariz, garganta, laringe, tráquea, bronquios, y pulmones. Las enfermedades respiratorias incluyen, pero no se limitan a, asma, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, y asma alérgico (extrínseco), asma no alérgico (intrínseco), asma severo agudo, asma crónico, asma clínico, asma nocturno, asma inducido por alérgeno, asma sensible a la aspirina, asma inducido por ejercicio, hiperventilación isocápnic, asma de establecimiento en la niñez, asma de establecimiento en la adultez, asma con variante de tos, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma de temporada, rinitis alérgica de temporada, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística, e hipoxia.

El término "sujeto" o "paciente", como se utiliza en la presente, abarca mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de los mamíferos incluyen, pero no se limitan a, seres humanos, chimpancés, monos, reses, caballos, ovejas, cabras, cerdos; conejos, perros, gatos, ratas, ratones, cobayos, y similares. Los ejemplos de los no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, peces, y similares. Con frecuencia el sujeto es un ser humano, y puede ser un ser humano que haya sido diagnosticado con necesidad del tratamiento para una enfermedad o trastorno dado a conocer en la presente.

El término "modulador de TLR7", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que modula un receptor TLR7.

El término "enfermedad por TLR7" o una "enfermedad o trastorno asociado con la actividad de TLR7", como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier estado de enfermedad asociado con un receptor tipo-Toll. Estas enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades infecciosas, enfermedades inflamatorias, enfermedades respiratorias, y enfermedades autoinmunes, tales como, a manera de ejemplo solamente, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDs), enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, VIH, y lupus.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier cantidad de un compuesto que, comparándose con un sujeto correspondiente que no haya recibido esta cantidad, da como resultado un mejor tratamiento, sanado, prevención, o mitigación de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución en el índice de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance, las cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal.

Los términos "tratar", "tratando", o "tratamiento", como se utilizan en la presente, se refieren a los métodos para aliviar, abatir, o mitigar los síntomas de una enfermedad o condición, para prevenir síntomas adicionales, para mitigar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, para inhibir la enfermedad o condición, para detener el desarrollo de la enfermedad o condición, para aliviar la enfermedad o condición, para causar la regresión de la enfermedad o condición, para aliviar una condición causada por la enfermedad o condición, o para detener los síntomas de la enfermedad o condición, ya sea profilácticamente y/o terapéuticamente.

El término "construcción de vector" se refiere, en términos generales, a cualquier ensamble que sea capaz de dirigir la expresión de secuencias de ácidos nucleicos o genes de interés. Una "construcción de vector de ADN" se refiere a una molécula de ADN que es capaz de dirigir la expresión de secuencias de ácidos nucleicos o genes de interés. Un tipo específico de construcción de vector de ADN es un plásmido, el cual es una molécula de ADN episomal circular capaz de tener una réplica autónoma dentro de una célula huésped. Típicamente, un plásmido es un ciclo de ADN de doble cadena circular en donde se pueden ligar segmentos de ADN adicionales. pCMV es un plásmido específico que es bien conocido en la materia. Se conocen otras construcciones de vectores de ADN, las cuales se basan en virus de ARN. Estas construcciones de vectores de ADN típicamente comprenden un promotor que funciona en una célula eucariótica, a 5' de una secuencia de ADNc para la cual el producto de la transcripción es una construcción de vector de ARN (por ejemplo, un replicón de vector de ARN de alfavirus), y una región de terminación 3'. Otros ejemplos de construcción de vectores incluyen la construcción de vectores de ARN (por ejemplo, construcción de vectores de alfavirus), y similares. Como se utiliza en la presente, "construcción de vector de ARN", "replicón de vector de ARN", y "replicón", se refieren a una molécula de ARN que es capaz de dirigir su propia amplificación o auto-réplica in vivo, típicamente dentro de una célula objetivo. La construcción de vector de ARN se utiliza directamente, sin el requerimiento de introducción de ADN en una célula y del transporte hacia el núcleo en donde ocurriría la transcripción. Utilizando el vector de ARN para el suministro directo al citoplasma de la célula huésped, la réplica autónoma y la traducción de la secuencia de ácido nucleico heteróloga ocurren de una manera eficiente.



Los nombres de compuestos proporcionados en la presente se obtuvieron utilizando ChemDraw Ultra 10.0 (CambridgeSoft®) o JChem versión 5.2.2 (ChemAxon).

5 Otros objetos, características, y ventajas de los métodos, composiciones y combinaciones descritas en la presente, llegarán a ser evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Se debe entender, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican las modalidades específicas, se dan a manera de ilustración solamente.

10 En la presente se describen compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos, los cuales son agonistas del receptor tipo-Toll-7 (TLR7). También se proporcionan en la presente compuestos, composiciones farmacéuticas, y métodos para el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de TLR7.

Los agonistas de TLR7 proporcionados en la presente son los compuestos que tienen la estructura de la fórmula (I), y las sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, hidratos), los derivados de N-óxido, los derivados de profármaco, los derivados protegidos, los isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos.

15 En algunos compuestos de la fórmula (I),

$R^5$  es  $-P(O)-(O^-X^+)_2$  o  $-P(O)-(O^-)_2X^{2+}$ ;

$R^6$  es  $-CF_2P(O)-(O^-X^+)_2$ ,  $-CF_2P(O)-(O^-)_2X^{2+}$  o  $-C(O)O^-X^+$ , y

$R^7$  es  $-CF_2P(O)-(O^-X^+)_2$ ,  $-CF_2P(O)-(O^-)_2X^{2+}$  o  $-C(O)O^-X^+$ ,

20 en donde  $X^+$  y  $X^{2+}$  son cationes farmacéuticamente aceptables. Tales estos cationes farmacéuticamente aceptables se seleccionan a partir de sodio, potasio, calcio, zinc, y magnesio.

En algunos compuestos de la fórmula (I),

$R^5$  es  $-PO_3^-X^{3+}$ ;

$R^6$  es  $-CF_2PO_3^-X^{3+}$ , y

$R^7$  es  $-CF_2PO_3^-X^{3+}$ ,

25 en donde  $X^{3+}$  es  $Al^{3+}$ .

Los adyuvantes que contienen aluminio, tales como hidróxido de aluminio, oxi-hidróxido de aluminio, e hidroxifosfato de aluminio, se utilizan en vacunas para enlazarse a los antígenos. Se da una discusión de los adyuvantes que contienen aluminio y sus usos en vacunas en Expert Rev. Vaccines, 46(5), 2007, 685-698 y Vaccines, 25, 2007, 6618-6624.

30 Los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente son agonistas de TLR7 que se enlazan a los adyuvantes que contienen aluminio, tales como, a manera de ejemplo solamente, hidróxido de aluminio, oxi-hidróxido de aluminio, e hidroxifosfato de aluminio. Estos compuestos de la fórmula (I) tienen un grupo fosfato, un grupo de ácido fosfónico, un grupo fosfonato, un grupo de ácido fosfónico fluorado, o un grupo fosfonato fluorado. Mientras que en otras modalidades, estos compuestos de la fórmula (I) un grupo fosfato,  
35 un grupo de ácido fosfónico, un grupo fosfonato, un grupo de ácido fosfónico fluorado, o un grupo fosfonato fluorado, y uno o más grupos ionizables adicionales seleccionados a partir de un ácido carboxílico, y sulfato.

En algunos casos, los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente se combinan con un antígeno, un adyuvante que contiene aluminio, y opcionalmente un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, para proporcionar una composición inmunogénica. En otros casos, la composición inmunogénica  
40 comprende un compuesto de la fórmula (I), y un antígeno, en donde el antígeno incluye, pero no se limita a, un antígeno bacteriano, un antígeno viral, un antígeno fúngico, un antígeno tumoral, o un antígeno asociado con una STD, enfermedad de Alzheimer, trastornos respiratorios, trastornos autoinmunes, tales como, a manera de ejemplo solamente, artritis reumatoide o lupus, trastornos pediátricos y obesidad, y en donde la cantidad del compuesto es una cantidad efectiva para mejorar una respuesta inmunitaria al antígeno en un  
45 sujeto al que se administre la composición. Los antígenos adecuados para utilizarse en estas composiciones inmunogénicas se describen en la presente.

En algunos casos, estas composiciones inmunogénicas incluyen un antígeno bacteriano de una cepa de *Neisseria meningitidis*, tal como el grupo serológico A, C, W135, Y y/o B. Los antígenos específicos para utilizarse en estas composiciones se describen en la presente. En otros casos, estas composiciones inmunogénicas, y otras proporcionadas en la presente, se utilizan como vacunas; su uso en el tratamiento de los trastornos asociados con el antígeno incluido en la composición se describe en la presente.

Los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos, y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, también incluyen todas las variaciones isotópicas adecuadas de estos compuestos, y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos, y las composiciones farmacéuticas. Una variación isotópica de un compuesto proporcionado en la presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se define como una en donde cuando menos un átomo es reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos proporcionados en la presente, y en las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  y  $^{123}\text{I}$ . Ciertas variaciones isotópicas de los compuestos proporcionados en la presente, y de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, aquéllas en donde se incorpora un isótopo radioactivo, tal como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o de sustratos en el tejido. En los ejemplos particulares, se pueden utilizar los isótopos de  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$  por su facilidad de preparación y detectabilidad. En otros ejemplos, la sustitución con isótopos tales como  $^2\text{H}$  puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, tales como una mayor vida media in vivo o requerimientos de dosificación reducida. Las variaciones isotópicas de los compuestos, y de las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos, y de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, se preparan mediante procedimientos convencionales utilizando las variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

#### Procesos para la Elaboración de los Compuestos de la Fórmula (I)

Los procedimientos generales para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) se describen en los Ejemplos que se encuentran más adelante. En las reacciones descritas, se pueden proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, los grupos hidroxilo, amino, imino, tio, o carboxilo, en donde se deseen éstos en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden utilizar los grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991).

Los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente se preparan como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, mediante la reacción de la forma de base libre del compuesto de la fórmula (I) con un ácido orgánico o un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable. Una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente, se prepara mediante la reacción de la forma del ácido libre del compuesto de la fórmula (I) con una base orgánica o una base inorgánica farmacéuticamente aceptable. De una manera alternativa, las formas de sal de los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente, se preparan utilizando sales de los materiales de partida o intermediarios. En algunos casos, los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente están en la forma de otras sales, incluyendo, pero no limitándose a, oxalatos y trifluoro-acetatos. En algunos casos, se forman hemi-sales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y de hemicalcio.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, una sal de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, succinato, maleato, formato, acetato, adipato, besilato, bicarbonato/carbonato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluen-sulfonato, bencen-sulfonato, metan-sulfonato, etan-sulfonato, naftalen-sulfonato (por ejemplo, 2-naftalen-sulfonato), hexanoato, o sales de bisulfato/sulfato, borato, camsilato, ciclamato, edisilato, esilato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluoro-fosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, malonato, mesilato, metil-sulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihrógeno fosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, tanato, tosilato, trifluoro-acetato y xinofoato.

Los ácidos orgánicos o los ácidos inorgánicos utilizados para formar ciertas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, fórmico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, glutámico, aspártico, p-toluen-sulfónico, bencen-sulfónico, metan-sulfónico, etan-sulfónico, naftalen-sulfónico tal como 2-naftalen-sulfónico, o hexanoico.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la fórmula (I) incluyen, pero

no se limitan a, sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietil-amina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

5 Las formas del ácido libre o de base libre de los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente se preparan a partir de la forma de sal de adición de base o de sal de adición de ácido correspondiente, respectivamente. Por ejemplo un compuesto fórmula (I) en una forma de sal de adición de ácido se convierte hasta la base libre correspondiente mediante el tratamiento con una base adecuada (a manera de ejemplo solamente, una solución de hidróxido de amonio, de hidróxido de sodio, y similares). Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) en una forma de sal de adición de base se convierte hasta el ácido libre correspondiente mediante el tratamiento con un ácido adecuado (a manera de ejemplo solamente, ácido clorhídrico).

15 En algunos casos, los compuestos de la fórmula (I) en una forma no oxidada se preparan a partir de los N-óxidos de los compuestos fórmula (I) mediante el tratamiento con un agente reductor (a manera de ejemplo solamente, azufre, dióxido de azufre, trifenil-fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares), en un solvente orgánico inerte adecuado (a manera de ejemplo solamente, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) de 0°C a 80°C.

20 En algunos casos, se preparan derivados de profármaco de los compuestos fórmula (I) empleando los métodos conocidos por aquéllos de una experiencia ordinaria en este campo (por ejemplo, para mayores detalles, véase Saulnier y colaboradores (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Volumen 4, página 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados se preparan mediante la reacción de un compuesto no derivado de la fórmula (I) con un agente carbamilo adecuado (a manera de ejemplo solamente, 1,1-aciloxi-alquil-carbano-cloridato, carbonato de para-nitro-fenilo, o similares).

25 En algunos casos, los compuestos de la fórmula (I) se preparan como derivados protegidos empleando los métodos conocidos por aquéllos de una experiencia ordinaria en este campo. Se puede encontrar una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de los grupos protectores y su remoción en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry," 3ª Edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

En algunos casos, los compuestos de la fórmula (I) se preparan o se forman como solvatos (por ejemplo, hidratos). En algunos casos, se preparan hidratos de los compuestos de la fórmula (I) mediante recristalización a partir de una mezcla de solventes acuosos/orgánicos, utilizando solventes orgánicos, tales como dioxina, tetrahidrofurano, o metanol.

30 En algunos casos, los compuestos de la fórmula (I) se preparan como sus estereoisómeros individuales. En otros casos, los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente se preparan como sus estereoisómeros individuales mediante la reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo, para formar un par de compuestos diaestereoisoméricos, se separan los diaestereómeros, y se recuperan los enantiómeros ópticamente puros. La resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo utilizando derivados diaestereoméricos covalentes de los compuestos de la fórmula (I), o mediante la utilización de complejos disociables (por ejemplo, sales diaestereoméricas cristalinas). Los diaestereómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad, reactividad, etc.), y se separan fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diaestereómeros se pueden separar mediante cromatografía, o mediante técnicas de separación/resolución basadas en las diferencias en la solubilidad. Entonces se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. Se puede encontrar una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de los estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions," John Wiley and Sons, Inc., 1981.

45 Los compuestos de la fórmula (I) se hacen mediante los procesos descritos en la presente, y como se ilustra en los Ejemplos. En algunos casos, los compuestos de la fórmula (I) se hacen mediante:

- (a) opcionalmente convertir un compuesto de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (b) opcionalmente convertir una forma de sal de un compuesto de la fórmula (I) hasta una forma no de sal;
- 50 (c) opcionalmente convertir una forma no oxidada de un compuesto de la fórmula (I) hasta un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (d) opcionalmente convertir una forma de N-óxido de un compuesto de la fórmula (I) hasta su forma no oxidada;

(e) opcionalmente resolver un isómero individual de un compuesto de la fórmula (I) a partir de una mezcla de isómeros;

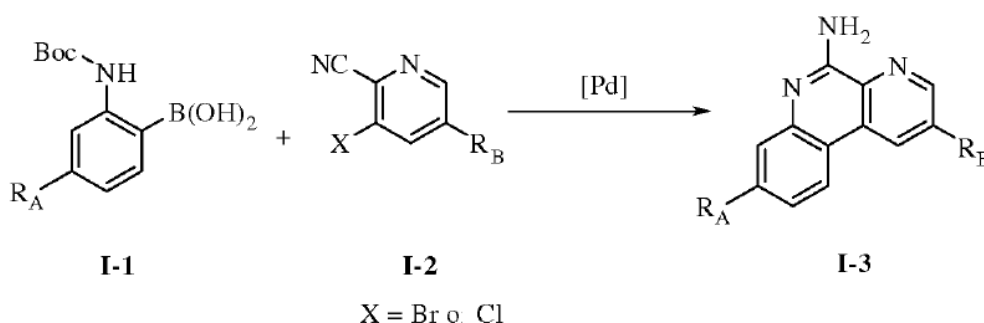
(f) opcionalmente convertir un compuesto no derivado de la fórmula (I) hasta un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable; y

5 (g) opcionalmente convertir un derivado de profármaco de un compuesto de la fórmula (I) hasta su forma no derivada.

Los ejemplos no limitantes de los esquemas sintéticos utilizados para la elaboración de los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente se ilustran en los esquemas de reacción (I) a (XI).

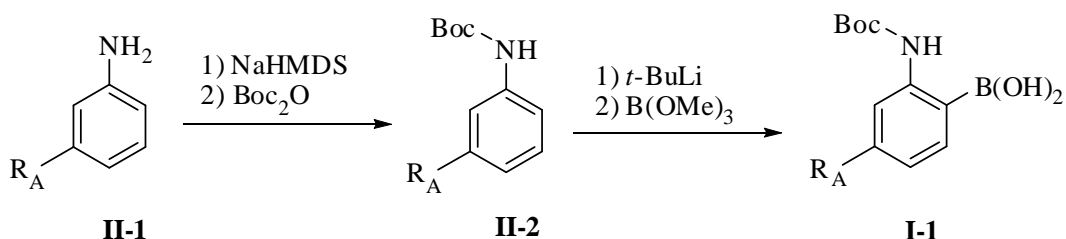
10 El Esquema (I) ilustra la síntesis de benzonaftiridinas (I-3) mediante el acoplamiento de los ácidos 2-(terbutoxi-carbonil-amino)-fenil-borónicos (I-1) con los derivados de 3-halo-picolinonitrilo (I-2) en la presencia de un catalizador de paladio. A manera de ejemplo solamente, la fracción de halógeno de los derivados de 3-halo-picolinonitrilo es bromo o cloro. Los grupos  $R_A$  y  $R_B$  sobre las benzonaftiridinas (I-3) son como se describen en la presente para los sustituyentes de la fórmula (I) en las posiciones respectivas, o  $R_A$  y  $R_B$  son grupos que se modifican adicionalmente para obtener los sustituyentes respectivos de la fórmula (I), como se describe en la presente.

Esquema (I)



20 En algunos casos, los ácidos fenil-borónicos utilizados en la síntesis de los compuestos de la fórmula (I) se sintetizaron de acuerdo con el esquema (II). En el esquema (II), la anilina (II-1) se protege con Boc bajo condiciones básicas para dar el (II-2), y entonces se convierte en los ácidos borónicos (I-1) a través de orto-lititación y reacción con borato de trimetilo seguido por procesamiento acuoso.

Esquema (II)

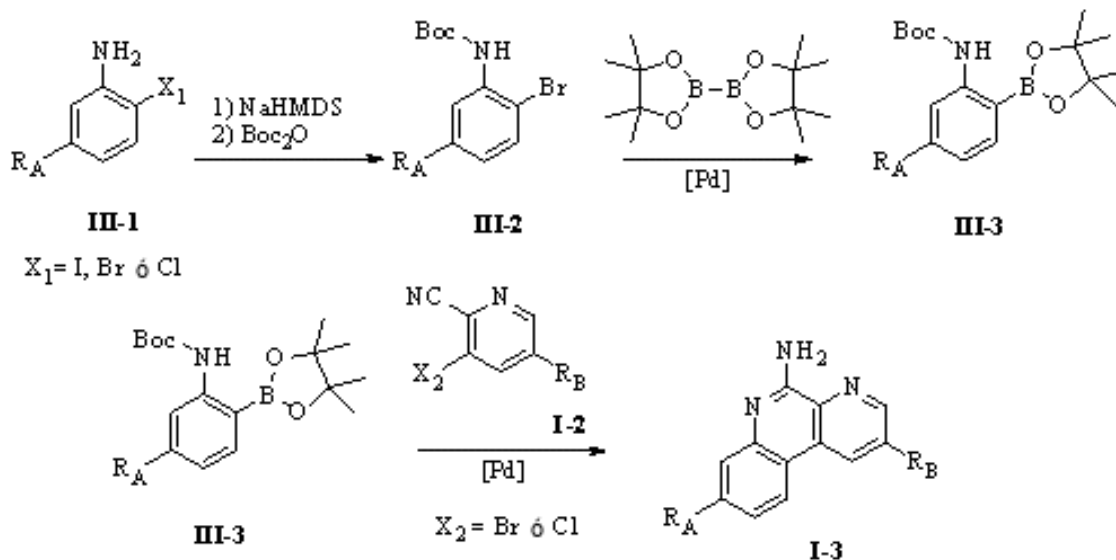


25 Los ácidos borónicos (I-1) se utilizan como en el esquema (I), y se hacen reaccionar las ciano-piridinas (I-2), para proporcionar las benzonaftiridinas (I-3).

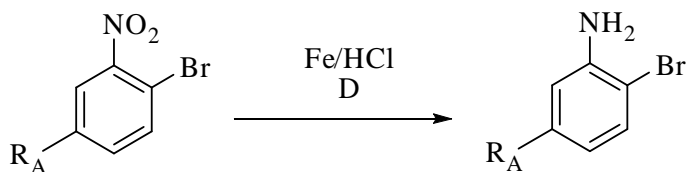
30 En algunos casos, se utilizaron equivalentes de ácido borónico, incluyendo, pero no limitándose a, ésteres de boronato en la síntesis de los compuestos de la fórmula (I). El esquema (III) ilustra la síntesis de los ésteres de boronato (III-3), los cuales se utilizaron como equivalentes de ácido borónico en la síntesis de las benzonaftiridinas (I-3). En el esquema (III), las 2-halo-anilinas (III-1) se protegieron con Boc bajo condiciones básicas para dar los (III-2), los cuales entonces se convirtieron en los ésteres de boronato (III-3) utilizando catalización mediada por paladio. Estos ésteres de boronato (III-3) se utilizaron como en el esquema (I), y se hicieron reaccionar con las ciano-piridinas (I-2), para proporcionar las benzonaftiridinas sustituidas o

insustituidas (I-3).

Esquema (III)

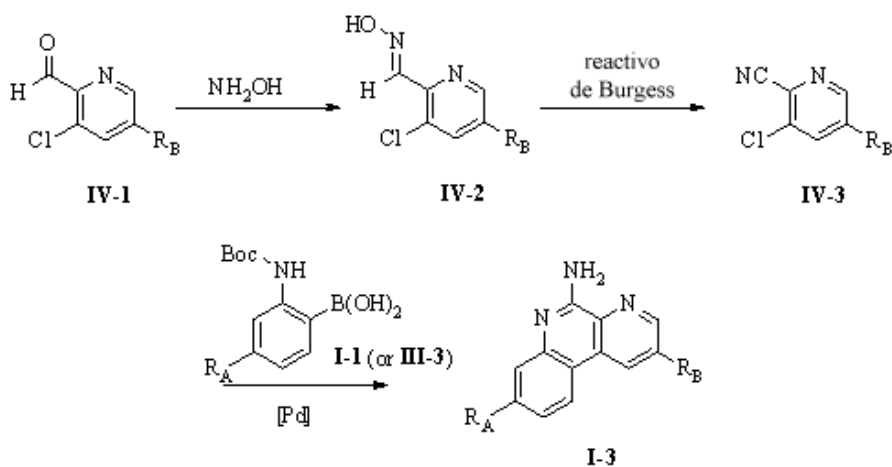


5 En algunos casos, las 2-bromo-anilinas utilizadas como en el esquema (III) se sintetizaron a partir de sus compuestos de nitro-benceno correspondientes, como se ilustra en seguida:



En otros casos, los compuestos de la fórmula (I) se sintetizaron empleando las metodologías descritas en el esquema (IV).

Esquema (IV)



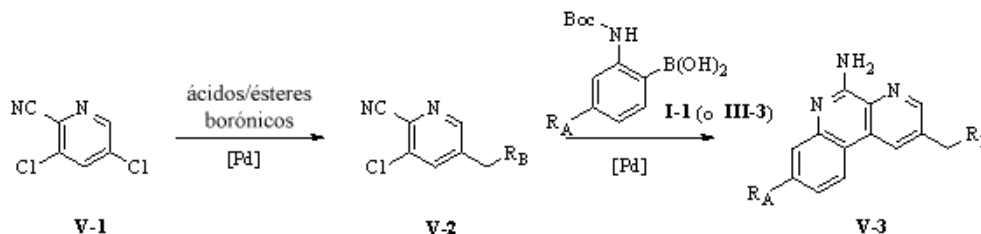
10

En el esquema (IV), el 3-cloro-benzaldehído (IV-1) se convierte primero hasta la hidroxilamina correspondiente (IV-2), la cual se utiliza entonces para hacer el nitrilo correspondiente (IV-3). Utilizando condiciones mediadas por paladio, como en el esquema (I), los derivados de nitrilo (IV-3) se acoplan con los ácidos borónicos (I1) (o con los ésteres de boronato (III-3)), para dar la benzonaftiridina (I-3).

15 En otros casos, ciertos compuestos de la fórmula (I) que tienen sustituyentes enlazados con carbono,

incluyendo las benzonaftiridinas con diferentes sustituyentes enlazados con carbono en la posición 2, se prepararon utilizando la ruta sintética mostrada en el esquema (V).

Esquema (V)

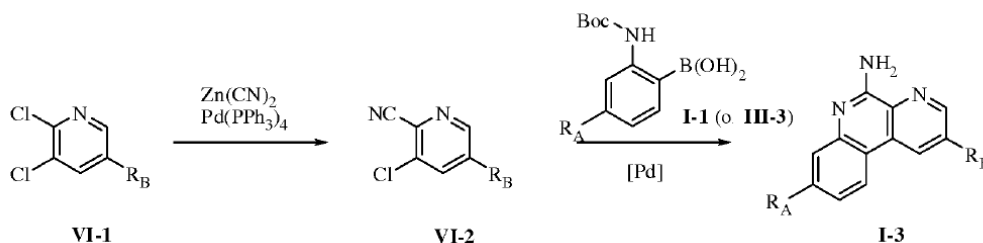


- 5 En el esquema (V), un 3,5-dihalo-picolinonitrilo, tal como, a manera de ejemplo solamente, 3,5-dicloro-picolinonitrilo (V-1), es primero mono-sustituido utilizando un equivalente de ácido/éster borónico dando de esta manera el picolinonitrilo correspondiente (V-2). Empleando condiciones mediadas por paladio más vigorosas, como en el esquema (I), los derivados de nitrilo (V-2) se acoplan con los ácidos borónicos (I-1) (o con los ésteres de boronato (III-3)), para dar la benzonaftiridina (V-3) que tiene los sustituyentes enlazados con carbono en la posición 2. En ciertas realizaciones el sustituyente enlazado con carbono es un alqueno, mientras que en otras realizaciones, estos alquenos se modifican adicionalmente mediante hidrogenación para dar las benzonaftiridinas con los grupos alquilo en la posición 2.
- 10

En otros casos, ciertos compuestos de la fórmula (I) que tienen diferentes sustituyentes, incluyendo las benzonaftiridinas con diferentes sustituyentes en la posición 2, se sintetizaron empleando las metodologías descritas en el esquema (VI).

15

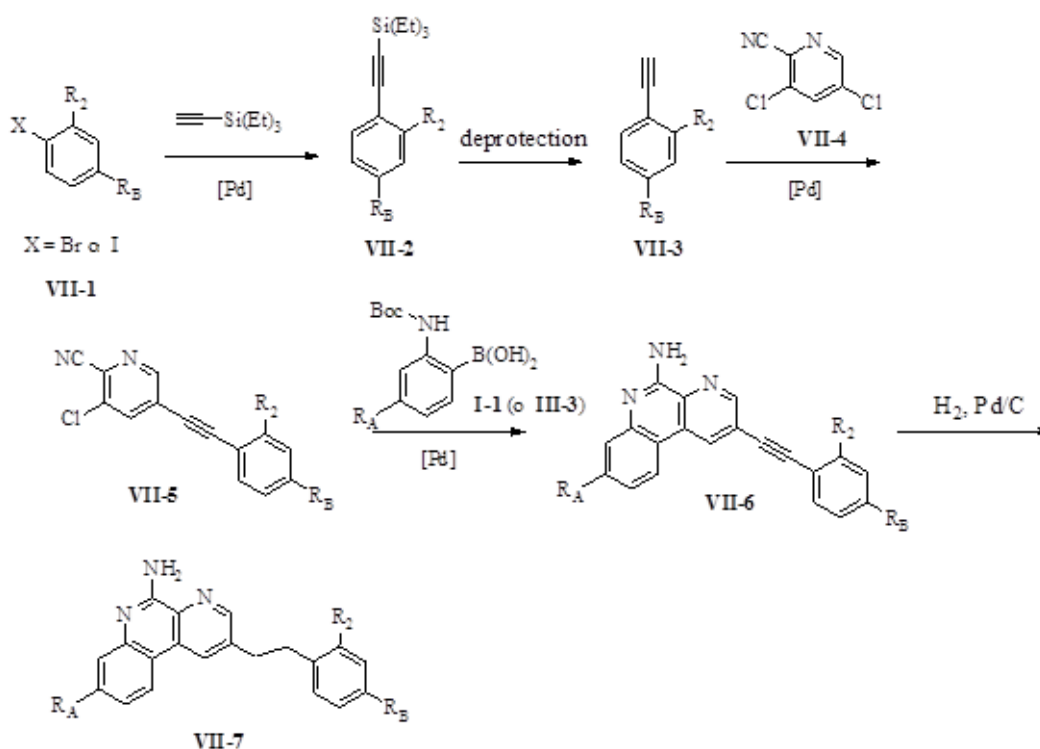
Esquema (VI)



- En el esquema (VI), una 2,3-dihalo-piridina sustituida en la posición 5 (VI-1), tal como, a manera de ejemplo solamente, (5,6-dicloro-piridin-3-il)-metanol, se convierte primero hasta el nitrilo correspondiente (VI-2). Empleando las condiciones mediadas por paladio como en el esquema (I), los derivados de nitrilo (VI-2) se acoplan con los ácidos borónicos (I-1) (o con los ésteres de boronato (III-3)), para dar la benzonaftiridina (I-3).
- 20

En otros casos, ciertos compuestos de la fórmula (I) se sintetizaron empleando las metodologías descritas en el esquema (VII).

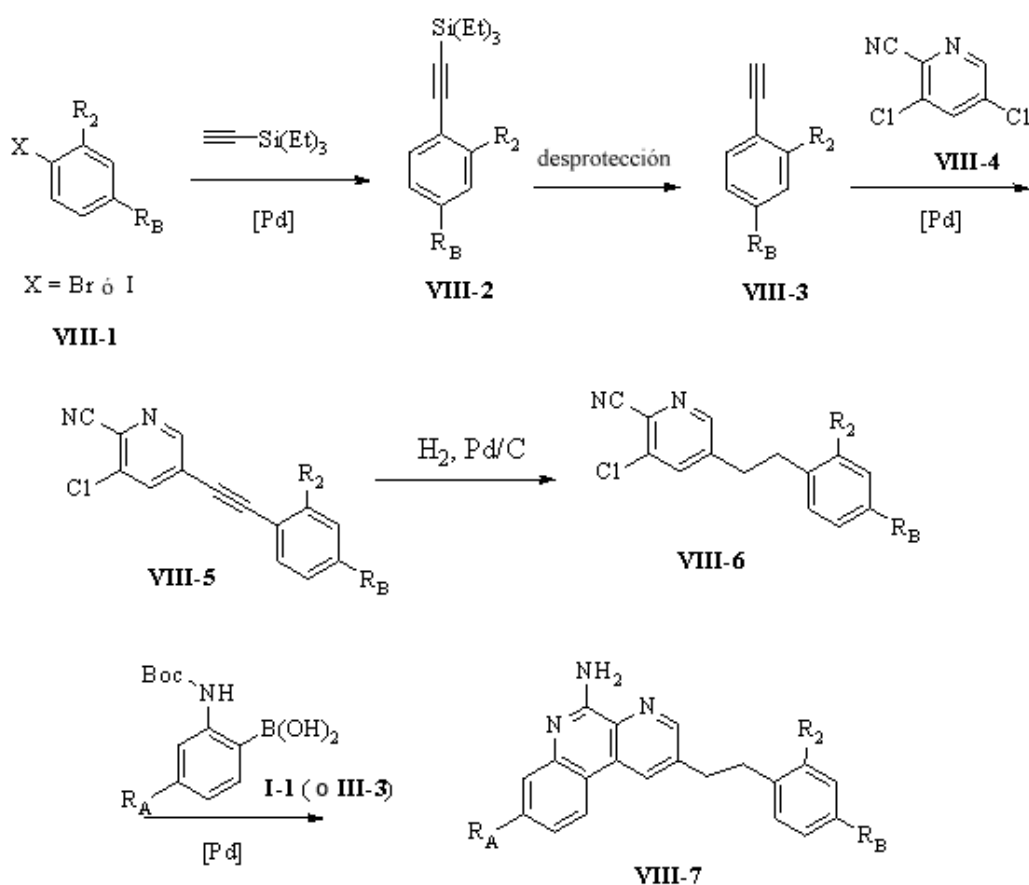
Esquema (VII)



En el esquema (VII), los bromuros de arilo o yoduros de arilo (VII-1) se acoplan con trietil-(etnil)-silano (o sus equivalentes) empleando las condiciones mediadas por paladio para proporcionar el (VII-2). Después de la desprotección del grupo de protección de sililo, los derivados de acetileno (VII-3) se acoplan con el 3,5-dicloro-picolinonitrilo (VII-4), empleando las condiciones mediadas por paladio, para proporcionar las 3-cloro-2-ciano-piridinas (VII-5). Los derivados del (VII-5), tales como, a manera de ejemplo solamente, 3-cloro-5-(fenil-etnil)-picolinonitrilo, se acoplan con los ácidos borónicos (I-1) (o con los ésteres de boronato (III-3)), para dar la benzonaftiridina (VII-6). El compuesto (VII-6) se somete entonces a condiciones de hidrogenación, para dar las benzonaftiridinas (VII-7). R<sub>2</sub> es como se describe en la presente, y los grupos R<sub>A</sub> y R<sub>B</sub> sobre las benzonaftiridinas (VII-7) son como se describen en la presente para los sustituyentes de la fórmula (I) en las posiciones respectivas, o R<sub>A</sub> y R<sub>B</sub> son grupos que se modifican adicionalmente para obtener los sustituyentes respectivos de la fórmula (I), como se describe en la presente.

En otros casos, ciertos compuestos de la fórmula (I) se sintetizaron empleando las metodologías descritas en el esquema (VIII).

## Esquema (VIII)

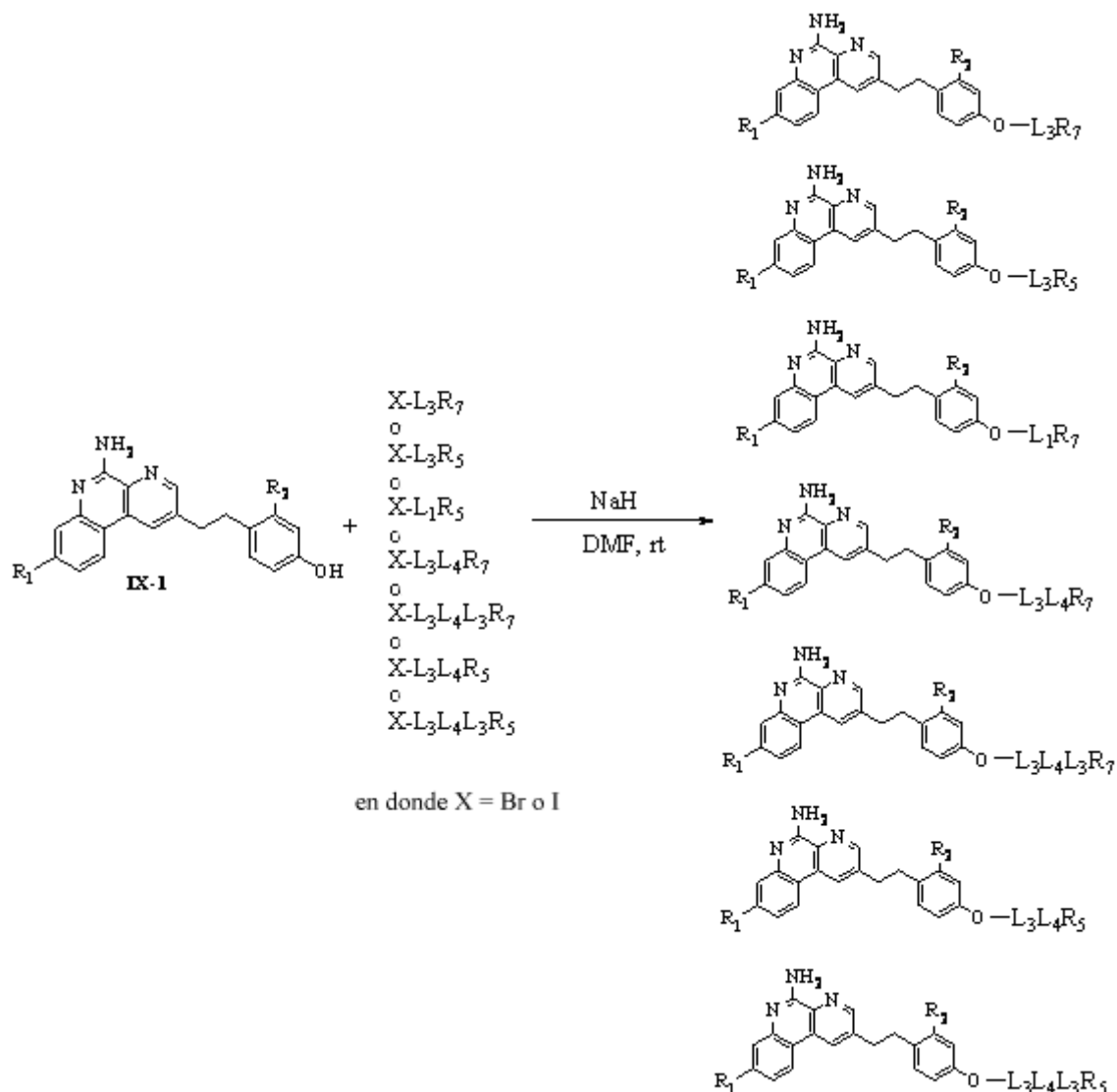


En el esquema (VIII), los bromuros de arilo o yoduros de arilo (VIII-1) se acoplan con trietil-(etnil)-silano (o sus equivalentes) empleando las condiciones mediadas por paladio para proporcionar el (VIII-2). Después de la desprotección del grupo de protección de sililo, los derivados de acetileno (VIII-3) se acoplan con el 3,5-dicloro-picolinonitrilo (VIII-4) empleando las condiciones mediadas por paladio para proporcionar las 3-cloro-2-ciano-piridinas (VIII-5). Los derivados del (VIII-5) tales como, a manera de ejemplo solamente, 3-cloro-5-(fenil-etnil)-picolinonitrilo, se reducen hasta el 3-cloro-5-fenil-picolinonitrilo correspondiente (VIII-6) bajo condiciones de hidrogenación. El compuesto (VIII-6) se acopla con los ácidos borónicos (I-1) (o con los ésteres de boronato (III-3), para dar las benzonafitridinas (VIII-7).  $R_2$  es como se describe en la presente, y los grupos  $R_A$  y  $R_B$  sobre las benzonafitridinas (VIII-7) son como se describen en la presente para los sustituyentes de la fórmula (I) en las posiciones respectivas, o  $R_A$  y  $R_B$  son grupos que se modifican adicionalmente para obtener los sustituyentes respectivos de la fórmula (I), como se describe en la presente.

En otros casos, ciertos compuestos de la fórmula (I) se sintetizaron empleando las metodologías descritas en el esquema (IX).



Esquema (IX)



5 En el esquema (IX), el compuesto (IX-1) que lleva un grupo fenol, se alquila con diferentes electrófilos, en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $L^1$ ,  $L^3$ ,  $L^4$ ,  $R^5$  y  $R^7$  son como se definen en la presente. En ciertos ejemplos, se prepararon análogos que contenían apéndices de alcoxilo en la posición del fenol, como se ejemplifica en el esquema 1, en donde un compuesto que llevaba un grupo fenol se alquiló con un electrófilo que contenía fosfonato, para dar un fosfonato protegido, el cual se trató con un agente de desprotección adecuado, para proporcionar el ácido fosfónico.

10 Los Ejemplos proporcionados en la presente se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar, los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente, y la preparación de estos compuestos. A manera de ejemplo solamente, ciertos compuestos de la fórmula (I) que contenían apéndices de ácido carboxílico en la posición C-8 se prepararon como se ejemplifica en el esquema 2.

15 A manera de ejemplo solamente, ciertos compuestos de la fórmula (I) que contenían apéndices de ácido  $\alpha, \alpha'$ -difluoro-fosfónico en la posición C-8 se prepararon como se ejemplifica en el esquema 3, en donde un alcohol primario se oxidó hasta un aldehído, y la alquilación de este aldehído con el reactivo de fosfonato apropiado proporcionó un fosfonato. Adicionalmente, la oxidación del alcohol bencílico dio la fracción de ceto, y la hidrólisis final dio el derivado de ácido fosfónico final.

20 A manera de ejemplo solamente, ciertos compuestos de la fórmula (I) que contenían apéndices de ácido fosfónico en la posición C-8 se prepararon como se muestra en el esquema 4, en donde un aldehído se trató con un reactivo de Wittig para proporcionar un fosfonato de vinilo. La hidrólisis del fosfonato con, a manera de ejemplo solamente, bromuro de trimetil-sililo, proporciona un ácido fosfónico. De una manera alternativa, la

hidrogenación de la fracción de vinilo proporcionó un fosfonato enlazado con alquilo, el cual se hidrolizó, para dar un ácido fosfónico enlazado con alquilo.

A manera de ejemplo solamente, ciertos compuestos de la fórmula (I) que contenían grupos de fosfato de arilo se prepararon de acuerdo con el esquema 5, en donde un compuesto que llevaba un grupo fenol se trató con 1-(bromo-metil)-3-yodo-benceno y carbonato de cesio, dando como resultado un intermediario que se catalizó con paladio mediante acoplamiento cruzado con fosfato de trietilo, seguido por hidrólisis con bromuro de trimetil-sililo, dando un compuesto que llevaba un ácido fosfónico.

A manera de ejemplo solamente, ciertos compuestos de la fórmula (I) que contenían apéndices de ácido  $\alpha$ -ceto-fosfónico en la posición C-8 se preparan como se ejemplifica en el esquema 6, en donde el tratamiento de un aldehído con fosfito de tris-(trimetil-sililo) seguido por oxidación con IBX dio como resultado el ácido fosfónico.

#### Farmacología y Utilidad

Cuando un antígeno extraño estimula al sistema inmunitario, responde lanzando una respuesta protectora que se caracteriza por la interacción coordinada de los sistemas inmunitarios tanto innato como adquirido. Estos dos sistemas interdependientes satisfacen dos requerimientos mutuamente exclusivos: velocidad (contribuida por el sistema innato), y especificidad (contribuida por el sistema adaptable).

El sistema inmunitario innato sirve como la primera línea de defensa contra los patógenos invasores, manteniendo checado al patógeno mientras que se maduran las respuestas adaptables. Se desencadena en minutos desde la infección en una forma independiente del antígeno, respondiendo a los patrones ampliamente conservados de los patógenos (aunque es no específico, puede distinguir entre sí mismo y los patógenos). Crucialmente, también genera el medio inflamatorio y co-estimulante (algunas veces referido como la señal de peligro) que potencia el sistema inmunitario adaptable, y lo dirige (o lo polariza) hacia las respuestas celulares o humorales más apropiadas para combatir al agente infeccioso. El desarrollo de los moduladores de TLR para la dirección terapéutica de la inmunidad innata ya se ha revisado (véase *Nature Medicine*, 2007, 13, 552-559; *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 2006, 3, 343-352, y *Journal of Immunology*, 2005, 174, 1259-1268).

La respuesta adaptable llega a ser efectiva en días o semanas, pero por último proporciona la especificidad antigénica fina requerida para completar la eliminación del patógeno y la generación de la memoria inmunológica. Ésta es mediada principalmente por las células-T y las células-B que han sufrido reconfiguración de los genes de la línea germinal, y se caracteriza por especificidad y memoria de larga duración. Sin embargo, también involucra el reclutamiento de los elementos del sistema inmunitario innato, incluyendo los fagocitos profesionales (macrófagos, neutrófilos etc.), y los granulocitos (basófilos, eosinófilos, etc.) que engolfan a las bacterias e inclusive a los parásitos protozoarios relativamente grandes. Una vez que se ha madurado una respuesta inmunitaria adaptable, la siguiente exposición al patógeno da como resultado su rápida eliminación, debido a que se han generado células de memoria altamente específicas que se activan rápidamente sobre la subsiguiente exposición a su antígeno cognado.

Las enfermedades autoinmunes se definen por: (i) respuesta humoral o de auto-anticuerpos a un auto-antígeno (a manera de ejemplo solamente, hipertiroidismo primario de Graves con anticuerpos para el receptor de TSH), o (ii) respuesta celular en donde las células inmunitarias destruyen a las células no inmunitarias a partir de las cuales se deriva el auto-antígeno (a manera de ejemplo solamente, los tirocitos (tiroiditis de Hashimoto) o las células de islotes pancreáticos  $\beta$  (diabetes Tipo 1). Muchas enfermedades autoinmunes son una combinación de ambos fenómenos, por ejemplo, la tiroiditis de Hashimoto y la diabetes Tipo 1 también tienen auto-anticuerpos antiperoxidasa de tiroides (TPO) o antidescarboxilasa de ácido glutámico (GAD)/Células de islotes. Las enfermedades autoinmunes con frecuencia tienen un componente inflamatorio, incluyendo, pero no limitándose a, aumentos en las moléculas de adhesión (a manera de ejemplo solamente, molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1), y adhesión de leucocitos alterados a la vasculatura, tal como, a manera de ejemplo solamente, colitis, lupus sistémico, esclerosis sistémica, y las complicaciones vasculares de la diabetes.

Los receptores tipo-Toll (TLRs) son proteínas transmembrana tipo-I caracterizadas por un dominio de repetición rico en leucina (LRR) N-terminal extracelular, seguido por una región rica en cisteína, un dominio TM, y una cola intracelular (citoplásmica) que contiene una región conservada denominada como el dominio del receptor Toll/IL-1 (TIR). Los TLRs son receptores de reconocimiento de patrón (PRR) que se expresan predominantemente en las células inmunitarias, incluyendo, pero no limitándose a, células dendríticas, linfocitos-T, macrófagos, monocitos, y células aniquiladoras naturales. El dominio LLR es importante para el enlace del ligando y la señalización asociada, y es una característica común de los PRRs. El dominio TIR es importante en las interacciones de proteína-proteína, y está asociado con la inmunidad innata. El dominio TIR también se une a una superfamilia más grande de R/TLR de IL-1 que está compuesta de tres subgrupos. Los

miembros del primer grupo poseen dominios de inmunoglobina en sus regiones extracelulares, e incluyen receptores de IL-1 e IL-18 y las proteínas auxiliares, así como ST2. El segundo grupo abarca los TLRs. El tercer grupo incluye las proteínas adaptadoras intracelulares importantes para la señalización.

5 Los TLRs son un grupo de receptores de reconocimiento de patrón que se enlazan a los patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPS) a partir de bacterias, hongos, protozoarios, y virus, y actúan como una primera línea de defensa contra los patógenos invasores. Los TLRs son esenciales para inducir la expresión de los genes involucrados en las respuestas inflamatorias, y los TLRs y el sistema inmunitario innato son un paso crítico en el desarrollo de la inmunidad adquirida específica del antígeno.

10 La inmunidad adaptable (humoral o mediada por células) está asociada con el mecanismo de señal de inmunidad innata del TLR. La inmunidad innata es una respuesta inmunitaria protectora de la célula que funciona rápidamente para luchar contra las agresiones del medio ambiente, incluyendo, pero no limitándose a, los agentes bacterianos o virales. La inmunidad adaptable es una respuesta más lenta, la cual involucra la diferenciación y activación de los linfocitos-T puros en tipos de células auxiliares-T 1 (Th1) o auxiliares T 2 (Th2). Las células Th1 promueven principalmente la inmunidad celular, mientras que las células Th2 promueven principalmente la inmunidad humoral. Aunque primordialmente es un sistema protector del huésped, está implicada la expresión patológica de las señales de inmunidad innata que emanan a partir de la senda de TLR en el inicio de las enfermedades inflamatorias autoinmunes.

20 Todos los TLRs parecen funcionar como ya sea un homodímero o bien un heterodímero en el reconocimiento de un determinante molecular específico o de un conjunto de determinantes moleculares específicos presentes en los organismos patógenos, incluyendo los lipopolisacáridos de superficie celular bacteriana, las lipoproteínas, la flagelina bacteriana, el ADN a partir tanto de bacterias como de virus, y el ARN viral. La respuesta celular a la activación del TLR involucra la activación de uno o más factores de transcripción, que conducen a la producción y secreción de citoquinas y moléculas co-estimulantes, tales como interferones, TNF-, interleucinas, MIP-1 y MCP-1, que contribuyen a la aniquilación y eliminación de la invasión patogénica.

25 La expresión espacial del TLR es coincidente con la interfase ambiental del huésped. Aunque solamente se han clonado unas cuantas proteínas tipo-Toll diferentes en Drosophila, la familia del TLR humano se compone de cuando menos 11 miembros, de TLR1 a TLR11, que provocan respuestas biológicas traslapadas y no obstante distintas, debido a las diferencias en la expresión celular y en las sendas de señalización que inician. Cada uno de los TLRs se expresa sobre un subconjunto diferente de leucocitos, y cada uno de los TLRs es específico en sus patrones de expresión y en sus sensibilidades de PAMP, y detecta diferentes subconjuntos de patógenos, permitiendo la supervisión vigilante por parte del sistema inmunitario.

#### Receptor tipo-Toll 1 (TLR1)

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

40 El ARNm de TLR1 se expresa ubicuitamente y se encuentra en niveles más altos que los otros TLRs. De las poblaciones mayores de leucocitos, TLR1 es expresado más altamente por los monocitos, pero también es expresado por los macrófagos, las células dendríticas, los leucocitos polimorfonucleares, las células B, T, y NK. In vivo, se observan dos transcripciones de diferentes tamaños para TLR1, sugiriendo que el ARNm se empalma de una manera alternativa para generar dos formas diferentes de la proteína. In vitro, El ARNm de TLR1 y la expresión de proteína se sobre-regulan en las células leucémicas monocíticas (THP-1) después de la diferenciación inducida por PMA. La expresión de TLR1 se sobre-regula mediante la IL-6 autocrina, y también se eleva mediante IFN- $\gamma$ , IL-10, y TNF- $\alpha$ . Sin embargo, el nivel de TLR1 no es afectado por la exposición a las bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas. Ex vivo, la expresión de TLR1 tanto de los monocitos como de los granulocitos se sub-regula después de la exposición a las bacterias Gram-negativas. TLR1 forma un heterodímero con TLR2. TLR1 también se heterodimeriza con TLR4, el cual inhibe la actividad de TLR4.

#### Receptor tipo-Toll 2 (TLR2)

50 TLR2 se mapea en el cromosoma 4q31-32 y codifica una proteína supuesta de 784 aminoácidos (aa) con 19 LRRs N-terminales y un peso molecular calculado de 84 kDa. TLR2 está más estrechamente relacionado con TLR6 con el 31 % en total de identidad de secuencia (de aminoácidos).

Se observa la expresión del ARNm de TLR2 en los tejidos de cerebro, corazón, pulmón, y bazo, y es más alta en los PBLs, específicamente aquéllos de origen mielomonocítico. In vivo, se observan dos transcripciones de

tamaños diferentes para TLR2, sugiriendo que el ARNm se empalma de una manera alternativa. In vitro, la expresión del ARNm y de proteína de TLR2 se sobre-regula en las células leucémicas monocíticas (THP-1) después de la diferenciación inducida por PMA. TLR2 se sobre-regula mediante la IL-6 autocrina y TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , e IL-10. La expresión del ARNm de TLR2 se eleva después de la exposición a las bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas. TLR2 forma heterodímeros con TLR1, TLR6, y posiblemente TLR10, en donde cada complejo es en particular sensible a los subconjuntos de los PAMPs asociados con TLR2. Los complejos de TLR2 reconocen un gran número de PAMPs, en su mayor parte a partir de bacterias. Éstos incluyen, pero no se limitan a, lipoarabinomanano (LAM), lipopolisacárido (LPS), ácido lipoteicoico (LTA), peptidoglicano (PGN), y otros glicolípidos, glicoproteínas, y lipoproteínas. Los complejos de TLR2 también son capaces de detectar virus, incluyendo, pero no limitándose a, virus de sarampión (MV), citomegalovirus humano (HCMV), y virus de hepatitis C (HCV), y PAMPs fúngicos, incluyendo, pero no limitándose a, zimosan. TLR2 reconoce una variedad de lipoproteínas/lipopéptidos a partir de diferentes patógenos, tales como, a manera de ejemplo solamente, bacterias Gram-positivas, micobacterias, Trypanosoma cruzi, hongos y Treponema. En adición, TLR2 reconoce las preparaciones de LPS a partir de las que no son enterobacterias, tales como, a manera de ejemplo solamente, Leptospira interrogans, Porphyromonas gingivalis y Helicobacter pylori. Los complejos de TLR2 son capaces de tener tanto detección como patrones no propios, y de detectar los patrones propios alterados, tales como aquéllos exhibidos por las células necróticas. TLR2 se recluta hacia los fagosomas, y está involucrado en la internalización de los productos microbianos por parte de las células.

#### 20 Receptor tipo-Toll 3 (TLR3)

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

25 El ARNm de TLR3 se expresa en los niveles más altos en la placenta y en el páncreas. TLR3 es expresado por las células dendríticas, las células T y NK. In vivo, se observan dos transcripciones de tamaños diferentes para TLR3, sugiriendo que el ARNm se empalma de una manera alternativa para generar dos formas diferentes de la proteína. In vitro, El TLR3 de THP-1 diferenciado por PMA se sobre-regula moderadamente mediante el IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, y TNF- $\alpha$  autocrinos. El ARNm de TLR3 se eleva después de la  
30 exposición a las bacterias Gram-negativas, y hasta un grado todavía mayor en respuesta a las bacterias Gram-positivas. Ex vivo, la expresión de TLR3 se eleva tanto en los monocitos como en los granulocitos después de su exposición a las bacterias Gram-negativas. TLR3 forma un homodímero y reconoce el ARN de doble cadena viral (dsARN). Aunque en general se asume que los TLRs se expresan sobre la superficie celular, sin embargo los TLRs sensibles a los PAMPs internos, tales como el dsARN en el caso de TLR3, se  
35 localizan intracelularmente en el compartimiento lisosomal.

#### Receptor tipo-Toll 4 (TLR4)

TLR4 se mapea en el cromosoma 9q32-33, y muestra un alto grado de similitud con dToll sobre la secuencia de aminoácidos (aa) entera. La secuencia de TLR4 codifica una proteína de 839 aminoácidos (aa) con 22 regiones LRR N-terminales y un peso molecular calculado de 90 kDa. TLR4 está más estrechamente  
40 relacionado con TLR1 y TLR6, cada uno con el 25 % en total de identidad de secuencia (de aminoácidos).

In vivo, el ARNm de TLR4 se expresa como una sola transcripción, y se encuentra en los niveles más altos en el bazo y en los PBLs. De las poblaciones de PBL, TLR4 es expresado por las células-B, las células dendríticas, los monocitos, los macrófagos, los granulocitos, y las células-T. TLR4 también se expresa en células mielomonocíticas, y es el más alto en las células mononucleares. In vitro, la expresión del ARNm y de  
45 proteína de TLR4 se sobre-regula en las células THP-1 después de la diferenciación inducida por PMA. TLR4 se sobre-regula moderadamente mediante el IFN- $\gamma$ , e IL-1 $\beta$  autocrinos. La expresión del ARNm de TLR4 en las células THP-1 no es afectada por la exposición a las bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas. Ex vivo, en granulocitos y monocitos, la expresión de TLR4 se sobre-regula después de su exposición a las bacterias Gram-negativas.

50 TLR4 forma un homodímero y requiere de la asociación extracelular de un componente adicional, MD-2. Aunque los complejos de TLR2 son capaces de reconocer el lipopolisacárido (LPS), TLR4 se considera en general como el receptor del LPS. Sin embargo, los homodímeros de TLR4 asociados con MD-2 no se enlazan al LPS directamente. El LPS debe ser primeramente enlazado por la proteína de enlace de LPS soluble (LBP). Entonces, la LBP es enlazada por ya sea el CD14 soluble o bien enlazado con GPI. Los  
55 componentes dependientes del tipo de célula adicionales requeridos para la detección del LPS por parte del TLR4 incluyen CXCR4, GDF-5, CD55, varias proteínas de choque por calor (HSPs), y receptores de complemento (CRs). El complejo de TLR4 también reconoce otros cuantos PAMPs bacterianos, incluyendo LTA. Además, el complejo de TLR4 reconoce los virus, incluyendo virus sincial respiratorio (RSV), virus de

hepatitis C (HCV), y virus de tumor mamario de ratón (MMTV). El complejo de TLR4 también puede reconocer los ligandos endógenos, por ejemplo, las proteínas de choque por calor (HSP60 y HSP70), el fibrinógeno, el dominio A de fibronectina, oligosacáridos de ácido hialurónico, sulfato de heparano, proteína A de tensoactivo (SP-A), y  $\beta$ -defensinas. TLR4 también forma heterodímeros tanto con TLR5, el cual abarca su actividad, así como también con TLR1, el cual inhibe su actividad.

#### Receptor tipo-Toll 5 (TLR5)

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

In vivo, el ARNm de TLR5 se expresa como una sola transcripción en ovario, próstata, y PBLs. TLR5 es expresado por varias poblaciones de PBL encontrándose la expresión más alta en los monocitos. TLR5 también se expresa sobre el lado basolateral de las células epiteliales intestinales y de las células endoteliales intestinales del compartimiento subepitelial. In vitro, TLR5 se sobre-regula en las células THP-1 diferenciadas por PMA mediante la IL-6 autocrina, IL-10, y TNF- $\alpha$ , pero también se eleva mediante IFN- $\gamma$ . La expresión del ARNm de TLR5 se eleva después de la exposición a las bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas. Ex vivo, la expresión de TLR5 en granulocitos y monocitos se sub-regula después de su exposición a las bacterias Gram-negativas. TLR5 forma un homodímero así como un heterodímero con TLR4. Ambos complejos funcionan para reconocer la proteína Flagelina de las bacterias flageladas. La expresión del TLR5 humano en las células CHO confiere respuesta a la flagelina, un constituyente monomérico de los flagelos bacterianos. La Flagelina activa las células epiteliales pulmonares con el objeto de inducir la producción de citoquina inflamatoria. Se ha asociado un polimorfismo de un codón de paro en TLR5 con la susceptibilidad a la neumonía causada por la bacteria flagelada Legionella pneumophila.

#### Receptor tipo-Toll 6 (TLR6)

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

In vivo, Se observa la transcripción de TLR6 en timo, bazo, y pulmón. La expresión del ARNm de TLR6 es la más alta en las células-B y en los monocitos. In vitro, la expresión del ARNm de TLR6 se sobre-regula en las células THP-1 después de la diferenciación inducida por PMA. TLR6 se sobre-regula moderadamente mediante el IFN- $\gamma$ , e IL-1 $\beta$  autocrinos. Sin embargo, la expresión del ARNm de TLR6 en las células THP-1 no es afectada por la exposición a las bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas. Ex vivo, la expresión del TLR6 en monocitos y granulocitos se sub-regula después de su exposición a las bacterias Gram-negativas. TLR6 forma un heterodímero con TLR2. Como TLR1, se piensa que TLR6 especifica o mejora la sensibilidad a PAMP de TLR2 y contribuye a sus capacidades de señalización a través de la heterodimerización.

#### Receptor tipo-Toll 7 (TLR7)

TLR7 se mapea en el cromosoma humano Xp22, y la secuencia de TLR7 codifica una proteína de 1049 aminoácidos (aa) que contiene 27 LRRs N-terminales con un peso molecular calculado de 121 kDa. TLR7 está más estrechamente relacionado con TLR8 y TLR9 con el 43 % y el 36 % en total de identidad de secuencia (de aminoácidos), respectivamente.

In vivo, el ARNm de TLR7 se expresa en pulmón, placenta, bazo, ganglios linfáticos, y amígdalas. La expresión del ARNm de TLR7 es la más alta en los monocitos, células-B, y células dendríticas plasmocitoides. In vitro, la expresión del ARNm de TLR7 se sobre-regula en las células THP-1 después de la diferenciación inducida por PMA. TLR7 se sobre-regula altamente mediante su exposición a IL-6 y hasta un grado ligeramente menor mediante el IFN- $\gamma$ , e IL-1 $\beta$  autocrinos. La expresión del ARNm de TLR7 en las células THP-1 se eleva después de la exposición a las bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas. Ex vivo, la expresión de TLR7 se eleva después de la exposición a las bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas en los monocitos y hasta un mayor grado en los granulocitos. TLR7 se expresa en el endosoma. La función de TLR7, es para detectar la presencia de ARN de una sola cadena "extraño" dentro de una célula, como un medio para responder a la invasión viral. TLR7 es una proteína altamente conservada estructuralmente que reconoce el ARN de una sola cadena rico en guanósina o en uridina (ssARN) a partir de virus, tales como el virus de inmunodeficiencia humana, el virus de estomatitis vesicular y el virus de influenza

#### Receptor tipo-Toll 8 (TLR8)

TLR8 se mapea en el cromosoma Xp22, y la secuencia de TLR8 codifica una proteína de 1041 aminoácidos (aa) que contiene 26 LRRs N-terminales con un peso molecular calculado de 120 kDa. TLR8 está más estrechamente relacionado con TLR7 y TLR9 con el 43 % y el 35 % en total de identidad de secuencia (de aminoácidos), respectivamente.

5 In vivo, el ARNm de TLR8 se expresa en pulmón, placenta, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea, y PBLs, encontrándose la más alta expresión en las células de origen mielóide, tales como monocitos, granulocitos, y células dendríticas mieloides. In vitro, la expresión del ARNm de TLR8 se sobre-regula en las células THP-1 después de la diferenciación inducida por PMA. TLR8 se sobre-regula altamente mediante IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, y TNF- $\alpha$  autocrinos, y se mejora todavía más mediante su exposición al IFN- $\gamma$ . La expresión del ARNm de TLR8  
10 en las células THP-1 se eleva después de la exposición a las bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas. Ex vivo, aumenta la expresión de TLR8 en los monocitos, mientras que disminuye la expresión en los granulocitos al exponerse a las bacterias Gram-negativas. TLR8 se expresa en el endosoma. La función de TLR8 es detectar la presencia de ARN de una sola cadena "extraño" dentro de una célula, como un medio para responder a la invasión viral. TLR8 es una proteína altamente conservada estructuralmente que reconoce el ARN de una sola cadena rico en guanosina o en uridina (ssARN) a partir de virus, tales como el  
15 virus de inmunodeficiencia humana, el virus de estomatitis vesicular y el virus de influenza.

#### Receptor tipo-Toll 9 (TLR9)

TLR9 se mapea en el cromosoma 3p21, y la secuencia de TLR9 codifica una proteína de 1032 aminoácidos (aa) que contiene 27 LRRs N-terminales con un peso molecular calculado de 116 kDa. TLR9 está más estrechamente relacionado con TLR7 y TLR8 con el 36 % y el 35 % en total de identidad de secuencia (de aminoácidos), respectivamente.  
20

In vivo, el ARNm de TLR9 se expresa en bazo, ganglios linfáticos, médula ósea, y PBLs. De una manera específica, el ARNm de TLR9 se expresa en los niveles más altos en las células-B y en las células dendríticas. In vitro, el TLR9 se sobre-regula moderadamente mediante IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, y TNF- $\alpha$  autocrinos en las células THP-1 diferenciadas por PMA. La expresión del ARNm de TLR9 en las células THP-1 no es afectada por la exposición a las bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas. Ex vivo, la expresión de TLR9 en los monocitos, y en particular en los granulocitos, se sub-regula en respuesta a las bacterias Gram-negativas. TLR9 forma un homodímero y reconoce el ADN bacteriano no metilado. TLR9 está involucrado en la respuesta inflamatoria al ADN bacteriano y a los oligonucleótidos que contienen secuencias de ADN de CpG no metiladas. TLR9 se localiza internamente, tal vez en los compartimientos lisosómicos o endocíticos, en donde más probablemente encontraría PAMPs, incluyendo las secuencias de ADN de CpG no metiladas.  
25  
30

TLR9 es un receptor para el ADN de CpG, y reconoce el ADN de CpG bacteriano y viral. El ADN bacteriano y viral contiene motivos de CpG no metilados, los cuales confieren su actividad inmunoestimulante. En los vertebrados, la frecuencia de los motivos CpG se reduce severamente, y los residuos de citosina de los motivos CpG están altamente metilados, conduciendo a la abrogación de la actividad inmunoestimulante. Estructuralmente, hay cuando menos dos tipos de ADN de CpG: El ADN de CpG tipo-B/K es un potente inductor de citoquinas inflamatorias, tales como IL-12 y TNF- $\alpha$ ; el ADN de CpG tipo-A/D tiene una mayor capacidad para inducir la producción de IFN- $\alpha$  a partir de las células dendríticas plasmacitoides (PDC). TLR9 también está involucrado en la patogénesis de los trastornos autoinmunes, y puede ser importante en el hipertiroidismo autoinmune de Graves y en la producción del factor reumatoide por parte de las células-B auto-reactivas. De una manera similar, la internalización por parte del receptor de Fc puede provocar la inducción de IFN- $\alpha$  de PDC mediada por TLR9 mediante los complejos inmunitarios que contienen IgG y cromatina, los cuales están implicados en la patogénesis de lupus eritematoso sistémico (SLE). TLR9 está involucrado en la patogénesis de varias enfermedades autoinmunes a través del reconocimiento de la estructura de la cromatina.  
35  
40  
45

#### Receptor tipo-Toll 10 (TLR10)

La secuencia de TLR10 codifica una proteína supuesta de 811 aminoácidos (aa) con un peso molecular de 95 kDa. TLR10 está más estrechamente relacionado con TLR1 y TLR6 con el 48 % y el 46 % en total de identidad de aminoácidos (aa), respectivamente.  
50

In vivo, la expresión del ARNm de TLR10 es la más alta en los tejidos relacionados con el sistema inmunitario, incluyendo bazo, ganglios linfáticos, timo, y amígdalas. El ARNm de TLR10 se expresa más altamente sobre las células-B y las células dendríticas plasmacitoides (PDCs). In vitro, TLR10 se sobre-regula moderadamente mediante IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, y TNF- $\alpha$  autocrinos en las células THP-1 diferenciadas por PMA. La expresión del ARNm de TLR10 en las células THP-1 se eleva después de la exposición a las bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas. Ex vivo, aumenta la expresión de TLR10 en los monocitos, mientras que disminuye la expresión en los granulocitos al exponerse a las bacterias Gram-negativas.  
55

Receptor tipo-Toll 11 (TLR11)

TLR11 se expresa en las células epiteliales de la vejiga y media la resistencia a infección por parte de las bacterias uropatógenas en el ratón.

5 Como se presenta anteriormente, TLR2 y TLR4 reconocen los productos de la pared celular de las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, respectivamente; TLR5 reconoce un epítipo estructural de flagelina bacteriana; TLR3, TLR7, TLR8, y TLR9 reconocen diferentes formas de ácidos nucleicos derivados de microbios.

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

Sendas de Señalización de TLR.

15 Los TLRs están distribuidos a través de toda la célula. TLR1, TLR2, TLR3 y TLR4 se expresan sobre la superficie celular, mientras que TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 se expresan en los compartimientos intracelulares, tales como los endosomas. El reconocimiento de sus ligandos mediado por TLR3, TLR7 o TLR9 requiere de la maduración endosomal y del procesamiento. Cuando los macrófagos, los monocitos, las células dendríticas, o las células no inmunitarias que llegan a ser células presentadoras de antígeno, engolfan las bacterias mediante la fagocitosis, las bacterias se degradan, y se libera el ADN de CpG hacia los fagosomas-lisosomas o hacia los endosomas-lisosomas, en donde pueden interactuar con TLR9 que haya sido reclutado a partir del retículo endoplásmico después de la absorción no específica del ADN de CpG. Adicionalmente, cuando los virus invaden las células mediante la endocitosis mediada por el receptor, el contenido viral se expone al citoplasma mediante la fusión de la membrana viral con la membrana endosomal. Esto da como resultado la exposición de los ligandos de TLR, tales como dsARN, ssARN, y ADN de CpG, al TLR9 en los compartimientos fagosomales/lisosomales o endosomales/lisosomales.

25 En las sendas de señalización corriente abajo del dominio TIR, es esencial un adaptador que contiene el dominio TIR, MyD88, para la inducción de las citoquinas inflamatorias, tales como TNF- $\alpha$  e IL-12 a través de todos los TLRs. Aunque las moléculas adaptadoras que contienen el dominio TIR (MyD88) son comunes a todos los TLRs, las sendas de señalización de TLR individuales son divergentes, y la activación de los TLRs específicos conduce a patrones de los perfiles de expresión genética ligeramente diferentes. A manera de ejemplo solamente, la activación de TLR3 y de las sendas de señalización de TLR4, da como resultado la inducción de los interferones tipo I (IFNs), mientras que la activación de las sendas mediadas por TLR2 y TLR5 no lo hacen. Sin embargo, la activación de las sendas de señalización de TLR7, TLR8 y TLR9 también conduce a la inducción de los IFNs Tipo I, aunque esto ocurre a través de mecanismos distintos de la inducción mediada por TLR3/4.

35 Una vez acoplados, los TLRs inician una cascada de transducción de señales que conduce a la activación del NF $\kappa$ B por medio del gen de respuesta primaria a la diferenciación mieloide de la proteína adaptadora 88 (MyD88), y al reclutamiento de la cinasa asociada con el receptor de IL-1 (IRAK). La senda dependiente de MyD88 es análoga a la señalización por parte de los receptores de IL-1, y se considera que MyD88, que aloja un dominio TIR C-terminal y un dominio de muerte N-terminal, se asocia con el dominio TIR de los TLRs. Después de la estimulación, MyD88 recluta IRAK-4 para los TLRs a través de la interacción de los dominios de muerte de ambas moléculas, y facilita la fosforilación de IRAK-1 mediada por IRAK-4. La fosforilación de IRAK-1 entonces conduce al reclutamiento del factor asociado con el receptor de TNF 6 (TRAF6), lo cual conduce a la activación de dos sendas de señalización distintas. Una senda conduce a la activación de los factores de transcripción AP-1 a través de la activación de las cinasas MAP. Otra senda activa el complejo de TAK1/TAB, el cual potencia la actividad del complejo de cinasa I $\kappa$ B (IKK). Una vez activado, el complejo IKK induce la fosforilación y la subsiguiente degradación del inhibidor I $\kappa$ B de NF $\kappa$ B, lo cual conduce a la translocalización nuclear del factor de transcripción NF $\kappa$ B y al inicio de la transcripción de los genes cuyos promotores contienen sitios de enlace de NF $\kappa$ B, tales como citoquinas. La senda dependiente de MyD88 tiene una función crucial y es esencial para la producción de citoquina inflamatoria a través de todos los TLRs.

50 La estimulación de las células que expresan TLR8, tales como las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs), da como resultado la producción de altos niveles de IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 y otras citoquinas inflamatorias. De una manera similar, la estimulación de las células que expresan TLR7, tales como las células dendríticas plasmacitoides, da como resultado la producción de altos niveles de interferón- $\alpha$  (IFN $\alpha$ ), y de bajos niveles de citoquinas inflamatorias. Por consiguiente, a través de la activación de las células dendríticas y otras células presentadoras de antígeno, se espera que el acoplamiento de TLR7, TLR8 o TLR9 y la producción de citoquina activen diversos mecanismos de respuesta inmunitaria innata y adquirida, conduciendo a la destrucción de los patógenos, de las células infectadas, o de las células tumorales.

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

5 Los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos, composiciones farmacéuticas, y/o combinaciones proporcionadas en la presente, se utilizan en el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos respiratorios, incluyendo, pero no limitándose a, asma, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, asma inducido por ejercicio, asma inducido por fármaco (incluyendo inducido por aspirina y por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)), y asma inducido por polvo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasis; fibrosis quística; sarcoidosis; enfermedades pulmonares del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitos por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, terapia antineoplásica e infección crónica complicada con fibrosis, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones de trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva, incluyendo el tratamiento de tos crónica asociada con condiciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica, incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y de temporada, incluyendo rinitis nerviosa (fiebre de heno); poliposis nasal; infección viral aguda, incluyendo el resfriado común, e infección debida a virus sincicial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS), y adenovirus.

Los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos, composiciones farmacéuticas, y/o combinaciones proporcionadas en la presente, se utilizan en el tratamiento de los trastornos dermatológicos incluyendo, pero no limitándose a, 25 soriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito- y foto-dermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, piodermia gangrenosa, piel sarcoide, carcinoma de células basales, queratosis actínica, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermólisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitidas, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, 30 síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel que no es melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos, incluyendo erupciones por fármacos fijos.

Los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos, composiciones farmacéuticas, y/o combinaciones proporcionadas en la presente, se utilizan en el tratamiento de las enfermedades y/o trastornos oculares, incluyendo, pero no limitándose a, 35 blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y vernal; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes, degenerativos, o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmítis, incluyendo oftalmítis simpática; sarcoidosis; infecciones, incluyendo virales, fúngicas, y bacterianas.

Los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos, composiciones farmacéuticas, y/o combinaciones proporcionadas en la presente, se utilizan en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos genitourinarios, incluyendo, pero no limitándose a, 40 nefritis, incluyendo nefritis intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis, incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo-vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina).

Los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos, composiciones farmacéuticas, y/o combinaciones proporcionadas en la presente, se utilizan en el tratamiento de rechazo de aloinjerto, incluyendo, pero no limitándose a, agudo y crónico en seguida, por ejemplo, de trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea, o en seguida de transfusión sanguínea; o enfermedad crónica del injerto contra el huésped.

Los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos, composiciones farmacéuticas, y/o combinaciones proporcionadas en la presente, se utilizan en el tratamiento de otros trastornos autoinmunes y alérgicos, incluyendo, pero no limitándose a, 50 artritis reumatoide, síndrome de intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido, y síndrome de Sazary.

Los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos, y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, se utilizan en el



tratamiento de cáncer, incluyendo, pero no limitándose a, tumores de próstata, de mama, de pulmón, de ovarios, pancreáticos, de intestino y colon, de estómago, de piel, y de cerebro, y malignidades que afectan a la médula ósea (incluyendo las leucemias), y a los sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedades metastásicas y recurrencias de tumores, y síndromes para neoplásicos. Los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos, y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, son útiles como moduladores de la actividad del receptor tipo-Toll, y se utilizan en el tratamiento de neoplasias, incluyendo, pero no limitándose a, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, queratosis actínica, melanoma, carcinomas, sarcomas, leucemias, carcinoma de células renales, sarcoma de Kaposi, leucemia mielógena, leucemia linfocítica crónica, y mieloma múltiple.

Los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos, composiciones farmacéuticas, y/o combinaciones proporcionadas en la presente, se utilizan en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, incluyendo, pero no limitándose a, enfermedades virales, tales como verrugas genitales, verrugas comunes, verrugas plantares, virus sincicial respiratorio (RSV), hepatitis B, hepatitis C, virus de Dengue, virus de herpes simplex (a manera de ejemplo solamente, HSV-I, HSV-II, CMV, o VZV), molluscum contagiosum, vacuna, variola, lentivirus, virus de inmunodeficiencia humana (HIV), virus de papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV), virus de varicela zóster (VZV), rinovirus, enterovirus, adenovirus, coronavirus (por ejemplo, SARS), influenza, para-influenza, virus de paperas, virus de sarampión, papovavirus, hepadnavirus, flavivirus, retrovirus, arenavirus (a manera de ejemplo solamente, LCM, virus Junin, virus Machupo, virus Guanarito, y fiebre Lassa), y filovirus (a manera de ejemplo solamente, virus de ébola o virus marbug).

Los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos, composiciones farmacéuticas, y/o combinaciones proporcionadas en la presente, se utilizan en el tratamiento de infecciones bacterianas, fúngicas, y de protozoarios, incluyendo, pero no limitándose a, tuberculosis y mycobacterium avium, lepra; pneumocystis carinii, cryptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por tripanosomas, leishmaniasis, infecciones causadas por bacterias del género Escherichia, Enterobacter, Salmonella, Staphylococcus, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Streptococcus, y Chlamydia, e infecciones fúngicas, tales como candidiasis, aspergilosis, histoplasmosis, meningitis criptocócica.

Los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos, se utilizan como potenciadores inmunitarios. En algunos casos, los compuestos proporcionados en la presente se incluyen en las composiciones inmunogénicas o se utilizan en combinación con las composiciones inmunogénicas. En algunos casos, las composiciones inmunogénicas son útiles como vacunas, y el compuesto está presente en una cantidad suficiente para mejorar una respuesta inmunitaria a la vacuna, o a un antígeno mezclado con el compuesto. La vacuna comprende cuando menos un antígeno, el cual puede ser un antígeno bacteriano o un antígeno asociado con cáncer, o un antígeno viral. En algunos casos, los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos, y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, se incluyen en vacunas terapéuticas, o se utilizan en combinación con vacunas terapéuticas. En algunos casos, los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos, y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, se incluyen en vacunas profilácticas, o se utilizan en combinación con vacunas profilácticas. En algunos casos, los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos, y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, se incluyen en, o se utilizan en combinación con, vacunas terapéuticas virales. En algunos casos, los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos, y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, se incluyen en, o se utilizan en combinación con, con vacunas de cáncer.

Los compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, descritos en la presente, son útiles para el tratamiento de piel dañada o envejecida, tal como en escaración y arrugas.

#### Administración y Composiciones Farmacéuticas

Para los usos terapéuticos de los compuestos de la fórmula (I), o de las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, profármacos e isómeros de los mismos, descritos en la presente, estos compuestos se administran en cantidades terapéuticamente efectivas ya sea solos o bien como parte de una composición farmacéutica. De conformidad con lo anterior, en la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas, las cuales comprenden cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. En adición, estos compuestos y composiciones se administran

individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El método de administración de estos compuestos y composiciones incluye, pero no se limita a, administración oral, administración rectal, administración parenteral, administración intravenosa, administración intravítrea, administración intramuscular, inhalación, administración intranasal, administración tópica, administración oftálmica, o administración ótica.

La cantidad terapéuticamente efectiva variará dependiendo, entre otras cosas, de la enfermedad indicada, de la severidad de la enfermedad, de la edad y salud relativa del sujeto, de la potencia del compuesto administrado, del modo de administración, y del tratamiento deseado. En algunos casos, con la dosificación diaria de un compuesto de la fórmula (I), se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente en dosificaciones diarias de aproximadamente 0.03 a 2.5 miligramos/kilogramo de peso corporal. En algunos casos, la dosificación diaria de un compuesto de la fórmula (I), administrado mediante inhalación, está en el intervalo de 0.05 microgramos por kilogramo de peso corporal ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). En otros casos, la dosificación diaria de un compuesto de la fórmula (I), administrado oralmente, está en el intervalo de 0.01 microgramos por kilogramo de peso corporal ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal ( $\text{mg}/\text{kg}$ ). Una dosificación diaria indicada en el mamífero superior, por ejemplo, en seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0.5 miligramos a aproximadamente 100 miligramos de un compuesto de la fórmula (I), convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día, o en una forma de liberación controlada. En cierta modalidad, las formas de dosificación unitaria para administración oral comprenden de aproximadamente 1 a 50 miligramos de un compuesto de la fórmula (I).

También se describen en la presente procesos para la preparación de una composición farmacéutica que comprende cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos del mismo. Estos procesos incluyen mezclar un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable o de solvato, en asociación con cuando menos un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable, se fabrican mediante los métodos de mezcla, granulación, y/o recubrimiento. En otros casos, estas composiciones opcionalmente contienen excipientes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH. En otros casos, estas composiciones se esterilizan.

#### Formas de Dosificación Oral

Las composiciones farmacéuticas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I), se administran oralmente como formas de dosificación separadas, en donde estas formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, cápsulas de gelatina, caplets, tabletas, tabletas masticables, polvos, gránulos, jarabes, jarabes saborizados, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas o batidos comestibles, y emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Las cápsulas, cápsulas de gelatina, caplets, tabletas, tabletas masticables, polvos o gránulos, utilizados para la administración oral de cuando menos un compuesto de la fórmula (I), se preparan mediante la mezcla de cuando menos un compuesto de la fórmula (I), (ingrediente activo) junto con cuando menos un excipiente, empleando técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los ejemplos no limitantes de los excipientes utilizados en las formas de dosificación oral descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, lubricantes, absorbentes, colorantes, saborizantes, conservadores, y edulcorantes.

Los ejemplos no limitantes de los aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de papa, pasta de almidón, almidón pregelatinizado, u otros almidones, azúcares, gelatina, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto, goma guar, celulosa y sus derivados (a manera de ejemplo solamente, etil-celulosa, acetato de celulosa, carboxi-metil-celulosa de calcio, carboxi-metil-celulosa de sodio, metil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, y celulosa microcristalina), silicato de magnesio y aluminio, polivinil-pirrolidona, y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de los rellenos incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, están presentes en de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 99 % en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Los ejemplos no limitantes de los desintegrantes incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, alginato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, poliacrilina de potasio, glicolato de almidón de sodio, almidón de papa o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otros alginos, otras celulosas, gomas, y combinaciones de los mismos. En algunos casos, la cantidad de desintegrante utilizada en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, es de aproximadamente el 0.5 a aproximadamente el 15 % en peso de desintegrante, mientras que en otros casos, la cantidad es de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 % en peso de desintegrante.

Los ejemplos no limitantes de los lubricantes incluyen, pero no se limitan a, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, lauril-sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (a manera de ejemplo solamente, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de semilla de soya), estearato de zinc, oleato de sodio, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, sílice, gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, Md.), un aerosol coagulado de sílice sintética (comerciado por Degussa Co. de Plano, Tex.), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, Mass.), y combinaciones de los mismos. En algunos casos, la cantidad de lubricantes utilizados en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, es una cantidad de menos de aproximadamente el 1 % en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación.

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

En algunos casos, las tabletas y cápsulas se preparan mediante la mezcla uniforme de cuando menos un compuesto de la fórmula (I) (ingredientes activos) con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces se configura el producto en la presentación deseada, si es necesario. En algunos casos, las tabletas se preparan mediante compresión. En otros casos, las tabletas se preparan mediante moldeado.

En algunos casos, cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se administra oralmente como una forma de dosificación de liberación controlada. Estas formas de dosificación se utilizan para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más de los compuestos de la fórmula (I). La liberación controlada se obtiene utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos en múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos. En algunos casos, las formas de dosificación de liberación controlada se utilizan para prolongar la actividad del compuesto de la fórmula (I), para reducir la frecuencia de dosificación, y para aumentar el cumplimiento del paciente.

La administración de los compuestos de la fórmula (I), como fluidos orales, tales como soluciones, jarabes y elixires, se preparan en formas de dosificación unitaria, de tal manera que una cantidad dada de soluciones, jarabes o elixires, contiene una cantidad previamente determinada de un compuesto de la fórmula (I). Los jarabes se preparan mediante la disolución del compuesto en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras que los elixires se preparan a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se formulan mediante la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Los ejemplos no limitantes de los excipientes utilizados como fluidos orales para administración oral incluyen, pero no se limitan a, solubilizantes, emulsionantes, agentes saborizantes, conservadores, y agentes colorantes. Los ejemplos no limitantes de los solubilizantes y emulsionantes incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, alcoholes isoestearílicos etoxilados, y éteres de sorbitol de polioxietileno. Los ejemplos no limitantes de los conservadores incluyen, pero no se limitan a, benzoato de sodio. Los ejemplos no limitantes de los agentes saborizantes incluyen, pero no se limitan a, aceite de hierbabuena o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales.

#### Formas de Dosificación Parenteral

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se administran parenteralmente por diferentes vías, incluyendo, pero no limitándose a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección de bolo), intramuscular, e intra-arterial.

Estas formas de dosificación parenteral se administran en la forma de soluciones inyectables estériles o esterilizables, suspensiones, productos secos y/o liofilizados listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección (polvos reconstituibles), y emulsiones. Los vehículos utilizados en estas formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, agua para inyección USP; vehículos acuosos, tales como, pero no limitándose a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Lactato de Ringer; vehículos miscibles en

agua, tales como, pero no limitándose a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos, tales como, pero no limitándose a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de ajonjolí, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

#### Formas de Dosificación Transdérmica

5 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I), se administran transdérmicamente. Estas formas de dosificación transdérmica incluyen parches de "tipo depósito" o "tipo matriz", que se aplican a la piel y se usan durante un período de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de un compuesto de la fórmula (I). A manera de ejemplo solamente, estos dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de  
10 respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel. En otros casos, se utilizan formulaciones transdérmicas de matriz.

15 Las formulaciones para suministro transdérmico de un compuesto de la fórmula (I), incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), un vehículo, y un diluyente opcional. Un vehículo incluye, pero no se limita a, solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped, tales como agua, acetona, etanol, etilen-glicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y combinaciones de los mismos.

20 Los sistemas de suministro transdérmico incluyen potenciadores de penetración para ayudar a suministrar uno o más compuestos de la fórmula (I), al tejido. Estos potenciadores de penetración incluyen, pero no se limitan a, acetona; diferentes alcoholes, tales como etanol, oleílo, y tetrahidro-furilo; sulfóxidos de alquilo, tales como sulfóxido de dimetilo; dimetil-acetamida; dimetil-formamida; polietilenglicol; pirrolidonas, tales como polivinil-pirrolidona; los grados Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y diferentes ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua, tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

25 El pH de esta composición farmacéutica o forma de dosificación transdérmica, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o la forma de dosificación, se ajusta para mejorar el suministro de uno o más compuestos de la fórmula (I). En otros casos, se ajustan la polaridad de un vehículo solvente, su concentración iónica, o la tonicidad, para mejorar el suministro. En otros casos, los compuestos, tales como estearatos, se agregan para alterar convenientemente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más compuestos  
30 de la fórmula (I), con el fin de mejorar el suministro. En algunos casos, los estearatos sirven como un vehículo de lípido para la formulación, como un agente emulsionante o tensoactivo, y como un agente mejorador del suministro o potenciador de la penetración. En otros casos, se utilizan diferentes sales, hidratos o solvatos de los compuestos de la fórmula (I), para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

#### Forma de Dosificación Tópica

35 En algunos casos, se administra cuando menos un compuesto de la fórmula (I), mediante la aplicación tópica de la composición farmacéutica que contiene cuando menos un compuesto de la fórmula (I), en la forma de lociones, geles, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones, o cremas. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica a la piel son soluciones acuosas, ungüentos, cremas, o geles, mientras que las formulaciones para administración oftálmica son soluciones acuosas. Estas formulaciones opcionalmente  
40 contienen solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores, y conservadores.

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

45 En algunos casos, estas formulaciones tópicas incluyen potenciadores de la penetración para ayudar a suministrar uno o más compuestos de la fórmula (I), al tejido. Estos potenciadores de la penetración incluyen, pero no se limitan a, acetona; diferentes alcoholes, tales como etanol, oleílo, y tetrahidro-furilo; sulfóxidos de alquilo, tales como sulfóxido de dimetilo; dimetil-acetamida; dimetil-formamida; polietilenglicol; pirrolidonas, tales como polivinil-pirrolidona; los grados Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y diferentes ésteres de  
50 azúcar solubles e insolubles en agua, tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I), se administran mediante inhalación. Las formas de dosificación para administración inhalada se formulan como aerosoles o polvos secos. Las formulaciones en aerosol para administración mediante

5 inhalación comprenden una solución o suspensión fina de cuando menos un compuesto de la fórmula (I), en un solvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. En adición, estas composiciones farmacéuticas opcionalmente comprenden una base de polvo, tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol, o almidón, y opcionalmente un modificador del desempeño, tal como L-leucina u otro aminoácido, y/o sales de metales de ácido esteárico, tales como estearato de magnesio o de calcio.

10 En algunos casos, los compuestos de la fórmula (I), se van a administrar directamente al pulmón mediante inhalación utilizando un Inhalador de Dosis Medida ("MDI"), el cual utiliza latas que contienen un propelente de bajo punto de ebullición adecuado, por ejemplo, dicloro-difluoro-metano, tricloro-fluoro-metano, dicloro-tetrafluoro-etano, dióxido de carbono, u otro gas adecuado, o un dispositivo Inhalador de Polvo Seco (DPI), el cual utiliza una ráfaga de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un recipiente, el cual entonces es inhalado por el paciente. En algunos casos, se formulan cápsulas y cartuchos de gelatina para utilizarse en un inhalador o insuflador, que contienen una mezcla en polvo de un compuesto de la fórmula (I), y una base de polvo, tal como lactosa o almidón. En algunos casos, los compuestos de la fórmula (I), se suministran al pulmón utilizando un dispositivo rociador de líquido, en donde estos dispositivos utilizan orificios de boquillas extremadamente pequeños para aerosolizar las formulaciones de fármaco líquidas, las cuales entonces pueden ser inhaladas directamente hacia el pulmón. En otras realizaciones, los compuestos de la fórmula (I), se suministran al pulmón utilizando un dispositivo nebulizador, en donde un nebulizador crea un aerosol de las formulaciones de fármaco líquidas utilizando energía ultrasónica para formar partículas finas que pueden ser fácilmente inhaladas. En otras realizaciones, los compuestos de la fórmula (I), se suministran al pulmón utilizando un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD"), en donde estos dispositivos de aerosol electro-hidrodinámicos utilizan energía eléctrica para aerosolizar las soluciones o suspensiones de fármaco líquidas.

25 En algunos casos, la composición farmacéutica que contiene cuando menos un compuesto de la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, descrita en la presente, también contiene uno o más potenciadores de absorción. En algunos casos, estos potenciadores de absorción incluyen, pero no se limitan a, glicocolato de sodio, caprato de sodio, N-lauril-β-D-maltopiranosida, EDTA, y micelios mixtos.

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I), se administran nasalmente. Las formas de dosificación para administración nasal se formulan como aerosoles, soluciones, gotas, geles, o polvos secos.

30 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I), se administran rectalmente en la forma de supositorios, enemas, ungüento, cremas, espumas rectales, o geles rectales. En algunos casos, los supositorios se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas, manteca de cacao, u otros glicéridos.

35 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I), se administran oftálmicamente como gotas para los ojos. Estas formulaciones son soluciones acuosas que opcionalmente contienen solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores, y conservadores.

40 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I), se administran óticamente como gotas para los oídos. Estas formulaciones son soluciones acuosas que opcionalmente contienen solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores, y conservadores.

45 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I), se formulan como una preparación de depósito. Estas formulaciones se administran mediante implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular), o mediante inyección intramuscular. En ciertas realizaciones, estas formulaciones incluyen materiales poliméricos o hidrofóbicos (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable), o resinas de intercambio de iones, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

50 Las composiciones farmacéuticas que comprenden cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se pueden adaptar para su administración oral para el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos virales asociados con la actividad de TLR7.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se pueden adaptar para su administración oral para el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos infecciosos asociados con TLR7.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se pueden

adaptar para su administración oral para el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos bacterianos asociados con TLR7.

5 Las composiciones farmacéuticas que comprenden cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se pueden adaptar para su administración oral para el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos fúngicos asociados con TLR7.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se pueden adaptar para su administración oral para el tratamiento de cáncer asociado con TLR7.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se pueden adaptar para la administración intravenosa para el tratamiento de cáncer asociado con TLR7.

10 Las composiciones farmacéuticas que comprenden cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se pueden adaptar para su administración oral para el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos de rechazo de aloinjerto asociados con TLR7.

15 Las composiciones farmacéuticas que comprenden cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se pueden adaptar para su administración oral para el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos genitourinarios asociados con TLR7.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se pueden adaptar para su administración como gotas para los ojos para el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos oftálmicos asociados con TLR7.

20 Las composiciones farmacéuticas que comprenden cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se pueden adaptar para su administración tópica para el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos dermatológicos asociados con TLR7.

25 Las composiciones farmacéuticas que comprenden cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se pueden adaptar para su administración tópica para el tratamiento de queratosis actínica. Las composiciones farmacéuticas que comprenden cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se pueden adaptar para su administración tópica como una crema para el tratamiento de queratosis actínica.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se pueden adaptar para su administración tópica para el tratamiento de carcinoma de células basales. Las composiciones farmacéuticas que comprenden cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se pueden adaptar para su administración tópica como una crema para el tratamiento de carcinoma de células basales.

30 Las composiciones farmacéuticas que comprenden cuando menos un compuesto de la fórmula (I) se pueden adaptar para su administración mediante inhalación para el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos respiratorios asociados con TLR7. La enfermedad respiratoria puede ser asma alérgico.

35 También se describen en la presente compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y composiciones farmacéuticas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) y/o sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, para utilizarse en la activación de la actividad de TLR7, y de esta manera se utilizan en la prevención o el tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de TLR7. Estos compuestos de la fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y las composiciones farmacéuticas, son agonistas de TLR7.

40 También se describen en la presente métodos para el tratamiento de un sujeto que sufra de una enfermedad y/o trastorno asociado con la actividad de TLR7, en donde los métodos incluyen administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato, ya sea solo o bien como parte de una composición farmacéutica como se describe en la presente.

45 También se describe en la presente el uso de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de TLR7.

#### Tratamiento de Combinación

Un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene cuando menos un compuesto de la fórmula

(I) proporcionado en la presente, se puede administrar solo (sin un agente terapéutico adicional) para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de TLR descritos en la presente.

5 Un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, se puede administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de TLR7 descritos en la presente.

10 Un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o una composición farmacéutica que contiene cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, se puede formular en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales y se administra para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de TLR7 descritos en la presente.

15 Un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o en una sal farmacéuticamente aceptable o en un solvato del mismo, o en una composición farmacéutica que contiene cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, se puede administrar en secuencia uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de TLR7 descritos en la presente.

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

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

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

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

40 En algunos casos de los tratamientos de combinación descritos en la presente, los compuestos de la fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, son agonistas de la actividad de TLR7.

45 En algunos casos de las terapias de combinación descritas en la presente, los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente, o las sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, y los agentes terapéuticos adicionales actúan de una manera aditiva. En algunas combinaciones de las terapias de combinación descritas en la presente, los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente, o las sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, y los agentes terapéuticos adicionales, actúan de una manera sinérgica.

50 En otros casos, un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o las sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), se administra a un paciente que anteriormente no se haya sometido o que actualmente no se someta al tratamiento con otro agente terapéutico.

Los agentes terapéuticos adicionales utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

incluyen, pero no se limitan a, antibióticos o agentes antibacterianos, agentes antieméticos, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, agentes antivirales, agentes inmunomoduladores, citoquinas, antidepresivos, hormonas, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimetabólicos, inhibidores de topoisomerasa, agentes citostáticos, agentes contra la invasión, agentes antiangiogénicos, inhibidores de la función del factor de crecimiento, inhibidores de la réplica viral, inhibidores de enzimas virales, agentes contra el cáncer, interferones- $\alpha$ , interferones- $\beta$ , ribavirina, hormonas, citoquinas, y otros moduladores del receptor tipo-Toll.

Los antibióticos o agentes antibacterianos utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de valganciclovir, metronidazol, una beta-lactama, macrólidos (tales como, a manera de ejemplo solamente, azitromicina, tobramicina (TOBI<sup>MR</sup>)), cefalosporinas (tales como, a manera de ejemplo solamente, cefaclor, cefadroxil, cefalexina, cefradina, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefixima, ceftazidim, cefpimizol, cefuroxima, cefpiramida, cefprozil, cefpiroma, KEFLEX<sup>MR</sup>, VELOSEF<sup>MR</sup>, CEFTIN<sup>MR</sup>, CEFTIN<sup>MR</sup>, CEFTIN<sup>MR</sup>, CECLOR<sup>MR</sup>, SUPRAX<sup>MR</sup> y DURICEF<sup>MR</sup>), una claritromicina (tales como, a manera de ejemplo solamente, claritromicina y BIAxin<sup>MR</sup>), una eritromicina (tales como, a manera de ejemplo solamente, eritromicina y ERYTHRO<sup>MR</sup>), ciprofloxacina, CIPRO<sup>MR</sup>, una norfloxacina (tales como, a manera de ejemplo solamente, NOROXIN<sup>MR</sup>), antibióticos de aminoglicósido (tales como, a manera de ejemplo solamente, apramicina, arbecacina, bambermicinas, butirosina, dibecacina, neomicina, neomicina, undecilenato, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina, y espectinomina), antibióticos de anfenicol (tales como, a manera de ejemplo solamente, azidanfenicol, cloranfenicol, florfenicol, y tianfenicol), antibióticos de ansamicina (tales como, a manera de ejemplo solamente, rifamida y rifampina), carbacefemes (tales como, a manera de ejemplo solamente, carbapenem e imipenem), cefamicinas (tales como, a manera de ejemplo solamente, cefbuperazona, cefmetazol, y cefminox), monobactamas (tales como, a manera de ejemplo solamente, aztreonam, carumonam, y tigemonam), oxacefemes (tales como, a manera de ejemplo solamente, flomoxef y moxalactama), penicilinas (tales como, a manera de ejemplo solamente, amdinocilina, amdinocilina-pivoxil, amoxicilina, bacampicilina, ácido bencil-penicilínico, bencil-penicilina-sodio, epicilina, fenbenicilina, floxacilina, penamcilina, yodhidrato de penetamato, penicilina-o-benetamina, penicilina O, penicilina V, penicilina V-benzatina, penicilina V-hidrabamina, penimepicilina, fencihicilina-potasio, V-CILINA K<sup>MR</sup> y PEN VEE K<sup>MR</sup>), lincosamidas (tales como, a manera de ejemplo solamente, clindamicina y lincomicina), anfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, endurecidina, enviomicina, tetraciclinas (tales como, a manera de ejemplo solamente, apiciclina, clortetraciclina, clomociclina, y demeclociclina), 2,4-diamino-pirimidinas (tales como, a manera de ejemplo solamente, brodimoprim), nitrofuranos (tales como, a manera de ejemplo solamente, furaltadona y cloruro de furazolio), quinolonas y análogos de las mismas (tales como, a manera de ejemplo solamente, una fluoro-quinolona, ofloxacina, cinoxacina, clinafloxacina, flumequina, grepagloxacina y FLOXIN<sup>MR</sup>), sulfonamidas (tales como, a manera de ejemplo solamente, acetil-sulfametoxi-pirazina, bencil-sulfamida, nopril-sulfamida, ftalil-sulfacetamida, sulfacrisoidina, y sulfacitina), sulfonas (tales como, a manera de ejemplo solamente, diatimosulfona, glucosulfona-sodio, y solasulfona), cicloserina, mupirocina, tuberina, y combinaciones de los mismos.

Los agentes antieméticos utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetron, granisetron, hidroxizina, acetil-leucina, mono-etanolamina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydro-cannabinol, trietilperazina, tioproperazina, tropisetron, y combinaciones de los mismos.

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

Los agentes antiinflamatorios utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tales como ácido salicílico, ácido acetil-salicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, etodolaco, ácido mefenámico, meclofenamato-sodio, tolmetina, quetorolaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno-sodio, fenoprofeno, quetoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampioxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, nabumetoma, fenil-butazona, oxi-fenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona y nimesulida, antagonistas de leucotrieno, incluyendo, pero no limitándose a, zileuton, aurotioglucosa, oro-tiomalato de sodio y auranofina, esteroides, incluyendo, pero no limitándose a, dipropionato de alclometasona, amcinonida, dipropionato de beclometasona, betametasona, benzoato de



betametasona, dipropionato de betametasona, betametasona-fosfato de sodio, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, pivalato de clocortolona, hidrocortisona, derivados de hidrocortisona, desonida, desoximatasona, dexametasona, flunisolida, flucoxinolida, flurandrenolida, halcinocida, medrisona, metil-prednisolona, acetato de metprednisolona, metil-prednisolona-succinato de sodio, furoato de mometasona, acetato de parametasona, prednisolona, acetato de prednisolona, prednisolona-fosfato de sodio, tebutato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, acetoniuro de triamcinolona, diacetato de triamcinolona, y hexacetoniuro de triamcinolona, y otros agentes antiinflamatorios, incluyendo, pero no limitándose a, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, talidomida o un derivado de la misma, ácido 5-amino-salicílico, retinoide, ditranol o calcipotriol, sulfinpirazona, y benzobromarona.

Los agentes antivirales utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido/nucleótido (NRTIs), inhibidores de transcriptasa inversa no de nucleósido (NNRTIs), antagonistas de CCR1, antagonistas de CCR5, y análogos de nucleósidos. Los agentes antivirales incluyen, pero no se limitan a, fomivirseno, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, gangciclovir, cidofovir, zanamivir, oseltamavir, vidarabina, idoxuridina, trifluridina, levovirina, viramidina y ribavirina, así como foscarnet, amantadina, rimantadina, saquinavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, ritonavir, interferones- $\alpha$ ; interferones- $\beta$ ; adefovir, clevadina, entecavir, pleconaril, HCV-086, EMZ702, emtricitabina, celgosivir, valopicitabina, inhibidores de proteasa del virus de hepatitis C, tales como BILN 2061, SCH-503034, ITMN-191 o VX-950, inhibidores de polimerasa NS5b, tales como NM107 (y su profármaco NM283), R1626, R7078, BILN1941, GSK625433, GILD9128 o HCV-796, efavirenz, HBY-097, nevirapina, TMC-120 (dapivirina), TMC-125, BX-471, etravirina, delavirdina, DPC-083, DPC-961, capravirina, rilpivirina, 5-[[3,5-dietil-1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-oxi]-isofaltonitrilo, GW-678248, GW-695634, MIV-150, calanolida, TAK-779, SC-351125, ancriviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, aplaviroc 40, Ono-4128, AK-602), AMD-887  
 25  
 30  
 35  
 40  
 45  
 50  
 55  
 60  
 65  
 70  
 75  
 80  
 85  
 90  
 95  
 100  
 105  
 110  
 115  
 120  
 125  
 130  
 135  
 140  
 145  
 150  
 155  
 160  
 165  
 170  
 175  
 180  
 185  
 190  
 195  
 200  
 205  
 210  
 215  
 220  
 225  
 230  
 235  
 240  
 245  
 250  
 255  
 260  
 265  
 270  
 275  
 280  
 285  
 290  
 295  
 300  
 305  
 310  
 315  
 320  
 325  
 330  
 335  
 340  
 345  
 350  
 355  
 360  
 365  
 370  
 375  
 380  
 385  
 390  
 395  
 400  
 405  
 410  
 415  
 420  
 425  
 430  
 435  
 440  
 445  
 450  
 455  
 460  
 465  
 470  
 475  
 480  
 485  
 490  
 495  
 500  
 505  
 510  
 515  
 520  
 525  
 530  
 535  
 540  
 545  
 550  
 555  
 560  
 565  
 570  
 575  
 580  
 585  
 590  
 595  
 600  
 605  
 610  
 615  
 620  
 625  
 630  
 635  
 640  
 645  
 650  
 655  
 660  
 665  
 670  
 675  
 680  
 685  
 690  
 695  
 700  
 705  
 710  
 715  
 720  
 725  
 730  
 735  
 740  
 745  
 750  
 755  
 760  
 765  
 770  
 775  
 780  
 785  
 790  
 795  
 800  
 805  
 810  
 815  
 820  
 825  
 830  
 835  
 840  
 845  
 850  
 855  
 860  
 865  
 870  
 875  
 880  
 885  
 890  
 895  
 900  
 905  
 910  
 915  
 920  
 925  
 930  
 935  
 940  
 945  
 950  
 955  
 960  
 965  
 970  
 975  
 980  
 985  
 990  
 995

Los agentes inmunomoduladores utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina metotrexato, leflunomida, corticosteroides, ciclofosfamida, ciclosporina A, ciclosporina G, micofenolato-mofetil, ascomicina, rapamicina (sirolimus), FK-506, mizoribina, desoxiespergualina, brequinar, ácido micofenólico, malono-nitrilo-amidas (tales como, a manera de ejemplo solamente, leflunamida), moduladores de los receptores de células-T, y moduladores de los receptores de citoquina, miméticos de péptidos, y anticuerpos (tales como, a manera de ejemplo solamente, humanos, humanizados, quiméricos, monoclonales, policlonales, o fragmentos Fvs, ScFvs, Fab o F(ab)<sub>2</sub>, o fragmentos de enlace de epítopos), moléculas de ácidos nucleicos (tales como, a manera de ejemplo solamente, moléculas de ácidos nucleicos antisentido y triples hélices), moléculas pequeñas, compuestos orgánicos, y compuestos inorgánicos. Los ejemplos de los moduladores de los receptores de células-T incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos antireceptores de células-T (tales como, a manera de ejemplo solamente, anticuerpos antiCD4 (tales como, a manera de ejemplo solamente, cM-T412 (Boehringer), IDEC-CE9.1<sup>MR</sup> (IDEC y SKB), mAB 4162W94, Ortoclon y OKTcdr4a (Janssen-Cilag)), anticuerpos antiCD3 (tales como, a manera de ejemplo solamente, Nuvion (Product Design Labs), OKT3 (Johnson & Johnson), o Rituxan (IDEC)), anticuerpos antiCD5 (tales como, a manera de ejemplo solamente, un inmunoconjugado antiCD5 enlazado con ricina), anticuerpos antiCD7 (tales como, a manera de ejemplo solamente, CHH-380 (Novartis)), anticuerpos antiCD8, anticuerpos monoclonales antiligandos de CD40 (tales como, a manera de ejemplo solamente, IDEC-131 (IDEC)), anticuerpos antiCD52 (tales como, a manera de ejemplo solamente, CAMPATH 1H (Ilex)), anticuerpos antiCD2, anticuerpos antiCD11a (tales como, a manera de ejemplo solamente, Xanelim (Genentech)), anticuerpos antiB7 (tales como, a manera de ejemplo solamente, IDEC-114 (IDEC)), CTLA4-inmunoglobulina, y otros moduladores del receptor tipo-Toll (TLR). Los ejemplos de los moduladores de los receptores de citoquina incluyen, pero no se limitan a, receptores de citoquina solubles (tales como, a manera de ejemplo solamente, el dominio extracelular de un receptor de TNF- $\alpha$  o un fragmento del mismo, el dominio extracelular de un receptor de IL-1 $\beta$  o un fragmento del mismo, y el dominio extracelular de un receptor de IL-6 o un fragmento del mismo), citoquinas o los fragmentos de las mismas (tales como, a manera de ejemplo solamente, interleucina (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, TNF- $\alpha$ , interferón (IFN)- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , y GM-CSF), anticuerpos antireceptores de citoquina (tales

como, a manera de ejemplo solamente, anticuerpos antireceptor de IFN, anticuerpos antireceptor de IL-2 (tales como, a manera de ejemplo solamente, Zenapax (Protein Design Labs)), anticuerpos antireceptor de IL-4, anticuerpos antireceptor de IL-6, anticuerpos antireceptor de IL-10, y anticuerpos antireceptor de IL-12), anticuerpos anticitoquina (tales como, a manera de ejemplo solamente, anticuerpos antiIFN, anticuerpos antiTNF- $\alpha$ , anticuerpos antiIL-1 $\beta$ , anticuerpos antiIL-6, anticuerpos antiIL-8 (tales como, a manera de ejemplo solamente, ABX-IL-8 (Abgenix)), y anticuerpos antiIL-12).

Las citoquinas o los moduladores de la función de citoquina utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, interleucina-2 (IL-2), interleucina-3 (IL-3), interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), interleucina-6 (IL-6), interleucina-7 (IL-7), interleucina-9 (IL-9), interleucina-10 (IL-10), interleucina-12 (IL-12), interleucina 15 (IL-15), interleucina 18 (IL-18), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), eritropoietina (Epo), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor estimulante de macrófagos-granulocitos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), prolactina, alfa-, beta-, y gamma-interferón, interferón  $\beta$ -1a, interferón  $\beta$ -1b, interferón  $\alpha$ -1, interferón  $\alpha$ -2a (roferón), interferón  $\alpha$ -2b, interferones pegilados (a manera de ejemplo solamente, peginterferón  $\alpha$ -2a y peginterferón  $\alpha$ -2b), intrón, Peg-Intrón, Pegasys, interferón en consenso (Infergen), albúmina-interferón- $\alpha$ , y albuferón.

Los antidepresivos utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, binedalina, caroxazona, citalopram, dimetazan, fencamina, indalpina, clorhidrato de indeloxazina, nefopam, nomifensina, oxi-triptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiazesim, trazodona, benmoxina, yoduro de equinopsidina, etriptamina, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, mebanazina, metfendrazina, nialamida, pargilina, octamoxina, fenelzina, feniprazina, fenoxi-propazina, pivhidrazina, safrazina, selegilina, l-deprenilo, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtazepina, adinazolam, amitriptilina, óxido de amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacizina, imipramina, N-óxido de imipramina, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opiipramol, pizotilina, propizepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benactizina, bupropión, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fempentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnaciprano, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirusuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptófano, venlafaxina, viloxazina, y zimeldina.

En algunos casos, los antidepresivos utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, los inhibidores de MAO, incluyendo, pero no limitándose a, benmoxina, yoduro de equinopsidina, etriptamina, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, mebanazina, metfendrazina, moclobamida, nialamida, pargilina, fenelzina, feniprazina, fenoxi-propazina, pivhidrazina, safrazina, selegilina, l-deprenilo, toloxatona, y tranilcipromina.

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

Los agentes alquilantes utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno, etileniminas, metil-melaminas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, carmustina, lomustina, triazenos, melfalano, mecloretamina, cisplatina, oxaliplatina, carboplatina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano, clorambucil, hexametil-melamina, tiotepa, busulfano, carmustina, estrepto-zocina, dacarbazina, y temozolomida.

Los antimetabolitos utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, citarabil, gemcitabina, y antifolatos, tales como, a manera de ejemplo solamente, fluoropirimidinas (a manera de ejemplo solamente, 5-fluoro-uracilo y tegafur), raltitrexed, metotrexato, citosina-arabinosida, e hidroxiaurea.

Los antibióticos antitumorales en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I)

proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, antraciclina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, y mitramicina.

5 Los agentes antimetabólicos utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, alcaloides vinca (a manera de ejemplo solamente, vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina), taxoides (a manera de ejemplo solamente, taxol, paclitaxel y taxotere), e inhibidores de polioquina.

10 Los inhibidores de topoisomerasa utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, epipodofilotoxinas, a manera de ejemplo solamente, etoposida y teniposida, amsacrina, topotecano, irinotecano y camptotecina.

15 Los agentes citostáticos utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, antiestrógenos (tales como, a manera de ejemplo solamente, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (tales como, a manera de ejemplo solamente, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (tales como, a manera de ejemplo solamente, goserelina, leuprorelina, leuprolida y buserelina), progestágenos (tales como, a manera de ejemplo solamente, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (tales como, a manera de ejemplo solamente, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano), e inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa (tales como, a manera de ejemplo solamente, finasterida).

20 Los agentes contra la invasión utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la familia de cinasa c-Src (tales como, a manera de ejemplo solamente, 4-(6-cloro-2,3-metilen-dioxi-anilino)-7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-5-tetrahidro-piran-4-iloxi-quinazolina (AZD0530), y N-(2-cloro-6-metil-fenil)-2-[6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-2-metil-pirimidin-4-il-amino]-tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825)), e inhibidores de metaloproteínasa (tales como, a manera de ejemplo solamente, marimastato, los inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno de urocinasa, y los anticuerpos para Heparanasa).

30 Los agentes antiangiogénicos utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, aquéllos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, tales como, a manera de ejemplo solamente, el anticuerpo antifactor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab (AVASTIN<sup>MR</sup>), y los inhibidores de cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento endotelial vascular, tales como 4-(4-bromo-2-fluoro-anilino)-6-metoxi-7-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-quinazolina (ZD6474), 4-(4-fluoro-2-metil-indol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-quinazolina (AZD2171), vatalanib (PTK787), y SUI 1248 (sunitinib), linomida, y los inhibidores de la función de integrina  $\alpha$ v $\beta$ 3, y angiostatina.

40 Los inhibidores de la función del factor de crecimiento utilizados en combinación con cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos de factor de crecimiento y anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (tales como, a manera de ejemplo solamente, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab (HERCEPTIN<sup>MR</sup>), el anticuerpo antiEGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab (Erbix, C225), inhibidores de cinasa de tirosina, tales como, a manera de ejemplo solamente, los inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, los inhibidores de cinasa de tirosina de la familia del EGFR, tales como, a manera de ejemplo solamente, N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-7-metoxi-6-(3-morfolino-propoxi)-quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1875), N-(3-etil-fenil)-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774), y 6-acril-amido-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-7-(3-morfolino-propoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de cinasa de tirosina erbB2, tales como, a manera de ejemplo solamente, lapatinib, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, tales como imatinib, GLEEVEC<sup>MR</sup>, inhibidores de las cinasas de serina/treonina (tales como, a manera de ejemplo solamente, inhibidores de la señalización de Ras/Raf, tales como inhibidores de farnesil-transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)), inhibidores de la señalización celular a través de las cinasas MEK y/o AKT, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de c-kit, inhibidores de cinasa abl, inhibidores de cinasa del receptor de IGF (factor de crecimiento tipo insulina); inhibidores de cinasa aurora (por ejemplo AZD152, PH 739358, VX-680, MLv8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459), e inhibidores de cinasa dependiente de ciclina, tales como los inhibidores de CDK2 y/o CDK4.

En otros casos, cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, se utiliza en combinación con agentes de daño vascular, tales como, a manera de ejemplo solamente, Combretastatina A4.

5 En otros casos, cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, se utiliza en combinación con terapias antisentido, tales como, a manera de ejemplo solamente, ISIS 2503, un antiras antisentido.

10 En otros casos, cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, se utiliza en combinación con planteamientos de terapia genética, incluyendo, por ejemplo planteamientos para reemplazar genes aberrantes, tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, planteamientos GDEPT (terapia de profármacos enzimáticos dirigidos a los genes), tales como aquéllos que utilizan desaminasa de citosina, cinasa de timidina, o una enzima de nitro-reductasa bacteriana, y planteamientos para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o a la radioterapia, tales como terapia genética para resistencia a múltiples fármacos.

15 En otros casos, cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, se utiliza en combinación con planteamientos de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, planteamientos ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como transfección con citoquinas, tales como interleucina-2, interleucina-4, o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, planteamientos para disminuir la anergia de células-T, planteamientos que utilizan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquina, planteamientos que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquina, y planteamientos que utilizan anticuerpos antiidiotípicos.

20 En otros casos, cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, se utiliza en combinación con otros métodos de tratamiento, incluyendo, pero no limitándose a, cirugía y radioterapia (radiación- $\gamma$ , radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia, e isótopos radioactivos sistémicos).

25 En algunos casos, los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente, o las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, se administran o se formulan en combinación con un potenciador de absorción, incluyendo, pero no limitándose a, glicocolato de sodio, caprato de sodio, N-lauril- $\beta$ -D-malto-piranosida, EDTA, y micelios mixtos. En ciertas realizaciones, estos potenciadores de absorción se dirigen hacia el sistema linfático.

30 En algunos casos, los agentes terapéuticos adicionales utilizados en las terapias de combinación descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a, los agentes tales como inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), (tales como anticuerpos monoclonales antiTNF (a manera de ejemplo solamente, Remicade, CDP-870 y adalimumab), y moléculas de inmunoglobulina del receptor del TNF (a manera de ejemplo solamente, Enbrel)); inhibidores de ciclo-oxigenasa no selectivos COX-1/COX-2 (a manera de ejemplo solamente, piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos, tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, quetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos, tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, azapropazona, pirazonas, tales como fenil-butazona, salicilatos, tales como aspirina), inhibidores de Cox-2 (a manera de ejemplo solamente, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); glucocorticosteroides; metotrexato, lefunomida; hidroxi-cloroquina, d-penicilamina, auranofina, u otras preparaciones de oro parenterales u orales.

35 En algunos casos, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un solvato del mismo, con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO), o antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP), tal como zileuton; ABT-761; fenleutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una tiofen-2-alkil-sulfonamida N-(5-sustituida); 2,6-diterbutil-fenol-hidrazonas; metoxi-tetrahidro-piranos, tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de 2-ciano-naftaleno sustituido por piridinilo, tal como L-739,010; un compuesto de 2-ciano-quinolina, tal como L-746,530; o un compuesto de indol o quinolina, tal como MK-591, MK-886, y BAYx1005.

40 En algunos casos, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un solvato del mismo, con un antagonista del receptor para leucotrienos (LT B4, LTC4, LTD4, y LTE4) seleccionado a partir del grupo que consiste en los fenotiazin-3-ilos, tales como L-651,392; compuestos de amidino, tales como CGS-25019c; benzoxalaminas, tales como ontazolast; bencen-carboximidamidas, tales como BIIL 284/260; y los compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, SINGULAIR<sup>MR</sup>, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, irlukast (CGP 45715A), y BAYx7195.

5 En algunos casos, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un solvato del mismo, con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), tal como una metil-xantantina, incluyendo teofilina y aminofilina; un inhibidor de isoenzima PDE selectivo, incluyendo un inhibidor de PDE4, incluyendo, pero no limitándose a, cilomilast o roflumilast, un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de PDE5.

10 En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un solvato del mismo, con un antagonista de los receptores de histamina tipo 1, tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina.

15 En algunos casos, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un solvato del mismo, con un antagonista de los receptores gastroprotectores de histamina tipo 2. En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un solvato del mismo, descritos en la presente, con un antagonista del receptor de histamina tipo 4.

20 En algunos casos, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un solvato del mismo, con un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenoceptor alfa-1/alfa-2, tal como propil-hexedrina, fenilefrina, fenil-propanolamina, efedrina, pseudo-efedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina, o clorhidrato de etil-norepinefrina.

25 En algunos casos, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un solvato del mismo, con un agente anticolinérgico, incluyendo los antagonistas de los receptores muscarínicos (M1, M2, y M3), tales como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina, o telenzepina.

30 En algunos casos, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un solvato del mismo, con un agonista del adrenoceptor-beta (incluyendo al receptor-beta, subtipos 1 a 4), tal como isoprenalina, salbutamol, albuterol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pirbuterol.

35 En algunos casos, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un solvato del mismo, con una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil-sodio.

En algunos casos, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un solvato del mismo, con un mimético del factor de crecimiento tipo insulina tipo I (IGF-I).

40 En algunos casos, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un solvato del mismo, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetoniuro de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida, o furoato de mometasona.

45 En algunos casos, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un solvato del mismo, con un inhibidor de metaloproteasas de matriz (MMPs), es decir, las estromelisinias, las colagenasas, y las gelatinasas, así como agreganasa; en especial colagenasa-1 (MMP-I), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11), y MMP-9 y MMP-12.

50 En algunos casos, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un solvato del mismo, con moduladores de la función del receptor de quimiocina, tales como antagonistas de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C), y CX3CR1 para la familia C-X3-C.

En algunos casos, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un solvato del mismo, con una inmunoglobulina (Ig), gamma-globulina, preparación de Ig o de un antagonista o anticuerpo que module la función de Ig, tal como antiIgE (omalizumab).

## 5 Compuestos de la Fórmula (I) como Potenciadores Inmunitarios

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, son composiciones inmunogénicas. Tales composiciones inmunogénicas son útiles como vacunas. Tales vacunas son profilácticas (es decir, para prevenir la infección), mientras que en otros casos, estas vacunas son terapéuticas (es decir, para tratar la infección).

En otros casos, los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, son potenciadores inmunitarios e imparten un efecto inmunoestimulante después de su administración cuando se comparan con las formulaciones inmunogénicas que no contienen compuesto(s) de la fórmula (I). En algunos casos, los compuestos de la fórmula (I) imparten un efecto inmunoestimulante después de su administración cuando se incluyen en una composición inmunogénica que tenga uno o más agentes inmuno-reguladores, mientras que en otros casos, los compuestos de la fórmula (I) imparten un efecto inmunoestimulante después de su administración cuando se incluyen en una composición inmunogénica sin la presencia de otros agentes inmuno-reguladores.

El efecto inmunoestimulante referido en la presente con frecuencia es una mejora del efecto de la composición inmunogénica. En ciertos casos, la mejora de la eficacia de la composición inmunogénica es por cuando menos el 10 % en relación con el efecto de la composición inmunogénica en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertos casos, la mejora de la eficacia de la composición inmunogénica es por cuando menos el 20 % en relación con el efecto de la composición inmunogénica en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertos casos, la mejora de la eficacia de la composición inmunogénica es por cuando menos el 30 % en relación con el efecto de la composición inmunogénica en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertos casos, la mejora de la eficacia de la composición inmunogénica es por cuando menos el 40 % en relación con el efecto de la composición inmunogénica en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertos casos, la mejora de la eficacia de la composición inmunogénica es por cuando menos el 50 % en relación con el efecto de la composición inmunogénica en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertos casos, la mejora de la eficacia de la composición inmunogénica es por cuando menos el 60 % en relación con el efecto de la composición inmunogénica en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertos casos, la mejora de la eficacia de la composición inmunogénica es por cuando menos el 70 % en relación con el efecto de la composición inmunogénica en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertos casos, la mejora de la eficacia de la composición inmunogénica es por cuando menos el 80 % en relación con el efecto de la composición inmunogénica en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertos casos, la mejora de la eficacia de la composición inmunogénica es por cuando menos el 90 % en relación con el efecto de la composición inmunogénica en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertos casos, la mejora de la eficacia de la composición inmunogénica es por cuando menos el 100 % en relación con el efecto de la composición inmunogénica en ausencia del potenciador inmunitario.

En ciertos casos, la mejora del efecto de la composición inmunogénica se mide por la mayor efectividad de la composición inmunogénica para lograr sus efectos protectores. En ciertos casos, esta mayor efectividad se mide como una menor probabilidad de que un sujeto que reciba la composición inmunogénica experimente una condición para la cual se considere protectora la composición inmunogénica, o una disminución en la duración o en la gravedad de los efectos de esta condición. En otros casos, esta mayor efectividad se mide como un aumento en una titulación de un anticuerpo provocado por la composición inmunogénica en un sujeto tratado.

Junto con uno o más compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente, o con una sal farmacéuticamente aceptable o con un solvato de los mismos, estas composiciones inmunogénicas incluyen una cantidad efectiva de uno o más antígenos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estos vehículos incluyen, pero no se limitan a, proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos, sacarosa, trehalosa, lactosa, agregados de lípidos (tales como gotitas de aceite o liposomas), y partículas de virus inactivos. Las composiciones inmunogénicas típicamente también contienen diluyentes, tales como agua, solución salina, y glicerol, y opcionalmente contienen otros excipientes, tales como agentes humectantes o emulsionantes, y sustancias reguladoras del pH.

Las composiciones inmunogénicas opcionalmente incluyen uno o más agentes inmuno-reguladores. En ciertos casos, uno o más de los agentes inmuno-reguladores incluyen uno o más adyuvantes. Estos adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, un adyuvante de TH1 y/o un adyuvante de TH2, como se discute adicionalmente más adelante. Los adyuvantes utilizados en las composiciones inmunogénicas proporcionadas

en la presente incluyen, pero no se limitan a:

- A. Composiciones que contienen minerales;
  - B. Emulsiones de aceite;
  - C. Formulaciones de saponina;
  - 5 D. Virosomas y partículas tipo virus;
  - E. Derivados bacterianos o microbianos;
  - F. Inmunomoduladores humanos;
  - G. Bioadhesivos y mucoadhesivos;
  - H. Micropartículas;
  - 10 I. Liposomas;
  - J. Formulaciones de éter de polioxietileno y de éster de polioxietileno;
  - K. Polifosfazeno (PCPP);
  - L. Péptidos de muramilo, y
  - M. Compuestos de imidazoquinolona.
- 15 Las composiciones que contienen minerales adecuadas para utilizarse como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, sales minerales, tales como sales de aluminio y sales de calcio. A manera de ejemplo solamente, estas sales minerales incluyen hidróxidos (por ejemplo, oxi-hidróxidos, incluyendo hidróxidos de aluminio y oxi-hidróxidos de aluminio), fosfatos (por ejemplo, hidroxifosfatos y ortofosfatos, incluyendo fosfatos de aluminio, hidroxifosfatos de aluminio, ortofosfatos de aluminio, y fosfato de calcio), sulfatos (por ejemplo, sulfato de aluminio), o mezclas de diferentes compuestos minerales. Estas sales minerales están en cualquier forma adecuada, tal como, a manera de ejemplo solamente, formas de gel, cristalina, y amorfa. En ciertos casos, estas composiciones que contienen minerales se formulan como una partícula de la sal de metal. En ciertos casos, los componentes de las composiciones inmunogénicas descritas en la presente son adsorbidos en estas sales minerales. En ciertos casos, se utiliza un adyuvante de hidróxido de aluminio y/o fosfato de aluminio en las composiciones inmunogénicas descritas en la presente. En otros casos, los antígenos utilizados en una composición inmunogénica descrita en la presente, son adsorbidos en estos adyuvantes de hidróxido de aluminio y/o fosfato de aluminio. En ciertos casos, se utiliza un adyuvante de fosfato de calcio en las composiciones inmunogénicas descritas en la presente. En otros casos, los antígenos utilizados en una composición inmunogénica descrita en la presente son adsorbidos en estos adyuvantes de fosfato de calcio.
- 20
- 25
- 30 Se pueden utilizar fosfatos de aluminio como un adyuvante en las composiciones inmunogénicas descritas en la presente. Se pueden utilizar fosfatos de aluminio como un adyuvante en las composiciones inmunogénicas descritas en la presente, en donde estas composiciones incluyen un antígeno de sacárido de H.influenzae. En algunos casos, el adyuvante es hidroxifosfato de aluminio amorfo con una proporción molar de  $PO_4/Al$  de entre 0.84 y 0.92, incluido a 0.6 miligramos de  $Al^{3+}$ / mililitro. En algunos casos, se utiliza adsorción con una dosis baja de fosfato de aluminio, a manera de ejemplo solamente, de entre 50 y 100 microgramos de  $Al^{3+}$  por conjugado por dosis. Cuando hay más de un conjugado en una composición, no se necesitan adsorber todos los conjugados.
- 35
- Las emulsiones de aceite adecuadas para utilizarse como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, emulsiones de escualeno-agua (tales como MF59 (Escualeno al 5 %, Tween 80 al 0.5 %, y Span 85 al 0.5 %, formulados en partículas en submicras utilizando un microfluidizador), Adyuvante Completo de Freund (CFA), y Adyuvante Incompleto de Freund (IFA).
- 40
- Las saponinas son un grupo heterólogo de glicósidos de esteroles y glicósidos triterpenoides que se encuentran en la corteza, hojas, tallos, raíces, e inclusive en las flores de un gran número de especies de plantas. Las formulaciones de saponina adecuadas para utilizarse como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, las saponinas a partir de la corteza del árbol *Quillaja saponaria* Molina, a partir de *Smilax ornata* (sarsapilla), *Gypsophilla paniculata* (velo de novia), y *Saponaria officinalis* (raíz de jabón). Las formulaciones de saponina
- 45

- 5 adecuadas para utilizarse como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, formulaciones purificadas, incluyendo, pero no limitándose a, QS7, QS17, QS18, QS21, QH-A, QH-B y QH-C. QS21 se comercia como STIMULOM<sup>MR</sup>. Las formulaciones de saponina incluyen esteroides, colesterol y formulaciones de lípidos, tales como partículas únicas formadas por las combinaciones de saponinas y colesterol, denominadas como complejos inmunoestimulantes (ISCOMs). Los ISCOMs también pueden incluir un fosfolípido, tal como fosfatidil-etanolamina o fosfatidil-colina. Se puede utilizar cualquier saponina conocida en los ISCOMs. Por ejemplo, el ISCOM incluye uno o más de QuilA, QHA y QHC. En algunos casos, los ISCOMs están opcionalmente desprovistos de un detergente adicional.
- 10 Los virosomas y las partículas tipo virus (VLPs) adecuados para utilizarse como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, una o más proteínas a partir de un virus opcionalmente combinado o formulado con un fosfolípido. Estos virosomas y VLPs son en términos generales no patogénicos, no replicantes, y generalmente no contienen tampoco el genoma viral nativo. En algunos casos, las proteínas virales se producen de una manera recombinante, mientras que, en otros casos, las proteínas virales se aíslan a partir del virus entero.
- 15 Las proteínas virales adecuadas para utilizarse en los virosomas o VLPs incluyen, pero no se limitan a, las proteínas derivadas a partir del virus de influenza (tales como HA o NA), del virus de hepatitis B (tales como las proteínas de núcleo o de capsida), del virus de Hepatitis E, del virus de sarampión, del virus Sindbis, del Rotavirus, del virus de Enfermedad de Pies y Boca, del Retrovirus, del virus Norwalk, del virus de papiloma humano, del VIH, de los fagos de ARN, del fago-Q $\beta$  (tales como las proteínas de recubrimiento), del fago-GA, del fago-fr, del fago AP205, y Ty (tal como la proteína p1 del retrotransposón Ty).
- 20 Los derivados bacterianos o microbianos adecuados para utilizarse como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, los derivados bacterianos o microbianos tales como los derivados no tóxicos de lipopolisacárido enterobacteriano (LPS), derivados de Lípido A, oligonucleótidos inmunoestimulantes y toxinas riboxilantes de ADP, y los derivados destoxificados de los mismos. Estos derivados no tóxicos de LPS incluyen, pero no se limitan a, monofosforilo-lípido A (MPL), y MPL 3-O-desacilado (3dMPL). 3dMPL es una mezcla de 3 monofosforilo-lípidos A des-O-acilados con 4, 5 o 6 cadenas aciladas. Otros derivados de LPS no tóxicos incluyen los miméticos de monofosforilo-lípido A, tales como los derivados de fosfato de amino-alquil-glucosaminida (por ejemplo, RC-529). Los derivados de Lípido A incluyen, pero no se limitan a, los derivados de lípido A a partir de Escherichia coli (por ejemplo, OM-174).
- 25 Los oligonucleótidos inmunoestimulantes utilizados como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, secuencias de nucleótidos que contienen un motivo CpG (una secuencia de dinucleótidos que contiene una citosina no metilada enlazada por un enlace de fosfato a una guanosina). Estas secuencias de CpG pueden ser de doble cadena o de una sola cadena. En algunos casos, estas secuencias de nucleótidos son ARNs de doble cadena u oligonucleótidos que contienen secuencias palindrómicas o poli-(dG). En algunos casos, los CpGs incluyen modificaciones/análogos de nucleótidos, tales como modificaciones de fosforotioato.
- 30 En algunos casos, la secuencia de CpG se dirige hacia TLR9, y en ciertas modalidades, el motivo es GTCGTT o TTCGTT. En algunos casos, la secuencia de CpG es específica para inducir una respuesta inmunitaria de Th1, tal como, a manera de ejemplo solamente, un ODN de CpG-A, o en otros casos, la secuencia de CpG es más específica para inducir una respuesta de células-B, tal como, a manera de ejemplo solamente, un ODN de CpG-B. En algunos casos la CpG es un ODN de CpG-A.
- 35 En algunos casos, el oligonucleótido de CpG se construye de tal manera que el extremo 5' es accesible para el reconocimiento del receptor. En otros casos, dos secuencias de oligonucleótidos de CpG se unen opcionalmente en sus extremos 3' para formar "inmunómeros".
- 40 Un adyuvante particularmente útil basado alrededor de los oligonucleótidos inmunoestimulantes se conoce como IC-31<sup>MR</sup>. En algunos casos, un adyuvante utilizado con las composiciones inmunogénicas descritas en la presente, incluye una mezcla de: (i) un oligonucleótido (tal como, a manera de ejemplo solamente, de entre 15 y 40 nucleótidos), incluyendo cuando menos un (y de preferencia múltiples) motivos Cpl (tal como, a manera de ejemplo solamente, una citosina enlazada a una inosina para formar un dinucleótido), y (ii) un polímero policatiónico, tal como, a manera de ejemplo solamente, un oligopéptido (tal como, a manera de ejemplo solamente, de entre 5 y 20 aminoácidos), incluyendo cuando menos un (y de preferencia múltiples) secuencias de tripéptidos de Lys-Arg-Lys. En algunos casos, el oligonucleótido es un desoxinucleótido que comprende la secuencia 5'-(IC)<sub>13</sub>-3' 26-mer. En algunos casos, el polímero policatiónico es un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos KKKLLLLLKKL 11-mer.
- 45 En algunos casos, las toxinas riboxilantes bacterianas de ADP y los derivados destoxificados de las mismas se utilizan como adyuvantes en las composiciones inmunogénicas descritas en la presente. En algunos casos, estas proteínas se derivan a partir de E. coli (enterotoxina lábil al calor de E. coli "LT"), cólera ("CT"), o tosferina ("PT"). En algunos casos, la toxina o el toxoide está en la forma de una holotoxina, la cual
- 55



comprende ambas subunidades A y B. En algunos casos, la subunidad A contiene una mutación destoxicante; mientras que la subunidad B no está mutada. En otras realizaciones, el adyuvante es un mutante de LT destoxicado, tal como LT-K63, LT-R72, y LT-G192.

5 Los inmunomoduladores humanos adecuados para utilizarse como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, citoquinas, tales como, a manera de ejemplo solamente, interleucinas (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12), interferones (tales como, a manera de ejemplo solamente, interferón- $\gamma$ ), factor estimulante de colonias de macrófagos, y factor de necrosis tumoral.

10 Los bioadhesivos y mucoadhesivos utilizados como adyuvantes en las composiciones inmunogénicas descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a, microesferas de ácido hialurónico esterificado, y derivados reticulados de poli-(ácido acrílico), poli-alcohol vinílico, polivinil-pirrolidona, polisacáridos, y carboximetil-celulosa. En ciertos casos, se utiliza quitosano y los derivados del mismo como adyuvantes en las composiciones de vacuna descritas en la presente.

15 Las micropartículas adecuadas para utilizarse como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, las micropartículas formadas a partir de materiales que son biodegradables y no tóxicos (por ejemplo, un poli-(ácido- $\alpha$ -hidroxílico), un poli-ácido hidroxibutírico, un poliortoéster, un polianhídrido, una poli-caprolactona, etc.), con poli-(láctido-co-glicólido). En algunos casos, estas micropartículas se tratan para tener una superficie negativamente cargada (por ejemplo, con SDS) o una superficie positivamente cargada (por ejemplo, con un detergente catiónico, tal como CTAB). Las micropartículas adecuadas para utilizarse como adyuvantes tienen un diámetro de partículas de aproximadamente 100 nanómetros a aproximadamente 150 micras de diámetro. En algunos casos, el diámetro de las partículas es de aproximadamente 200 nanómetros a aproximadamente 30 micras, y en otros casos, el diámetro de las partículas es de aproximadamente 500 nanómetros a 10 micras.

25 Las formulaciones de éter de polioxietileno y de éster de polioxietileno adecuadas para utilizarse como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, tensoactivos de éster de sorbitán de polioxietileno en combinación con un octoxinol, y tensoactivos de alquil-éteres o -ésteres de polioxietileno en combinación con cuando menos un tensoactivo no iónico adicional, tal como un octoxinol. En ciertas realizaciones, los éteres de polioxietileno se seleccionan a partir de lauril-éter de polioxietileno-9 (laureth 9), estearil-éter de polioxietileno-9, estearil-éter de polioxietileno-8, lauril-éter de polioxietileno-4, lauril-éter de polioxietileno-35, y lauril-éter de polioxietileno-23.

30 Los péptidos de muramilo adecuados para utilizarse como adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, N-acetil-muramil-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-normuramil-L-alanil-D-iso-glutamina (nor-MDP), y N-acetil-muramil-L-alanil-D-isoglutaminil-L-alanina-2-(1'-2'-dipalmitoil-s-n-glicerol-3-hidroxi-fosforiloxi)-etil-amina (MTP-PE).

35 En algunos casos, se incluyen uno o más compuestos de la fórmula (I) utilizados como un potenciador inmunitario en las composiciones que tiene combinaciones de uno o más de los adyuvantes identificados anteriormente. Estas combinaciones incluyen, pero no se limitan a:

- (1) una saponina y una emulsión de aceite en agua;
- (2) una saponina (por ejemplo, QS21) + un derivado de LPS no tóxico (por ejemplo, 3dMPL);
- (3) una saponina (por ejemplo, QS21) + un derivado de LPS no tóxico (por ejemplo, 3dMPL) + un colesterol;
- (4) una saponina (por ejemplo, QS21) + 3dMPL + IL-12 (opcionalmente incluyendo un estero);
- (5) combinaciones de 3dMPL con, por ejemplo, QS21 y/o emulsiones de aceite en agua;
- (6) SAF, que contiene escualeno al 10 %, Tween 80<sup>MR</sup> al 0.4 %, polímero de bloques Pluronic al 5 % L121, y thr-MDP, ya sea microfluidizado en una emulsión en submicras, o bien en vórtex para generar una emulsión de tamaño de partículas más grande.
- (7) Sistema adyuvante RIBI<sup>MR</sup> (RAS), (Ribi Immunochem) que contiene escualeno al 2 %, Tween 80 al 0.2 %, y uno o más componentes de pared celular bacteriana a partir del grupo que consiste en monofosforilolípido A (MPL), dimicolato de trehalosa (TDM), y esqueleto de pared celular (CWS), de preferencia MPL + CWS (Detox.TM.); y
- (8) una o más sales minerales (tales como una sal de aluminio) + un derivado no tóxico de LPS (tal como

3dMPL).

En otros casos, las combinaciones de adyuvantes utilizadas en las combinaciones inmunogénicas proporcionadas en la presente incluyen las combinaciones de los adyuvantes Th1 y Th2, tales como, a manera de ejemplo solamente, CpG y alum o resiquimod y alum.

5 En algunos casos, las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente provocan tanto una respuesta inmunitaria mediada por células, así como una respuesta inmunitaria humoral. En otros casos, la respuesta inmunitaria induce anticuerpos duraderos (por ejemplo, neutralizantes) y una inmunidad mediada por células que responde rápidamente después de su exposición al agente infeccioso.

10 En términos generales se piensa que son necesarios dos tipos de células-T, las células CD4 y CD8, para iniciar y/o mejorar la inmunidad mediada por células y la inmunidad humoral. Las células-T CD8 pueden expresar un co-receptor de CD8, y comúnmente son referidas como linfocitos-T citotóxicos (CTLs). Las células-T CD8 son capaces de reconocer o de interactuar con los antígenos exhibidos sobre las moléculas MHC Clase I.

15 Las células-T CD4 pueden expresar un co-receptor de CD4 y son comúnmente referidas como células-T auxiliares. Las células-T CD4 son capaces de reconocer los péptidos antigénicos enlazados a las moléculas MHC clase II. Después de la interacción con una molécula MHC clase II, las células CD4 pueden secretar factores tales como citoquinas. Estas citoquinas secretadas pueden activar las células-B, las células-T citotóxicas, los macrófagos, y otras células que participen en una respuesta inmunitaria. Las células-T auxiliares o las células CD4+ se pueden dividir adicionalmente en dos subconjuntos funcionalmente distintos: el fenotipo TH1 y los fenotipos TH2 que difieren en su función de citoquina y efectora.

20 Las células TH1 activadas mejoran la inmunidad celular (incluyendo un aumento en la producción de CTL específico del antígeno), y, por consiguiente, son de un valor particular para responder a las infecciones intracelulares. Las células TH1 activadas pueden secretar uno o más de IL-2, IFN- $\gamma$ , y TNF- $\beta$ . Una respuesta inmunitaria de Th1 puede dar como resultado reacciones inflamatorias locales mediante la activación de los macrófagos, las células NK (aniquiladoras naturales), y las células-T citotóxicas CD8 (CTLs). Una respuesta inmunitaria de Th1 también puede actuar para expandir la respuesta inmunitaria mediante el estímulo del crecimiento de las células-B y de las células-T con IL-12. Las células-B estimuladas por TH1 células-B pueden secretar la IgG2a.

25 Las células TH2 activadas mejoran la producción de anticuerpos y, por consiguiente, son valiosas para responder a las infecciones extracelulares. Las células TH2 activadas pueden secretar una o más de IL-4, IL-5, IL-6, y IL-10. Una respuesta inmunitaria de TH2 puede dar como resultado la producción de IgG1, IgE, IgA y células-B de memoria para la protección futura.

Una respuesta inmunitaria mejorada puede incluir una o más de una respuesta inmunitaria de TH1 mejorada y una respuesta inmunitaria de TH2 mejorada.

35 Una respuesta inmunitaria de Th1 puede incluir uno o más de un aumento en CTLs, un aumento en una o más de las citoquinas asociadas con una respuesta inmunitaria de Th1 (tal como IL-2, IFN- $\gamma$ , y TNF- $\beta$ ), un aumento en los macrófagos activados, un aumento en la actividad de NK, o un aumento en la producción de IgG2a. De preferencia, la respuesta inmunitaria de TH1 mejorada incluirá un aumento en la producción de IgG2a.

40 Los adyuvantes TH1 se pueden utilizar para provocar una respuesta inmunitaria de Th1. Un adyuvante de TH1 en términos generales provocará mayores niveles de producción de IgG2a en relación con la inmunización del antígeno sin adyuvante. Los adyuvantes de TH1 adecuados para utilizarse en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente incluyen, pero no se limitan a, formulaciones de saponina, virosomas y partículas tipo virus, derivados no tóxicos de lipopolisacárido enterobacteriano (LPS), y oligonucleótidos inmunoestimulantes. En algunos casos, los oligonucleótidos inmunoestimulantes utilizados como adyuvantes de TH1 en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente contienen un motivo CpG.

45 Una respuesta inmunitaria de TH2 puede incluir uno o más de un aumento en una o más de las citoquinas asociadas con una respuesta inmunitaria de TH2 (tales como IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10), o un aumento en la producción de IgG1, IgE, IgA y de las células-B de memoria. De preferencia, la respuesta inmunitaria de TH2 mejorada incluirá un aumento en la producción de IgG1.

Los adyuvantes de TH2 se pueden utilizar para provocar una respuesta inmunitaria de TH2. Un adyuvante de TH2 en términos generales provocará mayores niveles de producción de IgG1 en relación con la inmunización

5 del antígeno sin adyuvante. Los adyuvantes de TH2 adecuados para utilizarse en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente incluyen, pero no se limitan a, composiciones que contienen minerales, emulsiones de aceite, y toxinas riboxilantes de ADP, y los derivados destoxificados de los mismos. En ciertas realizaciones, las composiciones que contienen minerales utilizadas como adyuvantes de TH2 en las composiciones inmunogénicas de la presente, se proporcionan como sales de aluminio.

10 En algunos casos, las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente incluyen un adyuvante de TH1 y un adyuvante de TH2. En otros casos, estas composiciones provocan una respuesta de TH1 mejorada y una respuesta de TH2 mejorada, tales como un aumento en la producción de tanto IgG1 como IgG2a en relación con la inmunización sin un adyuvante. En todavía otras modalidades, estas composiciones que comprenden una combinación de un adyuvante de TH1 y un adyuvante de TH2 provocan un aumento en la respuesta inmunitaria de TH1 y/o un aumento en la respuesta inmunitaria de TH2 en relación con la inmunización con un solo adyuvante (es decir, en relación con la inmunización con un adyuvante de TH1 solo, o con la inmunización con un adyuvante TH2 solo).

15 En ciertos casos, la respuesta inmunitaria es una o ambas de una respuesta inmunitaria de Th1 y una respuesta inmunitaria de TH2. La respuesta inmunitaria puede proporcionar una o ambas de una respuesta de TH1 mejorada y una respuesta de TH2 mejorada.

20 La respuesta inmunitaria mejorada puede ser una o ambas de una respuesta inmunitaria sistémica y una respuesta inmunitaria de las mucosas. La respuesta inmunitaria proporciona una o ambas de una respuesta inmunitaria sistémica mejorada y una respuesta inmunitaria de las mucosas mejorada. La respuesta inmunitaria de las mucosas es una respuesta inmunitaria de TH2. La respuesta inmunitaria de las mucosas incluye un aumento en la producción de IgA.

En algunos casos, las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente se utilizan como vacunas, en donde estas composiciones incluyen una cantidad inmunológicamente efectiva de uno o más antígenos).

25 Los antígenos para utilizarse en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente pueden ser proporcionados en una cantidad efectiva (por ejemplo, una cantidad efectiva para utilizarse en los métodos terapéuticos, profilácticos, o de diagnóstico). Por ejemplo, las composiciones inmunogénicas de la invención se pueden utilizar para tratar o prevenir infecciones causadas por cualquiera de los patógenos enlistados más adelante.

30 Los antígenos para utilizarse en las composiciones inmunogénicas proporcionados en la presente son típicamente macromoléculas (por ejemplo, polipéptidos, polisacáridos, polinucleótidos) que son extrañas al huésped, e incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los antígenos estipulados más adelante, o los antígenos derivados a partir de uno o más de los patógenos estipulados más adelante.

#### Antígenos Bacterianos

35 Los antígenos bacterianos adecuados para utilizarse en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente incluyen, pero no se limitan a, proteínas, polisacáridos, lipopolisacáridos, polinucleótidos, y vesículas de membrana externa que se aíslan, se purifican, o se derivan a partir de una bacteria. Los antígenos bacterianos incluyen lisados bacterianos y formulaciones de bacterias inactivadas. Los antígenos bacterianos se producen mediante expresión recombinante. Los antígenos bacterianos incluyen epítomos que se exponen sobre la superficie de las bacterias durante cuando menos un etapa de su ciclo de vida. Los antígenos bacterianos de preferencia se conservan a través de múltiples serotipos. Los antígenos bacterianos incluyen antígenos derivados a partir de una o más de las bacterias estipuladas más adelante, así como los ejemplos de antígenos específicos identificados más adelante:

45 *Neisseria meningitidis*: Los antígenos de *Meningitidis* incluyen, pero no se limitan a, proteínas, sacáridos (incluyendo un polisacárido, oligosacárido, lipo-oligosacárido o lipopolisacárido), o vesículas de membrana externa purificadas o derivadas a partir del grupo serológico de *N. meningitidis*, tal como A, C, W135, Y, X y/o B. Por ejemplo, los antígenos de proteína de *meningitidis* se van a seleccionar a partir de adhesiones, autotransportadores, toxinas, proteínas de adquisición de Fe, y proteínas asociadas con membrana (de preferencia proteína de membrana externa integral).

50 *Streptococcus pneumoniae*: Los antígenos de *Streptococcus pneumoniae* incluyen, pero no se limitan a, un sacárido (incluyendo un polisacárido o un oligosacárido) y/o proteína a partir de *Streptococcus pneumoniae*. El sacárido puede ser un polisacárido que tenga el tamaño que se presente durante la purificación del sacárido a partir de la bacteria, o puede ser un oligosacárido logrado mediante la fragmentación de dicho polisacárido. En el producto PREVNAR<sup>MR</sup> 7-valente, por ejemplo, 6 de los sacáridos se presentan como

polisacáridos intactos, mientras que uno (el serotipo 18C) se presenta como un oligosacárido. Por ejemplo, los antígenos de sacárido se seleccionan a partir de uno o más de los siguientes serotipos neumocócicos: 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, y/o 33F. Una composición inmunogénica puede incluir múltiples serotipos, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o más serotipos. Ya se conocen en la materia las combinaciones de conjugados 7-valente, 9-valente, 10-valente, 11-valente y 13-valente, así como una combinación no conjugada 23-valente. Por ejemplo, una combinación 10-valente puede incluir sacárido a partir de los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. Una combinación 11-valente puede incluir además sacárido a partir del serotipo 3. Una combinación 12-valente puede agregar a la mezcla 10-valente: los serotipos 6A y 19A; 6A y 22F; 19A y 22F; 6A y 15B; 19A y 15B; 22F y 15B; Una combinación 13-valente puede agregar a la mezcla 11-valente: los serotipos 19A y 22F; 8 y 12F; 8 y 15B; 8 y 19A; 8 y 22F; 12F y 15B; 12F y 19A; 12F y 22F; 15B y 19A; 15B y 22F, etc. Por ejemplo, los antígenos de proteína se pueden seleccionar a partir de una proteína identificada en las Publicaciones Internacionales Números WO98/18931 y WO98/18930, en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,699,703 y 6,800,744, en las Publicaciones Internacionales Números WO97/43303, WO97/37026, WO 02/079241, WO 02/34773, WO 00/06737, WO 00/06738, WO 00/58475, WO 2003/082183, WO 00/37105, WO 02/22167, WO 02/22168, WO 2003/104272, WO 02/08426, WO 01/12219, WO 99/53940, WO 01/81380, WO 2004/092209, WO 00/76540, WO 2007/116322, LeMieux y colaboradores, *Infect. Imm.* (2006) 74: 2453-2456, Hopiels y colaboradores, *J. Bacteriol.* (2001) 183: 5709-5717, Adamou y colaboradores, *Infect. Immun.* (2001) 69(2): 949-958, Briles y colaboradores, *J. Infect. Dis.* (2000) 182: 1694-1701, Talkington y colaboradores, *Microb. Pathog.* (1996) 21(1): 17-22, Bethe y colaboradores, *FEMS Microbiol. Lett.* (2001) 205(1): 99-104, Brown y colaboradores, *Infect. Immun.* (2001) 69: 6702-6706, Whalen y colaboradores, *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* (2005) 43: 73-80, Jomaa y colaboradores, *Vacuna* (2006) 24(24): 5133-5139. Por ejemplo, las proteínas de *Streptococcus pneumoniae* se pueden seleccionar a partir de la familia de Poli-Histidina Triad (PhtX), la familia de Proteína de Enlace de Colina (CbpX), truncadas de CbpX, familia LytX, truncadas LytX, proteínas quiméricas truncadas CbpX-truncadas LytX, neumolisina (Ply), PspA, PsaA, Spl28, SplOI, Spl30, Spl25, Spl33, subunidades pilosas neumocócicas.

*Streptococcus pyogenes* (Estreptococos del Grupo A): Los antígenos de *Streptococcus* del Grupo A incluyen, pero no se limitan a, una proteína identificada en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/34771 o WO 2005/032582 (incluyendo GAS 40), las fusiones de los fragmentos de proteínas GAS M (incluyendo aquéllas descritos en la Publicación Internacional Número WO 02/094851, y en Dale, *Vaccine* (1999) 17: 193-200, y Dale, *Vaccine* 14(10): 944-948), proteína de enlace de fibronectina (Sfb1), proteína asociada con heme estreptocócico (Shp), y Estreptolisina S (SagA).

*Moraxella catarrhalis*: Los antígenos de *Moraxella* incluyen, pero no se limitan a, los antígenos identificados en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/18595 y WO 99/58562, los antígenos de proteína de membrana externa (HMW-OMP), el antígeno-C, y/o LPS.

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

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

*Staphylococcus aureus*: Los antígenos de *Staph aureus* incluyen, pero no se limitan a, un polisacárido y/o proteína a partir de *S. aureus*. Los polisacáridos de *S. aureus* incluyen, pero no se limitan a, los polisacáridos capsulares tipo 5 y tipo 8 (CP5 y CP8) opcionalmente conjugados con la exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa* recombinante no tóxica, tal como StaphVAX<sup>MR</sup>, los polisacáridos tipo 336 (336PS), las adhesiones intercelulares de polisacáridos (PIA, también conocidas como PNAG). Las proteínas de *S. aureus* incluyen, pero no se limitan a, derivados de antígenos a partir de proteínas superficiales, invasinas (leucocidina, cinasas, hialuronidasa), factores de superficie que inhiben el engolfamiento fagocítico (cápsula, Proteína A), carotenoides, producción de catalasa, Proteína A, coagulasa, factor de coagulación, y/o toxinas que dañan la membrana (opcionalmente destoxificadas) que lisan las membranas celulares eucarióticas (hemolisinas, leucotoxina, leucocidina). Por ejemplo, los antígenos de *S. aureus* se pueden seleccionar a partir de una proteína identificada en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/094868, WO 2008/019162, WO 02/059148, WO 02/102829, WO 03/011899, WO 2005/079315, WO 02/077183, WO 99/27109, WO 01/70955, WO 00/12689, WO 00/12131, WO 2006/032475, WO 2006/032472, WO 2006/032500, WO 2007/113222, WO 2007/113223, y WO 2007/113224. En otras realizaciones, los antígenos de *S. aureus* se pueden seleccionar a partir de IsdA, IsdB, IsdC, SdrC, SdrD, SdrE, ClfA, ClfB, SasF, SasD, SasH (AdsA), Spa, EsaC, EsxA, EsxB, Emp, HlaH35L, CP5, CP8, PNAG, 336PS.

*Staphylococcus epidermidis*: Los antígenos de *S. epidermidis* incluyen, pero no se limitan a, antígeno asociado con lama (SAA).

- Clostridium tetani (Tétanos): Los antígenos de tétanos incluyen, pero no se limitan a, toxoide de tétanos (TT). Tales antígenos se pueden utilizar como una proteína portadora en conjunto/conjugada con las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente.
- 5 Clostridium perfringens: Los antígenos incluyen, pero no se limitan a, toxina Épsilon a partir de Clostridium perfringens.
- Clostridium botulinums (Botulismo): Los antígenos de botulismo incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de C. botulinum.
- 10 Corynebacterium diphtheriae (Difteria): Los antígenos de difteria incluyen, pero no se limitan a, toxina de difteria, de preferencia destoxificada, tal como CRM<sub>197</sub>. Adicionalmente, se contemplan los antígenos capaces de modular, inhibir, o de asociarse con la ribosilación de ADP para su combinación/co-administración/conjugación con las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente. Los toxoides de difteria se utilizan como proteínas portadoras.
- Haemophilus influenzae B (Hib): Los antígenos de Hib incluyen, pero no se limitan a, un antígeno de sacárido Hib.
- 15 Pseudomonas aeruginosa: Los antígenos de Pseudomonas incluyen, pero no se limitan a, endotoxina A, proteína Wzz, LPS de P. aeruginosa, LPS aislado a partir de PAO1 (O5 serotipo), y/o proteínas de membrana externa, incluyendo las Proteínas de membrana externa F (OprF).
- Legionella pneumophila. Los antígenos bacterianos derivados a partir de Legionella pneumophila.
- Coxiella burnetii. Los antígenos bacterianos derivados a partir de Coxiella burnetii.
- 20 Brucella. Los antígenos bacterianos derivados a partir de Brucella, incluyendo, pero no limitándose a, B. abortus, B. canis, B. melitensis, B. neotomae, B. ovis, B. suis y B. pinnipediae.
- Francisella. Los antígenos bacterianos derivados a partir de Francisella, incluyendo, pero no limitándose a, F. novicida, F. philomiragia y F. tularensis.
- 25 Streptococcus agalactiae (Estreptococo del Grupo B): Los antígenos de estreptococos del Grupo B incluyen, pero no se limitan a, una proteína o antígeno de sacárido identificado en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/34771, WO 03/093306, WO 04/041157, o WO 2005/002619 (incluyendo las proteínas GBS 80, GBS 104, GBS 276 y GBS 322, e incluyendo los antígenos de sacárido derivados a partir de los serotipos Ia, Ib, Ia/c, II, III, IV, V, VI, VII y VIII).
- 30 Neisseria gonorrhoeae: Los antígenos de gonorrea incluyen, pero no se limitan a, proteína Por (o porina), tal como PorB (véase Zhu y colaboradores, Vaccine (2004) 22: 660 - 669), una proteína de enlace de transferrina, tal como TbpA y TbpB (Véase Price y colaboradores, Infection and Immunity (2004) 71(1): 277 - 283), una proteína de opacidad (tal como Opa), una proteína modificable por reducción (Rmp), y preparaciones de vesícula de membrana externa (OMV) (véase Plante y colaboradores, J Infectious Disease (2000) 182: 848 - 855), también véanse, por ejemplo, las Publicaciones Internacionales Números 35 WO99/24578, WO99/36544, WO99/57280, y WO02/079243)..
- 40 Chlamydia trachomatis: Los antígenos de Chlamydia trachomatis incluyen, pero no se limitan a, los antígenos derivados a partir de los serotipos A, B, Ba y C (agentes de tracoma, una causa de ceguera), los serotipos L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> y L<sub>3</sub> (asociados con Lymphogranuloma venereum), y los serotipos D-K. En ciertas realizaciones, los antígenos de Chlamydia trachomas incluyen, pero no se limitan a, un antígeno identificado en las Publicaciones Internacionales Números WO 00/37494, WO 03/049762, WO 03/068811, o WO 05/002619, incluyendo PepA (CT045), LcrE (CT089), ArtJ (CT381), DnaK (CT396), CT398, tipo-OmpH (CT242), L7/L12 (CT316), OmcA (CT444), AtosS (CT467), CT547, Eno (CT587), HrtA (CT823), y MurG (CT761).
- Treponema pallidum (Sífilis): Los antígenos de sífilis incluyen, pero no se limitan a, el antígeno TmpA.
- 45 Haemophilus ducreyi (causante de chancroides): Los antígenos Ducreyi incluyen, pero no se limitan a, proteína de membrana externa (DsrA).
- Enterococcus faecalis o Enterococcus faecium: Los antígenos incluyen, pero no se limitan a, una repetición de trisacárido u otros antígenos derivados de Enterococcus.

- Helicobacter pylori: Los antígenos de H pylori incluyen, pero no se limitan a, Cag, Vac, Nap, HopX, HopY y/o antígeno de ureasa.
- Staphylococcus saprophyticus: Los antígenos incluyen, pero no se limitan a, la hemaglutinina de 160 kDa del antígeno de S. saprophyticus.
- 5 Yersinia enterocolitica: Los antígenos incluyen, pero no se limitan a, LPS.
- E. coli: Los antígenos de E. coli se pueden derivar a partir de E. coli enterotoxigénica (ETEC), E. coli enteroagregativa (EAggEC), E. coli de adhesión difusa (DAEC), E. coli enteropatógena (EPEC), E. coli patógena extraintestinal (ExPEC) y/o E. coli enterohemorrágica (EHEC). Los antígenos ExPEC incluyen, pero no se limitan a, factor de colonización auxiliar (orf3526), orf353, proteína dominio bacteriano tipo Ig (grupo 1) (orf405), orf1364, transportador de eflujo de lipoproteína-factor de membrana externa de la familia NodT (orf1767), gspK (orf3515), gspJ (orf3516), receptor de sideróforo dependiente de tonB (orf3597), proteína fimbrial (orf3613), upec-948, upec-1232, Un precursor de cadena de la proteína fimbrial tipo-1 (upec-1875), homólogo de yap H (upec-2820), y hemolisina A (recp-3768).
- 10
- Bacillus anthracis (ántrax): Los antígenos de B. anthracis incluyen, pero no se limitan a, los componentes-A (factor letal (LF), y el factor de edema (EF)), ambos de los cuales pueden compartir un componente-B común conocido como antígeno protector (PA). Los antígenos de B. anthracis pueden ser opcionalmente destoxificados.
- 15
- Yersinia pestis (plaga): Los antígenos de plaga incluyen, pero no se limitan a, antígeno capsular F1, LPS, antígeno de Yersinia pestis V.
- 20
- Mycobacterium tuberculosis: Los antígenos de tuberculosis incluyen, pero no se limitan a, lipoproteínas, LPS, antígenos BCG, una proteína de fusión del antígeno 85B (Ag85B), ESAT-6 opcionalmente formulado en vesículas de lípido catiónicas, antígenos asociados con deshidrogenasa de isocitrato de Mycobacterium tuberculosis (Mtb), y antígenos MPT51.
- Rickettsia: Los antígenos incluyen, pero no se limitan a, proteínas de membrana externa, incluyendo la proteína de membrana externa A y/o B (OmpB), LPS, y antígeno de proteína superficial (SPA).
- 25
- Listeria monocitogenes: Los antígenos bacterianos incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de Listeria monocitogenes.
- Chlamydia pneumoniae: Los antígenos incluyen, pero no se limitan a, aquéllos identificados en la Publicación Internacional Número WO 02/02606.
- 30
- Vibrio cholerae: Los antígenos incluyen, pero no se limitan a, antígenos de proteinasa, LPS, en particular lipopolisacáridos de Vibrio cholerae II, polisacáridos específicos de O de O1 Inaba, V. cholera O139, antígenos de IEM108 vacuna y toxina de Zonula occludens (Zot).
- Salmonella typhi (fiebre tifoidea): Los antígenos incluyen, pero no se limitan a, polisacáridos capsulares, de preferencia conjugados (Vi, es decir, vax-TyVi).
- 35
- Borrelia burgdorferi (enfermedad de Lyme): Los antígenos incluyen, pero no se limitan a, lipoproteínas (tales como OspA, OspB, Osp C y Osp D), otras proteínas superficiales, tales como proteínas relacionadas con OspE (Erps), proteínas de enlace de decorina (tales como DbpA), y proteínas antigénicamente variables VI, tales como los antígenos asociados con P39 y P13 (una proteína de membrana integral, proteína de variación antigénica VI<sub>SE</sub>).
- 40
- Porphyromonas gingivalis: Los antígenos incluyen, pero no se limitan a, proteína de membrana externa de P. gingivalis (OMP).
- Klebsiella: Los antígenos incluyen, pero no se limitan a, una OMP, incluyendo OMP A, o un polisacárido opcionalmente conjugado con toxoide de tétanos.
- 45
- Otros antígenos bacterianos utilizados en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente incluyen, pero no se limitan a, antígenos capsulares, antígenos de polisacáridos, antígenos de proteína o de polinucleótido, antígenos de cualquiera de los anteriores. Otros antígenos bacterianos utilizados en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente incluyen, pero no se limitan a, una preparación de vesícula de membrana externa (OMV). Adicionalmente, otros antígenos bacterianos utilizados en las

composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente incluyen, pero no se limitan a, las versiones vivas, atenuadas, y/o purificadas de cualquiera de las bacterias anteriormente mencionadas. Los los antígenos bacterianos utilizados en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente, se pueden derivar a partir de las bacterias Gram-negativas; se pueden derivar a partir de las bacterias Gram-positivas. En algunos casos, los antígenos bacterianos utilizados en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente, se derivan a partir de bacterias aeróbicas, mientras que en otros casos, se derivan a partir de bacterias anaeróbicas.

En algunos casos, cualquiera de los sacáridos derivados de bacterias anteriores (polisacáridos, LPS, LOS, u oligosacáridos) se conjuga con otro agente o antígeno, tal como una proteína portadora (por ejemplo CRM<sub>197</sub>). En algunos casos, estas conjugaciones son conjugaciones directas efectuadas mediante la aminación reductiva de las fracciones de carbonilo sobre el sacárido a los grupos amino sobre la proteína. En otros casos, los sacáridos se conjugan a través de un enlazador, tal como con succinamida u otros enlaces proporcionados en Bioconjugate Techniques, 1996 y CRC, Chemistry of Protein Conjugation and Cross-Linking, 1993.

En algunos casos útiles para el tratamiento o la prevención de infección por Neisseria y enfermedades y trastornos relacionados, las proteínas recombinantes a partir de N. meningitidis para utilizarse en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente, se pueden encontrar en las Publicaciones Internacionales Números WO99/24578, WO99/36544, WO99/57280, WO00/22430, WO96/29412, WO01/64920, WO 03/020756, WO2004/048404, y WO2004/032958. Estos antígenos se pueden utilizar solos o en combinaciones. Cuando se combinan múltiples proteínas purificadas, entonces es útil emplear una mezcla de 10 o menos (por ejemplo, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2) antígenos purificados.

Una combinación de antígenos particularmente útil para utilizarse en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente, se da a conocer en Giuliani y colaboradores (2006) Proc Natl Acad Sci EUA 103(29): 10834-9 y en la Publicación Internacional Número WO2004/032958, y de esta manera, una composición inmunogénica puede incluir 1, 2, 3, 4 o 5 de: (1) una proteína 'NadA' (aka GNA1994 y NMB1994); (2) una proteína 'fHBP' (aka '741', LP2086, GNA1870, y NMB1870); (3) una proteína '936' (aka GNA2091 y NMB2091); (4) una proteína '953' (aka GNA1030 y NMB1030); y (5) una proteína '287' (aka GNA2132 y NMB2132). Otras posibles combinaciones de antígenos pueden comprender una proteína de enlace de transferrina (por ejemplo, TbpA y/o TbpB), y un antígeno Hsf. Otros posibles antígenos purificados para utilizarse en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente incluyen las proteínas que comprenden una de las siguientes secuencias de aminoácidos: SEQ ID NO:650 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/24578; SEQ ID NO:878 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/24578; SEQ ID NO:884 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/24578; SEQ ID NO:4 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/36544; SEQ ID NO:598 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:818 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:864 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:866 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:1196 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:1272 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:1274 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:1640 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:1788 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:2288 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:2466 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:2554 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:2576 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:2606 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:2608 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:2616 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:2668 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:2780 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:2932 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:2958 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:2970 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280; SEQ ID NO:2988 a partir de la Publicación Internacional Número WO99/57280 (cada una de las secuencias de aminoácidos anteriores se incorpora a la presente por referencia a partir del documento citado), o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que: (a) tiene una identidad del 50 % o más (por ejemplo, del 60 %, del 70 %, del 80 %, del 90 %, del 95 %, del 99 % o más) con dichas secuencias; y/o (b) comprende un fragmento de cuando menos n aminoácidos consecutivos a partir de dichas secuencias, en donde n es 7 o más (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o más). Los fragmentos preferidos para (b) comprenden un epítipo a partir de la secuencia relevante. Se pueden incluir más de uno (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6) de estos polipéptidos en las composiciones inmunogénicas.

El antígeno fHBP cae en tres variantes distintas (Publicación Internacional Número WO2004/048404). Una vacuna del grupo serológico de N. meningitidis basada en las composiciones inmunogénicas dadas a conocer en la presente utilizando uno de los compuestos dados a conocer en la presente, puede incluir una sola

variante de fHBP, pero útilmente incluirá una fHBP a partir de cada una de dos o de las tres variantes. Por consiguiente, la composición inmunogénica puede incluir una combinación de dos o tres fHBPs purificadas diferentes, seleccionadas a partir de: (a) una primera proteína, la cual comprende una secuencia de aminoácidos que tiene cuando menos el a % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1, y/o la cual  
 5 comprende una secuencia de aminoácidos que consiste en un fragmento de cuando menos x aminoácidos contiguos a partir de la SEQ ID NO: 1; (b) una segunda proteína, la cual comprende una secuencia de aminoácidos que tiene cuando menos el b % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 2, y/o la cual  
 10 comprende una secuencia de aminoácidos que consiste en un fragmento de cuando menos y aminoácidos contiguos a partir de la SEQ ID NO: 2; y/o (c) una tercera proteína, la cual comprende una secuencia de aminoácidos que tiene cuando menos el c % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 3, y/o la cual  
 comprende una secuencia de aminoácidos que consiste en un fragmento de cuando menos z aminoácidos contiguos a partir de la SEQ ID NO: 3.

**SEQ ID NO: 1**

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTG  
 KLNKDKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFAQTEQIQDSEHSGKMKVAKRQ  
 FRIGDIAGEHTSFDKLPPEGGRATYRGTAFGSDDAGGKLTYTIDFAAKQGNGKIEHLKSPELN  
 VDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEGKSYSLGIFGGKAQEVAGSAEVKTVNGIRHIGL  
 AAKQ

**SEQ ID NO: 2**

VAADIGAGLADALTAPLDHKDKSLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSLNTGK  
 LKNKDKVSRFDFIRQIEVDGQLITLESGEFQIYKQDHSAVVALQIEKINNPDKIDSLINQRSFLV  
 SGLGGEHTAFNQLPDGKAEYHGKAFSSDDAGGKLTYTIDFAAKQGHGKIEHLKTPEQNVEL  
 AAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIAGKQ

**SEQ ID NO: 3**

VAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDSSIPQNGTLTSLAQGAEKTFKAGDKDNSLNT  
 GKLKNDKISRFDVQKIEVDGQTITLASGEFQIYKQNHSAVVALQIEKINNPDKTDSLINQRS  
 FLVSGLGGEHTAFNQLPGGKAEYHGKAFSSDDPNRLHYSIDFTKKQGYGRIEHLKTLEQN  
 VELAAAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIAGSATVKIGEKVHEIGIA  
 GKQ.

15 El valor de a es cuando menos 85, por ejemplo, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99.5, o más. El valor de b es cuando menos 85, por ejemplo, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99.5, o más. El valor de c es cuando menos 85, por ejemplo, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99.5, o más. Los valores de a, b y c no están intrínsecamente relacionados unos con otros.

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

En algunos casos, las composiciones inmunogénicas, como se dan a conocer en la presente, incluirán proteínas fHBP que estén lipidadas, por ejemplo, en una cisteína N-terminal. En otros casos no estarán lipidadas

Una composición inmunogénica útil, como se da a conocer en la presente, incluye proteínas purificadas que



comprenden una mezcla de: (i) un primer polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4; (ii) un segundo polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5; y (iii) un tercer polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6. Véase Giuliani y colaboradores (2006) Proc Natl Acad Sci EUA 103(29): 10834-9 y la Publicación Internacional Número WO2004/032958. Una composición inmunogénica útil, como se da a conocer en la presente, incluye proteínas purificadas que comprenden una mezcla de: (i) un primer polipéptido que tiene cuando menos el a % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4; (ii) un segundo polipéptido que tiene cuando menos el b % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5; y (iii) un tercer polipéptido que tiene cuando menos el a % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6.

**SEQ ID NO: 4**

MASPDVKSADTLKPAAPVVSEKETEAKEDAPQAGSQGQGAPSAQGGQDMAAVSEENTG  
 NNGAAATDKPKNEDEGAQNNDMPQNAADTDSLTPNHPTASNMPAGNMENQAPDAGESEQP  
 ANQPDMANTADGMQGDPSAGGENAGNTAAQGTNQAENNQTAGSQNPASSTNPSATNSG  
 GDFGRNTVGNVSVVIDGPSQNTLTHCKGDCSCGNNFLDEEVQLKSEFEKLSADKISNYKKD  
 GKNDGKNDKVFVGLVADSVQMKGINQYIIFYKPKPFSFARFRRSARSRRSLPAEMPLIPVNQA  
 DTLIVDGEAVSLTGHSGNIFAPEGNRYRLTYGAEKLPGGSYALRVQGEPSKGEMLAGTAVY  
 NGEVLHFHTENGRPSRGRFAAKVDFGSKSVDDGIIDSGDGLHMGTKQKFAAIDGNGFKGT  
  
 WTENGGGDVSGKFGPAGEEVAGKYSYRPTDAEKGGFGVFAGKKEQDGSGGGGATYKV  
 DEYHANARFAIDHFNTSTNVGGFYGLTGSVEFDQAKRDGKIDITIPVANLQSGSQHFTHDLK  
 SADIFDAAQYDIRFVSTKFNFNKGLVSDGNLTMHGKTAPVKLKAKEFNQYQSPMAKT  
 EVCGGDFSTTIDRTKWGVLDYLVNVGMTKSVRIDIQIEAAKQ

**SEQ ID NO: 5**

MVSAVIGSAAVGAKSAVDRRTTGAQTDDNVMALRIETTARSYLRQNNQTKGYTPQISVVG  
 YNRHLLLLGQVATEGEKQFVGGIARSEQAAEGVYNYITVASLPRTAGDIAGDTWNTSKVRA  
 TLLGISPATQARVKIVTYGNVTVVMGILTPEEQAQITQKVSTTVGVQKVITLYQNYVQRGSG  
 GGGVAADIGAGLADALTAPLDHKDKGLQSLTLDQSVRKNEKLLAAQGAEKTYGNGDSL  
 NTGKLNKDKVSRFDIFRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTAFTQTEIQDSEHSGKMVA  
 KRQFRIGDIAGEHTSFDKLPEGGRATYRGTAFGSDDAGGKLTYTIDFAAKQGNGKIEHLKSP  
 ELNVDLAAADIKPDGKRHAVISGSVLYNQAEEKGSYSLGIFGGKAQEVAGSAEVKTVNGIRH  
 IGLAAKQ

**SEQ ID NO: 6**

ATNDDDVKKAATVAIAAAAYNNGQEINGFKAGETIYDIDEDGTITKKDATAADVEADDFKG  
 LGLKKVVNTLTKTVNENKQNVDAKVKAAESEIEKLTTKLADTDAALADTDAALDATTNAL  
 NKLGENITFAEETKTIVKIDEKLEAVADTVDKHAEAFNDIADSLDETNTKADEAVKTANE  
 AKQTAEETKQNVDAKVKAAETAAGKAEAAAGTANTAADKAEVAAKVTDIKADIATNKD  
 NIAKKANSADVTTREESDSKFVRIDGLNATTEKLDTRLASAEKSIADHDTRLNGLDKTVSDL  
 RKETRQGLAEQAALSGLFQPYNVG.

## Antígenos de Vesícula Bacterianos

Las composiciones inmunogénicas, como se dan a conocer en la presente, pueden incluir vesículas de membrana externa. Estas vesículas de membrana externa se pueden obtener a partir de un gran número de bacterias patógenas, y se utilizan como componentes antigénicos de las composiciones inmunogénicas como se dan a conocer en la presente. Las vesículas para utilizarse como componentes antigénicos de estas composiciones inmunogénicas incluyen cualquier vesícula proteoliposómica obtenida mediante la alteración de una membrana externa bacteriana para formar vesículas a partir de la misma, las cuales incluyen componentes de proteína de la membrana externa. Por consiguiente, el término incluye OMVs (algunas veces referidas como 'blebs' [burbujas]), microvesículas (MVs, véase, por ejemplo, la Publicación Internacional Número WO02/09643), y 'OMVs nativas' ('NOMVs' véase, por ejemplo, Katial y colaboradores (2002) Infect. Immun. 70: 702-707). Las composiciones inmunogénicas, como se dan a conocer en la presente, que incluyen vesículas a partir de una o más bacterias patógenas, se pueden utilizar en el tratamiento o en la prevención de infección por estas bacterias patógenas y de las enfermedades y trastornos relacionados.

Las MVs y NOMVs son vesículas de membrana que se presentan naturalmente que se forman de una manera espontánea durante el crecimiento bacteriano, y se liberan hacia el medio de cultivo. Las MVs se pueden obtener mediante el cultivo de la bacteria, tal como *Neisseria* en un medio de cultivo de caldo, se separan las células enteras de las MVs más pequeñas del medio de cultivo de caldo (por ejemplo, mediante filtración o mediante centrifugación a baja velocidad para aglomerar solamente las células y no las vesículas más pequeñas), y entonces se recolectan las MVs a partir del medio agotado en células (por ejemplo, mediante filtración, mediante precipitación diferencial o acumulación de las MVs, mediante centrifugación a alta velocidad para aglomerar las MVs). Las cepas para utilizarse en la producción de MVs se pueden seleccionar en general con base en la cantidad de MVs producidas en el cultivo (véanse, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,180,111 y la Publicación Internacional Número WO01/34642 que describen *Neisseria* con alta producción de MV).

Las OMVs se preparan artificialmente a partir de bacterias, y se pueden preparar utilizando tratamiento con detergente (por ejemplo, con desoxicolato), o por medios no detergentes (véase, por ejemplo, la Publicación Internacional Número WO04/019977). Los métodos para obtener preparaciones adecuadas de OMV son bien conocidos en la materia. Las técnicas para formar OMVs incluyen tratar las bacterias con un detergente de sal de ácido biliar (por ejemplo, las sales de ácido litocólico, ácido quenodesoxicólico, ácido ursodesoxicólico, ácido desoxicólico, ácido cólico, ácido ursocólico, etc., prefiriéndose el desoxicolato de sodio (Patente Europea Número EP0011243 y Fredriksen y colaboradores (1991) NIPH Ann. 14(2): 67-80) para el tratamiento de *Neisseria*) a un pH suficientemente alto para no precipitar el detergente (véase, por ejemplo, la Publicación Internacional Número WO01/91788). Otras técnicas se pueden llevar a cabo sustancialmente en ausencia de detergente (véase, por ejemplo, la Publicación Internacional Número WO04/019977) utilizando técnicas tales como sonicación, homogeneización, microfluidización, cavitación, choque osmótico, molienda, prensa francesa, mezcla, etc. Los métodos que no utilizan detergente o que utilizan poco detergente pueden retener antígenos útiles, tales como NspA en las OMVs de *Neisseria*. Por consiguiente, un método puede emplear un regulador de extracción de OMV con aproximadamente el 0.5 % de desoxicolato o menos, por ejemplo, con aproximadamente el 0.2 %, aproximadamente el 0.1 %, <0.05 %, o cero.

Un proceso útil para la preparación de la OMV se describe en la Publicación Internacional Número WO05/004908, e involucra ultrafiltración sobre las OMVs crudas, en lugar de la centrifugación a alta velocidad. El proceso puede involucrar un paso de ultra-centrifugación después de que tenga lugar la ultrafiltración.

Las vesículas se pueden preparar a partir de cualquier cepa patogénica, tal como *Neisseria meningitidis*, para utilizarse con la invención. Las vesículas a partir del grupo serológico B de *Neisseria meningitidis* pueden ser de cualquier serotipo (por ejemplo, 1, 2a, 2b, 4, 14, 15, 16, etc.), de cualquier serosubtipo, y de cualquier inmunotipo (por ejemplo, L1; L2; L3; L3,3,7; L10; etc.). Los meningococos pueden ser de cualquier linaje adecuado, incluyendo los linajes hiper-invasivos e hiper-virulentos, por ejemplo, cualquiera de los siguientes linajes hiper-virulentos: subgrupo I; subgrupo III; subgrupo IV 1; complejo ET 5; complejo ET 37; racimo A4; linaje 3. Estos linajes se han definido mediante electroforesis enzimática de múltiples loci (MLEE), pero también se ha utilizado la tipificación de la secuencia de múltiples loci (MLST) para clasificar los meningococos, por ejemplo, el complejo ET 37 es el complejo ST 11 mediante la MLST, el complejo ET 5 es ST-32 (ET-5), el linaje 3 es ST 41/44, etc. Las vesículas se pueden preparar a partir de cepas que tengan uno de los siguientes subtipos: P1.2; P1.2,5; P1.4; P1.5; P1.5,2; P1.5,c; P1.5c,10; P1.7,16; P1.7,16b; P1.7h,4; P1.9; P1.15; P1.9,15; P1.12,13; P1.13; P1.14; P1.21,16; P1.22,14.

Las vesículas incluidas en las composiciones inmunogénicas dadas a conocer en la presente, se pueden preparar a partir de las cepas patogénicas de tipo silvestre, tales como las cepas de *N. meningitidis*, o a partir de las cepas mutantes. A manera de ejemplo, la Publicación Internacional Número WO98/56901 da a conocer preparaciones de vesículas obtenidas a partir de *N. meningitidis* con un gen *fur* modificado. La Publicación

Internacional Número WO02/09746 enseña que se debe sobre-regular la expresión de nspA con la eliminación genética concomitante de porA y cps. Se dan a conocer otros mutantes de eliminación genética de N. meningitidis para la producción de las OMVs en las Publicaciones Internacionales Números WO02/0974, WO02/062378, y WO04/014417. La Publicación Internacional Número WO06/081259 da a conocer vesículas en donde se sobre-regula fHBP. Claassen y colaboradores (1996) 14(10): 1001-8, dan a conocer la construcción de vesículas a partir de cepas modificadas para expresar seis subtipos de PorA diferentes. También se puede utilizar la Neisseria mutante con bajos niveles de endotoxina, lograda mediante la eliminación genética de las enzimas involucradas en la biosíntesis de LPS (véanse, por ejemplo, la Publicación Internacional Número WO99/10497 y Steeghs y colaboradores (2001) i20: 6937-6945). Estos u otros mutantes se pueden utilizar todos con la invención.

Por consiguiente, las cepas del grupo serológico B de N. meningitidis incluidos en las composiciones inmunogénicas dadas a conocer en la presente, en algunas modalidades, pueden expresar más de un subtipo PorA. Anteriormente se han construido cepas de PorA 6-valentes y 9-valentes. La cepa puede expresar 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de los subtipos de PorA: P1.7,16; P1.5-1,2-2; P1.19,15-1; P1.5-2,10; P1.12 1,13; P1.7-2,4; P1.22,14; P1.7-1,1 y/o P1.18-1,3,6. En otras realizaciones, se puede haber sub-regulado una cepa para la expresión de PorA expresión, por ejemplo, en donde la cantidad de PorA se haya reducido por cuando menos el 20 % (por ejemplo, >30 %, >40 %, >50 %, >60 %, >70 %, >80 %, >90 %, >95 %, etc.), o inclusive que se haya eliminado genéticamente, en relación con los niveles del tipo silvestre (por ejemplo, en relación con la cepa H44/76, como se da a conocer en la Publicación Internacional Número WO03/105890).

Las cepas del grupo serológico B de N. meningitidis pueden sobre-expresar (en relación con la cepa de tipo silvestre correspondiente) ciertas proteínas. Por ejemplo, las cepas pueden sobre-expresar NspA, la proteína 287 (Publicación Internacional Número WO01/52885 – también referidas como NMB2132 y GNA2132), una o más fHBPs (Publicación Internacional Número WO06/081259 y Publicación de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 2008/0248065 - también referidas como proteína 741, NMB1870 y GNA1870), TbpA y/o TbpB (Publicación Internacional Número WO00/25811), Cu,Zn-dismutasa de superóxido (Publicación Internacional Número WO00/25811), etc.

Las cepas del grupo serológico B de N. meningitidis pueden incluir una o más de las mutaciones de eliminación genética y/o de sobre-expresión. Los genes preferidos para la sub-regulación y/o eliminación genética incluyen: (a) Cps, CtrA, CtrB, CtrC, CtrD, FrpB, GalE, HtrB/MsbB, LbpA, LbpB, LpxK, Opa, Opc, PilC, PorB, SiaA, SiaB, SiaC, SiaD, TbpA, y/o TbpB (Publicación Internacional Número WO01/09350); (b) CtrA, CtrB, CtrC, CtrD, FrpB, GalE, HtrB/MsbB, LbpA, LbpB, LpxK, Opa, Opc, PhoP, PilC, PmrE, PmrF, SiaA, SiaB, SiaC, SiaD, TbpA, y/o TbpB (Publicación Internacional Número WO02/09746); (c) ExbB, ExbD, rmpM, CtrA, CtrB, CtrD, GalE, LbpA, LpbB, Opa, Opc, PilC, PorB, SiaA, SiaB, SiaC, SiaD, TbpA, y/o TbpB (Publicación Internacional Número WO02/062378); y (d) CtrA, CtrB, CtrD, FrpB, OpA, OpC, PilC, PorB, SiaD, SynA, SynB, y/o SynC (Publicación Internacional Número WO04/014417).

Cuando se utiliza una cepa mutante, en algunas modalidades, puede tener una o más, o todas las siguientes características: (i) sub-regulación o eliminación genética de LgtB y/o GalE para truncar los meningocócico; (ii) sobre-regulación de TbpA; (iii) sobre-regulación de Hsf; (iv) sobre-regulación de Omp85; (v) sobre-regulación de LbpA; (vi) sobre-regulación de NspA; (vii) eliminación genética de PorA; (viii) sub-regulación o eliminación genética de FrpB; (ix) sub-regulación o eliminación genética de Opa; (x) sub-regulación o eliminación genética de Opc; (xii) complejo de gen cps suprimido. Un LOS truncado puede ser uno que no incluya un epítipo de sialil-lacto-N-neotetraosa, por ejemplo, podría ser un LOS deficiente en galactosa. Los LOS pueden no tener cadena-α.

Si LOS está presente en una vesícula, entonces es posible tratar la vesícula para enlazar su LOS y sus componentes de proteína (conjugación "intra-bleb" [intra-burbuja] (Publicación Internacional Número WO04/014417)).

Las composiciones inmunogénicas, como se dan a conocer en la presente, pueden incluir mezclas de vesículas a partir de diferentes cepas. A manera de ejemplo, la Publicación Internacional Número WO 03/105890 da a conocer una vacuna, la cual comprende composiciones de vesícula meningocócicas multivalentes, las cuales comprenden una primera vesícula derivada a partir de una cepa meningocócica con a serosubtipo prevalectante en un país de uso, y una segunda vesícula derivada a partir de una cepa que no necesite tener un serosubtipo prevalectante en un país de uso. La Publicación Internacional Número WO06/024946 da a conocer combinaciones útiles de diferentes vesículas. Se puede utilizar una combinación de vesículas a partir de las cepas de cada uno de los inmunotipos L2 y L3.

Los antígenos basados en vesículas se pueden preparar a partir de serogrupos diferentes del grupo serológico B de N. meningitidis (por ejemplo, la Publicación Internacional Número WO01/91788 da a conocer un proceso para el grupo serológico A). Las composiciones inmunogénicas dadas a conocer en la presente, de conformidad con lo anterior, pueden incluir serogrupos de vesículas diferentes de B preparados (por

ejemplo, A, C, W135 y/o Y), y a partir de patógenos bacterianos diferentes de Neisseria.

Antígenos Virales

Los antígenos virales adecuados para utilizarse en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente incluyen, pero no se limitan a, virus inactivado (o muerto), virus atenuado, formulaciones de virus divididas, formulaciones subunitarias purificadas, proteínas virales, las cuales se pueden aislar, purificar, o derivar a partir de un virus, de partículas tipo virus (VLPs), y de antígenos de polinucleótidos, los cuales se pueden aislar, purificar, o derivar a partir de un virus o se pueden sintetizar de una manera recombinante. Los antígenos virales se pueden derivar a partir de virus propagados en un cultivo celular o en otro sustrato. En Los antígenos virales se pueden expresar de una manera recombinante. Los antígenos virales de preferencia incluyen epítomos que se exponen sobre la superficie del virus durante cuando menos un etapa de su ciclo de vida. Los antígenos virales de preferencia se conservan a través de múltiples serotipos o aislados. Los antígenos virales adecuados para utilizarse en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente incluyen, pero no se limitan a, antígenos derivados a partir de uno o más de los virus estipulados más adelante, así como los ejemplos de los antígenos específicos identificados en seguida.

Orthomyxovirus: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de un Orthomyxovirus, tal como Influenza A, B y C. En algunos casos, los antígenos de Orthomyxovirus se seleccionan a partir de una o más de las proteínas virales, incluyendo hemaglutinina (HA), neuraminidasa (NA), nucleoproteína (NP), proteína de matriz (M1), proteína de membrana (M2), uno o más de los componentes de transcriptasa (PB1, PB2 y PA). En algunos casos, el antígeno viral incluye HA y NA. En algunos casos, los antígenos de influenza se derivan a partir de las cepas de resfriado (anuales) interpandémicas, mientras que en otros casos, los antígenos de influenza se derivan a partir de las cepas con el potencial para provocar una pandemia o un brote pandémico (es decir, las cepas de influenza con nueva hemaglutinina comparándose con la hemaglutinina en las cepas que circulan actualmente, o las cepas de influenza que son patogénicas en aves y que tienen el potencial para transmitirse horizontalmente en la población humana, o las cepas de influenza que son patogénicas para los seres humanos).

Virus Paramyxoviridae: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de virus Paramyxoviridae, tales como Pneumovirus (RSV), Paramyxovirus (PIV), Metapneumovirus y Morbillivirus (Sarampión).

Pneumovirus: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de un Pneumovirus, tales como Virus sincicial respiratorio (RSV), Virus sincicial respiratorio bovino, virus de neumonía de ratones, y virus de rinotraqueítis de pavo. De preferencia, el Pneumovirus es RSV. En algunos casos, los antígenos de Pneumovirus se seleccionan a partir de una o más de las siguientes proteínas, incluyendo proteínas superficiales de Fusión (F), Glicoproteína (G), y proteína Hidrofóbica Pequeña (SH), proteínas de matriz M y M2, proteínas de nucleocapsida N, P y L, y proteínas no estructurales NS1 y NS2. En otras realizaciones, los antígenos de Pneumovirus incluyen F, G y M. En algunos casos, los antígenos de Pneumovirus también se formulan en, o se derivan a partir de, virus quiméricos, tales como, a manera de ejemplo solamente, virus quimérico RSV/PIV, el cual comprende componentes tanto de RSV como de PIV.

Paramyxovirus: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de un Paramyxovirus, tal como Virus de parainfluenza tipos 1 a 4 (PIV), Paperas, virus Sendai, virus de simio 5, virus de parainfluenza bovina, Nipahvirus, Henipavirus y virus de enfermedad de Newcastle. En algunos casos, el Paramyxovirus es PIV o Paperas. En algunos casos, los antígenos de Paramyxovirus se seleccionan a partir de una o más de las siguientes proteínas: Hemaglutinina –Neuraminidasa (HN), las proteínas de fusión F1 y F2, Nucleoproteína (NP), Fosfoproteína (P), Proteína Grande (L), y Proteína de matriz (M). En algunos casos, las proteínas de Paramyxovirus incluyen HN, F1 y F2. En algunos casos, los antígenos de Paramyxovirus también se formulan en, o se derivan a partir de, virus quiméricos, tales como, a manera de ejemplo solamente, virus quimérico RSV/PIV, el cual comprende componentes tanto de RSV como de PIV. Las vacunas de paperas comercialmente disponibles incluyen virus vivos atenuados de paperas, ya sea en una forma monovalente o bien en combinación con vacunas de sarampión y rubéola (MMR). En algunos casos, el Paramyxovirus es Nipahvirus o Henipavirus, y los antígenos se seleccionan a partir de una o más de las siguientes proteínas: proteína de Fusión (F), Glicoproteína (G), proteína de matriz (M), proteína de Nucleocapsida (N), proteína Grande (L), y Fosfoproteína (P).

Poxviridae: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de Orthopoxvirus, tales como Variola vera, incluyendo, pero no limitándose a, Variola mayor y Variola menor.

Metapneumovirus: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, Metapneumovirus, tales como Metapneumovirus humano (hMPV), y Metapneumovirus aviar (aMPV). En algunos casos, los antígenos de Metapneumovirus se seleccionan a partir de una o más de las siguientes proteínas, incluyendo proteínas superficiales de Fusión (F), Glicoproteína (G), y proteína Hidrofóbica Pequeña (SH), proteínas de matriz M y

M2, proteínas de nucleocapsida N, P y L. En algunos casos, los antígenos de Metapneumovirus incluyen F, G y M. En algunos casos, los antígenos de Metapneumovirus también se formulan en, o se derivan a partir de, virus quiméricos.

- 5 Morbillivirus: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de un Morbillivirus, tales como Sarampión. En algunos casos, los antígenos de Morbillivirus se seleccionan a partir de una o más de las siguientes proteínas: hemaglutinina (H), Glicoproteína (G), factor de Fusión (F), Proteína Grande (L), Nucleoproteína (NP), fosfoproteína de Polimerasa (P), y Matriz (M). Las vacunas de sarampión comercialmente disponibles incluyen virus vivos atenuados de sarampión, típicamente en combinación con paperas y rubéola (MMR).
- 10 Picornavirus: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de Picornavirus, tales como Enterovirus, Rhinovirus, Heparnavirus, Cardiovirus y Aphthovirus. En algunos casos, los antígenos se derivan a partir de Enterovirus, mientras que en otros casos, el enterovirus es Poliovirus. En todavía otros casos, los antígenos se derivan a partir de Rhinovirus. En ciertos casos, los antígenos se formulan en partículas tipo virus (VLPs).
- 15 Enterovirus: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de un Enterovirus, tales como Poliovirus tipos 1, 2 o 3, virus Coxsackie A tipos 1 a 22 y 24, virus Coxsackie B tipos 1 a 6, virus Echovirus (ECHO) tipos 1 a 9, 11 a 27 y 29 a 34, y Enterovirus 68 a 71. En algunos casos, los antígenos se derivan a partir de Enterovirus, mientras que en otros casos, el enterovirus es Poliovirus. En algunos casos, los antígenos de Enterovirus se seleccionan a partir de una o más de las siguientes proteínas de Capsida:
- 20 VP0, VP1, VP2, VP3 y VP4. Las vacunas de polio comercialmente disponibles incluyen vacuna de Polio inactivada (IPV), y vacuna de Poliovirus Oral (OPV). En algunos casos, los antígenos se formulan en partículas tipo virus.
- 25 Bunyavirus: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de un Orthobunyavirus, tales como virus de encefalitis California, un Phlebovirus, tal como virus de fiebre de Rift Valley, o un Nairovirus, tal como virus de fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.
- Rhinovirus: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de Rhinovirus. En algunos casos, los antígenos de Rhinovirus se seleccionan a partir de una o más de las siguientes proteínas de Capsida: VP0, VP1, VP2, VP2 y VP4. En ciertos casos, los antígenos se formulan en partículas tipo virus (VLPs).
- 30 Heparnavirus: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de un Heparnavirus, tales como, a manera de ejemplo solamente, Virus de hepatitis A (HAV). Las vacunas de HAV comercialmente disponibles incluyen la vacuna de HAV inactivado.
- 35 Togavirus: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de un Togavirus, tales como un Rubivirus, un Alfavirus, o un Arterivirus. En algunos casos, los antígenos se derivan a partir de Rubivirus, tal como a manera de ejemplo solamente, el virus de Rubéola. En algunos casos, los antígenos de Togavirus se seleccionan a partir de E1, E2, E3, C, NSP-1, NSPO-2, NSP-3 o NSP-4. En algunos casos, los antígenos de Togavirus se seleccionan a partir de E1, E2 o E3. Las vacunas de Rubéola comercialmente disponibles incluyen un virus vivo adaptado al frío, típicamente en combinación con vacunas de paperas y sarampión (MMR).
- 40 Flavivirus: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de un Flavivirus, tales como virus de encefalitis por garrapata (TBE), virus de Dengue (tipos 1, 2, 3 o 4), virus de fiebre amarilla, virus de encefalitis japonesa, virus de Kyasanur Forest, virus de encefalitis West Nile, virus de encefalitis de St. Louis, virus de encefalitis de primavera-verano ruso, virus de encefalitis Powassan. En algunos casos, los antígenos de Flavivirus se seleccionan a partir de PrM, M, C, E, NS-1, NS-2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, y
- 45 NS5. En algunos casos, los antígenos de Flavivirus se seleccionan a partir de PrM, M y E. La vacuna de TBE comercialmente disponible incluye las vacunas de virus inactivados. En algunos casos, los antígenos se formulan en partículas tipo virus (VLPs).
- Pestivirus: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de un Pestivirus, tales como diarrea viral bovina (BVDV), fiebre clásica de cerdo (CSFV), o enfermedad Border (BDV).
- 50 Hepadnavirus: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de un Hepadnavirus, tales como virus de hepatitis B. En algunos casos, los antígenos de Hepadnavirus se seleccionan a partir de antígenos superficiales (L, M y S), antígenos de núcleo (HBc, HBe). Las vacunas de HBV comercialmente disponibles incluyen las vacunas subunitarias que comprenden la proteína de antígeno superficial S.

- 5 Virus de Hepatitis C: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de un virus de hepatitis C (HCV). En algunos casos, los antígenos del virus de hepatitis C se seleccionan a partir de uno o más de E1, E2, E1/E2, poliproteína NS345, poliproteína de núcleo NS 345, núcleo, y/o péptidos a partir de las regiones no estructurales. En algunos casos, los antígenos del virus de hepatitis C incluyen uno o más de los siguientes: proteínas de HCV E1 y/o E2, complejos de heterodímeros E1/E2, proteínas de núcleo y proteínas no estructurales, o fragmentos de estos antígenos, en donde las proteínas no estructurales se pueden modificar opcionalmente para remover la actividad enzimática pero para retener la inmunogenicidad. En algunos casos, los antígenos se formulan en partículas tipo virus (VLPs).
- 10 Rhabdovirus: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de un Rhabdovirus, tales como un Lyssavirus (virus de Rabia), y Vesiculovirus (VSV). Los antígenos de Rhabdovirus se pueden seleccionar a partir de glicoproteína (G), nucleoproteína (N), proteína Grande (L), proteínas no estructurales (NS). La vacuna del virus de Rabia comercialmente disponible comprende virus muertos cultivados en células diploides humanas o en células de pulmón fetal de Rhesus.
- 15 Caliciviridae: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de Caliciviridae, tales como virus Norwalk, y virus tipo Norwalk, tal como Virus de Hawaii y Virus Snow Mountain. En algunos casos, los antígenos se formulan en partículas tipo virus (VLPs).
- 20 Coronavirus: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de un Coronavirus, SARS, coronavirus respiratorio humano, bronquitis infecciosa aviar (IBV), virus de hepatitis de ratón (MHV), y virus de gastroenteritis transmisible por Porcinos (TGEV). En algunos casos, los antígenos de Coronavirus se seleccionan a partir de Spike (S), Envoltura (E), Matriz (M), Nucleocapsida (N), y Glicoproteína de hemaglutinina-esterasa (HE). En algunos casos, el antígeno de Coronavirus se deriva a partir de un virus SARS. En algunos casos, el Coronavirus se deriva a partir de un antígeno viral SARS, como se describe en la Publicación Internacional Número WO 04/92360.
- 25 Retrovirus: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de un Retrovirus, tales como un Oncovirus, un Lentivirus o un Spumavirus. En algunos casos, los antígenos de Oncovirus se derivan a partir de HTLV-1, HTLV-2 o HTLV-5. En ciertas realizaciones, los antígenos de Lentivirus se derivan a partir de VIH-1 o VIH-2. En algunos casos, los antígenos se derivan a partir de los subtipos (o grupos) de VIH-1, incluyendo, pero no limitándose a, los subtipos (o grupos) de VIH-1 A, B, C, D, F, G, H, J, K, O. En otros casos, los antígenos se derivan a partir de las formas recombinantes circulantes de VIH-1 (CRFs),
- 30 incluyendo, pero no limitándose a, A/B, A/E, A/G, A/G/I, etc. En algunos casos, los antígenos de Retrovirus se seleccionan a partir de gag, pol, env, tax, tat, rex, rev, nef, vif, vpr, y vpr. En algunos casos, los antígenos de VIH se seleccionan a partir de gag (p24gag y p55gag), env (gp160 y gp41), pol, tat, nef, rev vpr, miniproteínas, (de preferencia p55 gag y gp140v supresión). En algunos casos, los antígenos de VIH se derivan a partir de una o más de las siguientes cepas: HIV<sub>IIIb</sub>, HIV<sub>SF2</sub>, HIV<sub>LAV</sub>, HIV<sub>LAI</sub>, HIV<sub>MN</sub>, HIV-1<sub>CM235</sub>, HIV-1<sub>US4</sub>, HIV-1<sub>SF162</sub>, HIV-1<sub>TV1</sub>, HIV-1<sub>MJ4</sub>. En algunos casos, los antígenos se derivan a partir de retrovirus humano endógeno, incluyendo, pero no limitándose a, HERV-K (HERV-K "viejo" y HERV-K "nuevo").
- 35 Reovirus: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de un Reovirus, tales como un Orthoreovirus, un Rotavirus, un Orbivirus, o un Coltivirus. En algunos casos, los antígenos de Reovirus se seleccionan a partir de las proteínas estructurales  $\lambda 1$ ,  $\lambda 2$ ,  $\lambda 3$ ,  $\mu 1$ ,  $\mu 2$ ,  $\sigma 1$ ,  $\sigma 2$ , o  $\sigma 3$ , o de las proteínas no estructurales  $\sigma NS$ ,  $\mu NS$ , o  $\sigma 1s$ . En algunos casos, los antígenos de Reovirus se derivan a partir de un Rotavirus. En algunos casos, los antígenos de Rotavirus se seleccionan a partir de VP1, VP2, VP3, VP4 (o los productos disociados VP5 y VP8), NSP 1, VP6, NSP3, NSP2, VP7, NSP4, o NSP5. En algunos casos, los antígenos de Rotavirus incluyen VP4 (o los productos disociados VP5 y VP8), y VP7.
- 40 Parvovirus: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de un Parvovirus, tales como Parvovirus B19. En algunos casos, los antígenos de Parvovirus se seleccionan a partir de VP-1, VP-2, VP-3, NS-1 y NS-2. En algunos casos, el antígeno de Parvovirus es la proteína de capsida VP1 o VP-2. En algunos casos, los antígenos se formulan en partículas tipo virus (VLPs).
- 45 Virus de hepatitis delta (HDV): Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de HDV, en particular el antígeno- $\delta$  a partir de HDV.
- 50 Virus de Hepatitis E (HEV): Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de HEV.
- Virus de Hepatitis G (HGV): Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de HGV.
- Virus de Herpes Humano: Los antígenos virales incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de

un Virus de Herpes Humano, tales como, a manera de ejemplo solamente, Virus de Herpes Símples (HSV), Virus de Varicela Zóster (VZV), virus Epstein-Barr (EBV), Citomegalovirus (CMV), Virus de Herpes Humano 6 (HHV6), Virus de Herpes Humano 7 (HHV7), y Virus de Herpes Humano 8 (HHV8). En algunos casos, los antígenos de Virus de Herpes Humano se seleccionan a partir de proteínas tempranas inmediatas ( $\alpha$ ), proteínas tempranas ( $\beta$ ), y proteínas tardías ( $\gamma$ ). En algunos casos, los antígenos de HSV se derivan a partir de las cepas de HSV-1 o HSV-2. En algunos casos, los antígenos de HSV se seleccionan a partir de las glicoproteínas gB, gC, gD y gH, proteína de fusión (gB), o proteínas de inmunoescape (gC, gE, o gI). En algunos casos, los antígenos de VZV se seleccionan a partir de proteínas de núcleo, de nucleocapsida, de tegumento, o de envoltura. Una vacuna de VZV vivo atenuado está comercialmente disponible. En algunos casos, los antígenos de EBV se seleccionan a partir de las proteínas de antígeno temprano (EA), antígeno de capsida viral (VCA), y glicoproteínas del antígeno de membrana (MA). En algunos casos, los antígenos de CMV se seleccionan a partir de proteínas de capsida, glicoproteínas de envoltura (tales como gB y gH), y proteínas de tegumento. En algunos casos, los antígenos de CMV se pueden seleccionar a partir de una o más de las siguientes proteínas: pp65, IE1, gB, gD, gH, gL, gM, gN, gO, UL128, UL129, gUL130, UL150, UL131, UL33, UL78, US27, US28, RL5A, RL6, RL10, RL11, RL12, RL13, UL1, UL2, UL4, UL5, UL6, UL7, UL8, UL9, UL10, UL11, UL14, UL15A, UL16, UL17, UL18, UL22A, UL38, UL40, UL41A, UL42, UL116, UL119, UL120, UL121, UL124, UL132, UL147A, UL148, UL142, UL144, UL141, UL140, UL135, UL136, UL138, UL139, UL133, UL135, UL148A, UL148B, UL148C, UL148D, US2, US3, US6, US7, US8, US9, US10, US11, US12, US13, US14, US15, US16, US17, US18, US19, US20, US21, US29, US30 y US34A. Los antígenos de CMV también pueden ser fusiones de una o más proteínas de CMV, tales como, a manera de ejemplo solamente, pp65/IE1 (Reap y colaboradores, *Vaccine* (2007) 25: 7441-7449). En algunos casos, los antígenos se formulan en partículas tipo virus (VLPs).

Papovavirus: Los antígenos incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de Papovavirus, tales como Papilomavirus y Poliomaivirus. En algunos casos, los Papilomavirus incluyen los serotipos de HPV 1, 2, 4, 5, 6, 8, 11, 13, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 41, 42, 47, 51, 57, 58, 63 y 65. En algunos casos, los antígenos de HPV se derivan a partir de los serotipos 6, 11, 16 o 18. En algunos casos, los antígenos de HPV se seleccionan a partir de proteínas de capsida (L1) y (L2), o E1 a E7, o fusiones de las mismas. En algunos casos, los antígenos de HPV se formulan en partículas tipo virus (VLPs). En algunos casos, los virus de Poliomyavirus incluyen virus BK y virus JK. En algunos casos, los antígenos de Poliomaivirus se seleccionan a partir de VP1, VP2 o VP3.

Adenovirus: Los antígenos incluyen aquéllos derivados a partir de Adenovirus. En algunos casos, los antígenos de Adenovirus se derivan a partir de Adenovirus serotipo 36 (Ad-36). En algunos casos, el antígeno se deriva a partir de una secuencia de proteína o de péptido que codifica una proteína de recubrimiento Ad-36 o un fragmento de la misma (Publicación Internacional Número WO 2007/120362).

Además se describen en la presente los antígenos, las composiciones, los métodos, y los microbios incluidos en: *Vaccines*, 4ª Edición (Plotkin y Orenstein ed. 2004); *Medical Microbiology* 4ª Edición (Murray y colaboradores, ed. 2002); *Virology*, 3ª Edición (W.K. Joklik ed. 1988); *Fundamental Virology*, Segunda Edición (B.N. Fields y D.M. Knipe, editores 1991), los cuales se contemplan en conjunto con las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente.

#### 40 Antígenos fúngicos

Los antígenos fúngicos para utilizarse en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de uno o más de los hongos estipulados en seguida.

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

Los patógenos fúngicos se derivan a partir de *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus sydowi*, *Aspergillus flavatus*, *Aspergillus glaucus*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Candida albicans*, *Candida enolasa*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida stellatoidea*, *Candida kusei*, *Candida parakwsei*, *Candida lusitanae*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida guilliermondi*, *Cladosporium carrionii*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum clavatum*, *Histoplasma capsulatum*, *Klebsiella pneumoniae*, *Microsporidia*, *Encephalitozoon* spp., *Septata intestinalis* y *Enterocitozoon bienuesi*; los menos comunes son *Brachiola* spp, *Microsporidium* spp., *Nosema* spp., *Pleistophora* spp., *Trachipleistophora* spp., *Vittiforma* spp *Paracoccidioides brasiliensis*, *Pneumocystis carinii*, *Pythium* *insidiosum*, *Pityrosporum ovale*, *Sacharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces pombe*, *Scedosporium apiosperum*,

5 Sporothrix schenckii, Trichosporon beigeli, Toxoplasma gondii, Penicillium marneffe, Malassezia spp., Fonsecaea spp., Wangiella spp., Sporothrix spp., Basidiobolus spp., Conidiobolus spp., Rhizopus spp, Mucor spp, Absidia spp, Mortierella spp, Cunninghamella spp, Saksenaea spp., Alternaria spp, Curvularia spp, Helminthosporium spp, Fusarium spp, Aspergillus spp, Penicillium spp, Monolinia spp, Rhizoctonia spp, Paecilomyces spp, Pithomyces spp, y Cladosporium spp.

10 El proceso para producir un antígeno fúngico incluye un método en donde se extrae una fracción solubilizada y se separa de una fracción insoluble que se puede obtener a partir de células fúngicas de las cuales se ha removido sustancialmente o cuando menos se ha removido parcialmente la pared celular, caracterizado porque el proceso comprende los pasos de: obtener células fúngicas vivas; obtener células fúngicas de las cuales se ha removido sustancialmente o cuando menos se ha removido parcialmente la pared celular; explotar las células fúngicas de las cuales se ha removido sustancialmente o cuando menos se ha removido parcialmente la pared celular; obtener una fracción insoluble; y extraer y separar una fracción solubilizada a partir de la fracción insoluble.

#### Antígenos/Patógenos Protozoarios

15 Los antígenos/patógenos protozoarios para utilizarse en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de uno o más de los siguientes protozoarios: Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum, Cyclospora cayatanensis y Toxoplasma.

#### Antígenos/Patógenos de Plantas

20 Los antígenos/patógenos de plantas para utilizarse en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente incluyen, pero no se limitan a, aquéllos derivados a partir de Ricinus communis.

#### Antígenos de STD

25 En algunos casos, las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente incluyen uno o más antígenos derivados a partir de una enfermedad sexualmente transmitida (STD). En algunos casos, estos antígenos proporcionan la profilaxis para las enfermedades sexualmente transmitidas (STD), tales como clamidia, herpes genital, hepatitis (tal como HCV), verrugas genitales, gonorrea, sífilis y/o chancroides. En algunos casos, estos antígenos proporcionan la terapia para las enfermedades sexualmente transmitidas (STD), tales como clamidia, herpes genital, hepatitis (tal como HCV), verrugas genitales, gonorrea, sífilis y/o chancroides. Estos antígenos se derivan a partir de una o más enfermedades sexualmente transmitidas (STD) virales o bacterianas. En algunos casos, los antígenos virales para enfermedades sexualmente transmitidas (STD) se derivan a partir de VIH, virus de herpes símples (HSV-1 y HSV-2), virus de papiloma humano (HPV), y hepatitis (HCV). En algunos casos, los antígenos bacterianos para las enfermedades sexualmente transmitidas (STD) se derivan a partir de Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Treponema pallidum, Haemophilus ducreilo, E. coli, y Streptococcus agalactiae. Los ejemplos de los antígenos específicos  
35 derivados a partir de estos patógenos se describen anteriormente.

#### Antígenos Respiratorios

40 En algunos casos, las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente incluyen uno o más antígenos derivados a partir de un patógeno que provoca la enfermedad respiratoria. A manera de ejemplo solamente, estos antígenos respiratorios se derivan a partir de un virus respiratorio, tal como Orthomyxovirus (influenza), Pneumovirus (RSV), Paramyxovirus (PIV), Morbillivirus (sarampión), Togavirus (Rubéola), VZV, y Coronavirus (SARS). En algunos casos, los antígenos respiratorios se derivan a partir de una bacteria que provoca la enfermedad respiratoria, tal como, a manera de ejemplo solamente, Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Bordetella pertussis, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Bacillus anthracis, y Moraxella catarrhalis. Los ejemplos de los antígenos específicos  
45 derivados a partir de estos patógenos se describen anteriormente.

#### Antígenos de Vacuna Pediátrica

50 En algunos casos, las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente incluyen uno o más antígenos adecuados para utilizarse en sujetos pediátricos. Los sujetos pediátricos son típicamente menores de aproximadamente 3 años de edad, o menores de aproximadamente 2 años de edad, o menores de aproximadamente 1 año de edad. Los antígenos pediátricos se administran múltiples veces durante el transcurso de 6 meses, 1, 2 o 3 años. Los antígenos pediátricos se derivan a partir de un virus que se puede dirigir a las poblaciones pediátricas y/o un virus a partir del cual las poblaciones pediátricas sean susceptibles a la infección. Los antígenos virales pediátricos incluyen, pero no se limitan a, antígenos derivados a partir de



5 uno o más de Orthomyxovirus (influenza), Pneumovirus (RSV), Paramyxovirus (PIV y Paperas), Morbillivirus (sarampión), Togavirus (Rubéola), Enterovirus (polio), HBV, Coronavirus (SARS), y virus de Varicela Zóster (VZV), virus Epstein Barr (EBV). Los antígenos bacterianos pediátricos incluyen los antígenos derivados a partir de uno o más de Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Streptococcus pyogenes (Grupo A Streptococcus), Moraxella catarrhalis, Bordetella pertussis, Staphylococcus aureus, Clostridium tetani (Tétanos), Corynebacterium diphtheriae (Difteria), Haemophilus influenzae B (Hib), Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus agalactiae (Estreptococos del Grupo B), y E. coli. Los ejemplos de los antígenos específicos derivados a partir de estos patógenos se describen anteriormente.

Antígenos adecuados para utilizarse en los Ancianos o en los Individuos Inmunocomprometidos

10 En algunos casos, las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente incluyen uno o más antígenos adecuados para utilizarse en los ancianos o en los individuos inmunocomprometidos. Estos individuos pueden necesitar vacunarse con más frecuencia, con dosis más altas, o con formulaciones con adyuvantes para mejorar su respuesta inmunitaria a los antígenos dirigidos. Los antígenos que se dirigen para  
 15 utilizarse en los ancianos o en los individuos inmunocomprometidos incluyen los antígenos derivados a partir de uno o más de los siguientes patógenos: Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes (Estreptococos del Grupo A), Moraxella catarrhalis, Bordetella pertussis, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Clostridium tetani (Tétanos), Corynebacterium diphtheriae (Difteria), Haemophilus influenzae B (Hib), Pseudomonas aeruginosa, Legionella pneumophila, Streptococcus agalactiae (Estreptococos del Grupo B), Enterococcus faecalis, Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae,  
 20 Orthomyxovirus (influenza), Pneumovirus (RSV), Paramyxovirus (PIV y Paperas), Morbillivirus (sarampión), Togavirus (Rubéola), Enterovirus (polio), HBV, Coronavirus (SARS), virus de Varicela zóster (VZV), Epstein Barr virus (EBV), Citomegalovirus (CMV). Los ejemplos de los antígenos específicos derivados a partir de estos patógenos se describen anteriormente.

Antígenos adecuados para utilizarse en Vacunas para Adolescentes

25 En algunos casos, las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente incluyen uno o más antígenos adecuados para utilizarse en sujetos adolescentes. Los adolescentes necesitan un refuerzo de un antígeno pediátrico anteriormente administrado. Los antígenos pediátricos que son adecuados para utilizarse en los adolescentes se describen anteriormente. En adición, los adolescentes son el objetivo para recibir los antígenos derivados a partir de un patógeno de una enfermedad sexualmente transmitida (STD), con el objeto  
 30 de asegurar la inmunidad protectora o terapéutica antes de iniciar la actividad sexual. Los antígenos para una enfermedad sexualmente transmitida (STD), que son adecuados para utilizarse en adolescentes, se describen anteriormente.

Antígenos Tumorales

35 En algunos casos, un antígeno tumoral o un antígeno de cáncer se utiliza en conjunto con las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente. En algunos casos, el antígeno tumoral es un antígeno tumoral que contiene péptido, tal como un antígeno tumoral de polipéptido o antígenos tumorales de glicoproteína. En algunos casos, el antígeno tumoral es un antígeno tumoral que contiene sacárido, tal como un antígeno tumoral de glicolípido o un antígeno tumoral de gangliósido. En algunos casos, el antígeno tumoral es un antígeno tumoral que contiene polinucleótido que expresa un antígeno tumoral que contiene polipéptido, por  
 40 ejemplo, una construcción de vector de ARN o una construcción de vector de ADN, tal como ADN de plásmido.

Los antígenos tumorales apropiados para el uso en conjunto con las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente, abarcan una amplia variedad de moléculas, tales como (a) antígenos tumorales que contienen polipéptidos, incluyendo polipéptidos (los cuales pueden estar en el intervalo, por  
 45 ejemplo, de 8 a 20 aminoácidos de longitud, aunque también son comunes las longitudes fuera de este intervalo), lipopolipéptidos, y glicoproteínas, (b) antígenos tumorales que contienen sacáridos, incluyendo polisacáridos, mucinas, gangliósidos, glicolípidos y glicoproteínas, y (c) polinucleótidos que expresan polipéptidos antígenicos.

50 En algunos casos, los antígenos tumorales son, por ejemplo, (a) moléculas de longitud completa asociadas con células de cáncer, (b) homólogos y las formas modificadas de los mismos, incluyendo moléculas con porciones suprimidas, agregadas, y/o sustituidas, y (c) fragmentos de los mismos. En algunos casos, los antígenos tumorales se proporcionan en una forma recombinante. En algunos casos, los antígenos tumorales incluyen, por ejemplo, los antígenos restringidos a la clase I reconocidos por los linfocitos CD8+, o los antígenos restringidos a la clase II reconocidos por los linfocitos CD4+.

55 En algunos casos, los antígenos tumorales incluyen, pero no se limitan a, (a) antígenos de cáncer de

testículos, tal como NY-ESO-1, SSX2, SCP1 así como los polipéptidos de la familia RAGE, BAGE, GAGE y MAGE, por ejemplo, GAGE-1, GAGE-2, MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, y MAGE-12 (los cuales se pueden utilizar, por ejemplo, para dirigirse a los tumores de melanoma, de pulmón, de cabeza y cuello, de NSCLC, de mama, gastrointestinales, y de vejiga), (b) antígenos mutados, por ejemplo, p53 (asociado con diferentes tumores sólidos, por ejemplo, cáncer colo-rectal, de pulmón, de cabeza y cuello), p21/Ras (asociado con, por ejemplo, melanoma, cáncer pancreático, y cáncer colo-rectal), CDK4 (asociado con, por ejemplo, melanoma), MUM1 (asociado con, por ejemplo, melanoma), caspasa-8 (asociada con, por ejemplo, cáncer de cabeza y cuello), CIA 0205 (asociado con, por ejemplo, cáncer de vejiga), HLA-A2-R1701, beta-catenina (asociada con, por ejemplo, melanoma), TCR (asociado con, por ejemplo, linfoma no de Hodgkins de células-T), BCR-abl (asociado con, por ejemplo, leucemia mielógena crónica), isomerasa de triosefosfato, KIA 0205, CDC-27, y LDLR-FUT, (c) antígenos sobre-expresados, por ejemplo, Galectina 4 (asociada con, por ejemplo, cáncer colo-rectal), Galectina 9 (asociada con, por ejemplo, enfermedad de Hodgkin), proteinasa 3 (asociada con, por ejemplo, leucemia mielógena crónica), WT 1 (asociado con, por ejemplo, diversas leucemias), anhidrasa carbónica (asociada con, por ejemplo, cáncer renal), aldolasa A (asociada con, por ejemplo, cáncer de pulmón), PRAME (asociado con, por ejemplo, melanoma), HER-2/neu (asociado con, por ejemplo, cáncer de mama, colon, pulmón y ovario), alfa-fetoproteína (asociada con, por ejemplo, hepatoma), KSA (asociado con, por ejemplo, cáncer colo-rectal), gastrina (asociada con, por ejemplo, cáncer pancreático y gástrico), proteína catalítica de telomerasa, MUC-1 (asociada con, por ejemplo, cáncer de mama y de ovario), G-250 (asociado con, por ejemplo, carcinoma de células renales), p53 (asociado con, por ejemplo, cáncer de mama y de colon), y antígeno carcinoembrionario (asociado con, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, y cánceres del tracto gastrointestinal, tales como cáncer colo-rectal), (d) antígenos compartidos, por ejemplo, antígenos de diferenciación de melanoma-melanocito, tal como MART-1/Melan A, gp100, MC1R, receptor de hormonas estimulantes de melanocitos, tirosinasa, proteína-1 relacionada con tirosinasa/TRP1, y proteína relacionada con tirosinasa-2/TRP2 (asociada con, por ejemplo, melanoma), (e) antígenos asociados con próstata, tales como PAP, PSA, PSMA, PSH-P1, PSM-P1, PSM-P2, asociados con, por ejemplo, cáncer de próstata, (f) idiotipos de inmunoglobulina (asociados con mieloma y linfomas de células-B, por ejemplo), y (g) otros antígenos tumorales, tales como antígenos que contienen polipéptidos y sacáridos, incluyendo (i) glicoproteínas, tales como sialil-Tn<sup>x</sup> (asociados con, por ejemplo, cáncer de mama y colo-rectal), así como diferentes mucinas; las glicoproteínas se acoplan a una proteína portadora (por ejemplo, MUC-1 se acopla a KLH); (ii) lipopolipéptidos (por ejemplo, MUC-1 enlazado a una fracción de lípido); (iii) polisacáridos (por ejemplo, hexasacárido sintético Globo H), los cuales se acoplan a las proteínas portadoras (por ejemplo, a KLH), (iv) gangliósidos, tales como GM2, GM12, GD2, GD3 (asociados con, por ejemplo, cáncer de cerebro, pulmón, melanoma), que también se acoplan a las proteínas portadoras (por ejemplo, KLH).

En algunos casos, los antígenos tumorales incluyen, pero no se limitan a, p15, Hom/Mel-40, H-Ras, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MIL-RAR, antígenos de virus Epstein Barr, EBNA, antígenos del virus de papiloma humano (HPV), incluyendo E6 y E7, antígenos de virus de hepatitis B y C, antígenos de virus linfotrópico de células-T humanas, TSP-180, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, mn-23H1, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, p16, TAGE, PSCA, CT7, 43-9F, 5T4, 791 Tgp72, beta-HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68\KP1, CO-029, FGF-5, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90 (proteína de enlace de Mac-2/proteína asociada con ciclofilina C), TAAL6, TAG72, TLP, TPS, y similares.

Los antígenos que contienen polinucleótidos utilizados en conjunto con las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente, incluyen los polinucleótidos que codifican antígenos de cáncer de polipéptido, tales como aquéllos enlistados anteriormente. En algunos casos, los antígenos que contienen polinucleótidos incluyen, pero no se limitan a, construcciones de vectores de ADN o de ARN, tales como vectores de plásmido (por ejemplo, pCMV), los cuales son capaces de expresar los antígenos de cáncer de polipéptido in vivo.

En algunos casos, los antígenos tumorales se derivan a partir de los componentes celulares mutados o alterados. Después de la alteración, los componentes celulares ya no llevan a cabo sus funciones reguladoras, y por consiguiente, la célula puede experimentar un crecimiento incontrolado. Los ejemplos representativos de los componentes celulares alterados incluyen, pero no se limitan a, ras, p53, Rb, proteína alterada codificada por el gen de tumor de Wilms, ubiquitina, mucina, proteína codificada por los genes de DCC, APC, y MCC, así como los receptores o las estructuras de tipo receptoras, tales como neu, receptor de hormona tiroides, receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), receptor de insulina, receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGF), y el receptor del factor estimulante de colonias (CSF).

Adicionalmente, los antígenos bacterianos y virales se utilizan en conjunto con las composiciones inmunogénicas proporcionadas en la presente para el tratamiento de cáncer. En algunos casos, se utilizan las proteínas portadoras, tales como CRM<sub>197</sub>, toxoide de tétanos, o antígeno de Salmonella typhimurium, en conjunto/conjugación con los compuestos proporcionados en la presente para el tratamiento de cáncer. Las terapias de combinación con antígeno de cáncer mostrarán una mayor eficacia y biodisponibilidad,

comparándose con las terapias existentes.

En algunos casos, las composiciones inmunogénicas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) incluyen sacáridos capsulares a partir de cuando menos dos de los serogrupos A, C, W135 e Y de *Neisseria meningitidis*. En algunos casos, estas vacunas comprenden además un antígeno a partir de uno o más de los siguientes: (a) grupo serológico B de *N. meningitidis*; (b) *Haemophilus influenzae* tipo B; y/o (c) *Streptococcus pneumoniae*. En algunos casos, las composiciones inmunogénicas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) incluyen los serogrupos C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En algunos casos, las composiciones inmunogénicas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) incluyen los serogrupos A, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En algunos casos, las composiciones inmunogénicas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) incluyen los serogrupos B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En algunos casos, las composiciones inmunogénicas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) incluyen los serogrupos A, B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En algunos casos, las composiciones inmunogénicas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) incluyen *H. influenzae* tipo B, y los serogrupos C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En algunos casos, las composiciones inmunogénicas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) incluyen *H. influenzae* tipo B y los serogrupos A, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En algunos casos, las composiciones inmunogénicas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) incluyen *H. influenzae* tipo B y los serogrupos B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En algunos casos, las composiciones inmunogénicas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) incluyen *H. influenzae* tipo B y los serogrupos A, B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En algunos casos, las composiciones inmunogénicas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) incluyen *S. pneumoniae* y los serogrupos C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En algunos casos, las composiciones inmunogénicas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) incluyen *S. pneumoniae* y los serogrupos A, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En algunos casos, las composiciones inmunogénicas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) incluyen *S. pneumoniae* y los serogrupos B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En algunos casos, las composiciones inmunogénicas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) incluyen *S. pneumoniae* y los serogrupos A, B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En algunos casos, las composiciones inmunogénicas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) incluyen *H. influenzae* tipo B, *S. pneumoniae* y los serogrupos C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En algunos casos, las composiciones inmunogénicas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) incluyen *H. influenzae* tipo B, *S. pneumoniae* y los serogrupos A, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En algunos casos, las composiciones inmunogénicas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) incluyen *H. influenzae* tipo B, *S. pneumoniae* y los serogrupos B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*. En algunos casos, las composiciones inmunogénicas que contienen cuando menos un compuesto de la fórmula (I) incluyen *H. influenzae* tipo B, *S. pneumoniae* y los serogrupos A, B, C, W135 e Y de *N. meningitidis*.

#### Kits

También en la presente se proporcionan paquetes farmacéuticos o kits que incluyen uno o más recipientes que contienen un compuesto de la fórmula (I) útil para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociado con los receptores tipo-Toll. En algunos casos, estos paquetes farmacéuticos o kits incluyen uno o más recipientes que contienen un compuesto de la fórmula (I) útil para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociado con los receptores tipo-Toll y uno o más recipientes que contienen un agente terapéutico adicional, incluyendo, pero no limitándose a, aquéllos enlistados anteriormente. En algunos casos, estos paquetes farmacéuticos o kits opcionalmente incluyen instrucciones para la administración de un compuesto de la fórmula (I) como se da a conocer en la presente. En algunas modalidades de estos kits, el compuesto de la fórmula (I) se proporciona en la forma de una composición de vacuna como se describe en la presente, y opcionalmente incluye una jeringa para inyectar a un sujeto con la composición de vacuna.

#### Métodos de tratamiento, prevención, y administración de vacunas

Las composiciones inmunogénicas, como se dan a conocer en la presente, se pueden utilizar en conjunto con vacunas para mejorar la inmunogenicidad de la vacuna, o en donde la composición inmunogénica incluye uno o más antígenos, y la composición inmunogénica se puede utilizar como una vacuna. Por consiguiente, en cierta modalidad, las composiciones inmunogénicas dadas a conocer en la presente, se pueden utilizar en un método para provocar o potenciar una respuesta inmunitaria en un mamífero, el cual comprende el paso de administrar una cantidad efectiva de una composición inmunogénica como se da a conocer en la presente. La respuesta inmunitaria es de preferencia protectora, y de preferencia involucra anticuerpos y/o inmunidad mediada por células. El método puede provocar una respuesta de refuerzo.

Las composiciones inmunogénicas dadas a conocer en la presente, se pueden utilizar como un medicamento, por ejemplo, para utilizarse para provocar o potenciar una respuesta inmunitaria en un mamífero.

Las composiciones inmunogénicas dadas a conocer en la presente, se pueden utilizar en la elaboración de un medicamento para provocar una respuesta inmunitaria en un mamífero.

También se describe en la presente un dispositivo de suministro previamente llenado con una composición inmunogénica dada a conocer en la presente.

5 Mediante la provocación de una respuesta inmunitaria en el mamífero mediante estos usos y métodos, se puede reducir o inclusive prevenir la infección del mamífero por patógenos, comprendiendo el antígeno incluido en la composición inmunogénica, o administrado en conjunto con la composición inmunogénica. El mamífero es de preferencia un ser humano, pero puede ser, por ejemplo, una vaca, un cerdo, un pollo, un gato, o un perro, debido a que los patógenos cubiertos en la presente pueden ser problemáticos a través de un amplio rango de especies. Cuando la vacuna es para uso profiláctico, el ser humano es de preferencia un niño (por ejemplo, un bebé o un infante) o un adolescente; cuando la vacuna es para uso terapéutico, el ser humano es de preferencia un adolescente o un adulto. Una vacuna pretendida para niños también se puede administrar a adultos, por ejemplo, para evaluar la seguridad, la dosificación, la inmunogenicidad, etc.

15 Una manera de verificar la eficacia del tratamiento terapéutico involucra monitorear la infección por el patógeno después de la administración de las composiciones inmunogénicas dadas a conocer en la presente. Una manera de verificar la eficacia del tratamiento profiláctico involucra monitorear las respuestas inmunitarias, sistémicamente (tal como monitorear el nivel de producción de IgG1 e IgG2a) y/o mucosalmente (tal como monitorear el nivel de producción de IgA), contra los antígenos incluidos en, o administrados en conjunto con, las composiciones inmunogénicas dadas a conocer en la presente después de la administración de la composición inmunogénica (y del antígeno, si se administra por separado). Típicamente, las respuestas de los anticuerpos en suero específicos del antígeno se determinan después de la inmunización pero antes del estímulo, mientras que las respuestas de los anticuerpos mucosos específicos del antígeno se determinan después de la inmunización y después del estímulo.

25 Otra manera de evaluar la inmunogenicidad de las composiciones inmunogénicas dadas a conocer en la presente, en donde el antígeno es una proteína, es expresar las proteínas de una manera recombinante para rastrear el suero o las secreciones mucosas del paciente mediante inmunomanchado y/o microarreglos. Una reacción positiva entre la proteína y la muestra del paciente indica que el paciente ha montado una respuesta inmunitaria a la proteína en cuestión. Este método también se puede utilizar para identificar los antígenos y/o epítopos inmunodominantes dentro de los antígenos de proteína.

30 La eficacia de las composiciones inmunogénicas también se puede determinar in vivo mediante el estímulo de modelos animales de la infección con el patógeno de interés.

35 Las composiciones inmunogénicas dadas a conocer en la presente se administrarán en términos generales directamente a un sujeto. Se puede llevar a cabo el suministro directo mediante inyección parenteral (por ejemplo, subcutáneamente, intraperitonealmente, intravenosamente, intramuscularmente, o al espacio intersticial de un tejido), o mucosalmente, tal como mediante administración rectal, oral (por ejemplo, tableta, aerosol), vaginal, tópica, transdérmica o transcutánea, intranasal, ocular, aural, pulmonar, u otra administración a las mucosas.

Las composiciones inmunogénicas se pueden utilizar para provocar inmunidad sistémica y/o de las mucosas, de preferencia para obtener una mejor inmunidad sistémica y/o de las mucosas.

40 De preferencia, la inmunidad sistémica y/o de las mucosas mejorada se refleja en una mejor respuesta inmunitaria de TH1 y/o TH2. De preferencia, la respuesta inmunitaria mejorada incluye un aumento en la producción de IgG1 y/o IgG2a y/o IgA.

45 La dosificación puede hacerse mediante un programa de una sola dosis o mediante un programa de múltiples dosis. Se pueden utilizar múltiples dosis en un programa de inmunización primaria y/o en un programa de inmunización de refuerzo. En un programa de múltiples dosis, las diferentes dosis se pueden dar por la misma o por diferentes vías, por ejemplo, una inmunización primaria parenteral y un refuerzo a las mucosas, una inmunización primaria de las mucosas y un refuerzo parenteral, etc. Las múltiples dosis típicamente se administrarán cuando menos con 1 semana de separación (por ejemplo, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 16 semanas, etc.).

Las composiciones inmunogénicas dadas a conocer en la presente, que incluyen uno o más antígenos, o que se utilizan en conjunto con uno o más antígenos, se pueden utilizar para tratar tanto a niños como a adultos. Por consiguiente, un sujeto humano puede ser menor de 1 año de edad, de 1 a 5 años de edad, de 5 a 15

años de edad, de 15 a 55 años de edad, o cuando menos de 55 años de edad. Los sujetos preferidos para recibir estas composiciones inmunogénicas son los ancianos (por ejemplo, >50 años de edad, >60 años de edad, y de preferencia >65 años de edad), los jóvenes (por ejemplo, <5 años de edad), los pacientes hospitalizados, los trabajadores del cuidado de la salud, el personal del servicio armado y del ejército, las mujeres embarazadas, los crónicamente enfermos, o los pacientes inmunodeficientes. Sin embargo, las composiciones inmunogénicas no son adecuadas exclusivamente para estos grupos, y se pueden utilizar más generalmente en una población.

Las composiciones inmunogénicas dadas a conocer en la presente, que incluyen uno o más antígenos, o que se utilizan en conjunto con uno o más antígenos, se pueden administrar a los pacientes sustancialmente al mismo tiempo que (por ejemplo, durante la misma consulta o cita médica con un profesional del cuidado de la salud o en un centro de vacunación) otras vacunas, por ejemplo, sustancialmente al mismo tiempo que una vacuna de sarampión, una vacuna de paperas, una vacuna de rubéola, una vacuna de MMR, una vacuna de varicela, una vacuna de MMRV, una vacuna de difteria, una vacuna de tétanos, una vacuna de tosferina, una vacuna de DTP, una vacuna de H. influenzae tipo b conjugada, una vacuna de poliovirus inactivado, una vacuna de virus de hepatitis B, una vacuna de conjugado meningocócico (tal como una vacuna de A C W135 Y tetravalente), una vacuna de virus sincicial respiratorio, etc.

Los compuestos de la fórmula (I) formulados con adyuvantes que contienen aluminio

En algunos casos, cuando menos un compuesto de la fórmula (I) proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, se combina con un adyuvante que contiene aluminio y una cantidad efectiva de uno o más antígenos, que da como resultado una composición inmunogénica. En estas composiciones inmunogénicas, el compuesto de la fórmula (I) se enlaza al adyuvante que contiene aluminio. En estas composiciones inmunogénicas, el antígeno es cualquier antígeno proporcionado en la presente. En estas composiciones inmunogénicas, el antígeno y el compuesto de la fórmula (I), un agonista de TLR7, se co-suministran a un sitio deseado.

En la composición inmunogénica, el enlace de un compuesto de la fórmula (I) con un adyuvante que contiene aluminio no interfiere con el enlace del antígeno al adyuvante que contiene aluminio. A manera de ejemplo solamente, la Figura 1 demuestra que la adsorción de los antígenos de Neisseria meningitis al hidróxido de aluminio no es afectada por el enlace de un compuesto de la fórmula (I) al adyuvante de hidróxido de aluminio.

Estas composiciones inmunogénicas son útiles como vacunas. Estas vacunas son profilácticas (es decir, para prevenir la infección), mientras que en otros casos, estas vacunas son terapéuticas (es decir, para tratar la infección).

Los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, son agonistas de TLR7 y son potenciadores inmunitarios que imparten un efecto inmunoestimulante después de su administración cuando se comparan con las formulaciones inmunogénicas que no contienen los compuestos de la fórmula (I). En algunos casos, los compuestos de la fórmula (I) imparten un efecto inmunoestimulante después de su administración cuando se incluyen en una composición inmunogénica que tiene uno o más agentes inmuno-reguladores, mientras que en otros casos, los compuestos de la fórmula (I) imparten un efecto inmunoestimulante después de su administración cuando se incluyen en una composición inmunogénica sin la presencia de otros agentes inmuno-reguladores.

En algunos casos, estas composiciones inmunogénicas potencian la respuesta inmunitaria a través de la retención del compuesto de la fórmula (I) en el sitio de la inyección. En lugar de unir un agonista de TLR a alum, una estrategia alternativa para aumentar el tiempo de residencia de agonistas de TLR en el sitio de inyección es modificar las propiedades de hidrofiliidad, hidrofobicidad y/o solubilidad del agonista de TLR. Los compuestos no polares (hidrófobos o insolubles) pueden tener un tiempo de residencia aumentado en un sitio de inyección cuando se administran por vía intramuscular, disminuyendo así los niveles de exposición sistémica en comparación con compuestos polares (hidrófilos o solubles) con potencia similar que muestran una eliminación más rápida del sitio de inyección y una exposición sistémica más elevada. De forma similar, los compuestos no polares de Fórmula (I) pueden mostrar estas propiedades útiles

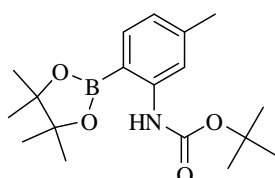
Estas composiciones inmunogénicas pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como, pero no limitándose a, proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos, sacarosa, trehalosa, lactosa, agregados de lípidos (tales como gotitas de aceite o liposomas), y partículas de virus inactivos. Las composiciones inmunogénicas típicamente también contienen diluyentes, tales como agua, solución salina, y glicerol, y opcionalmente contienen otros excipientes, tales como agentes humectantes o emulsionantes, y sustancias reguladoras del pH. Estas composiciones inmunogénicas incluyen uno o más adyuvantes adicionales proporcionados en la presente.

## Ejemplos

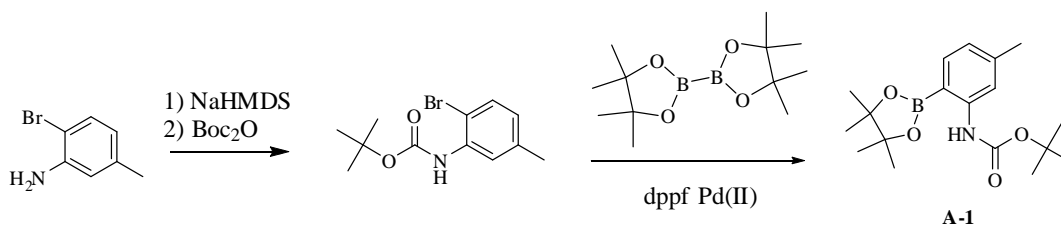
Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar, los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente, y la preparación de estos compuestos.

## Síntesis de los Compuestos de Partida

- 5 Preparación de 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil-carbamato de terbutilo (A-1)



Esquema A



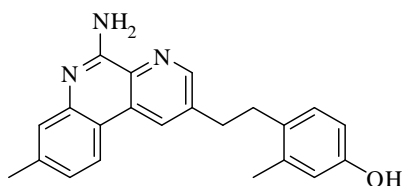
## Paso 1: 2-bromo-5-metil-fenil-carbamato de terbutilo

- 10 A una solución de 2-bromo-5-metil-anilina (1.0 equivalentes) en tetrahidrofurano (0.2 M) a 0°C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se le agregó NaHMDS 1M por goteo (2.5 equivalentes). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C, y se agregó una solución de dicarbonato de terbutilo en tetrahidrofurano. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó, y el residuo resultante se apagó con una solución acuosa de HCl 0.1N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las
- 15 capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea en un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando del 0 al 5 % de acetato de etilo en hexano para dar el 2-bromo-5-metil-fenil-carbamato de terbutilo como un aceite amarillo claro.

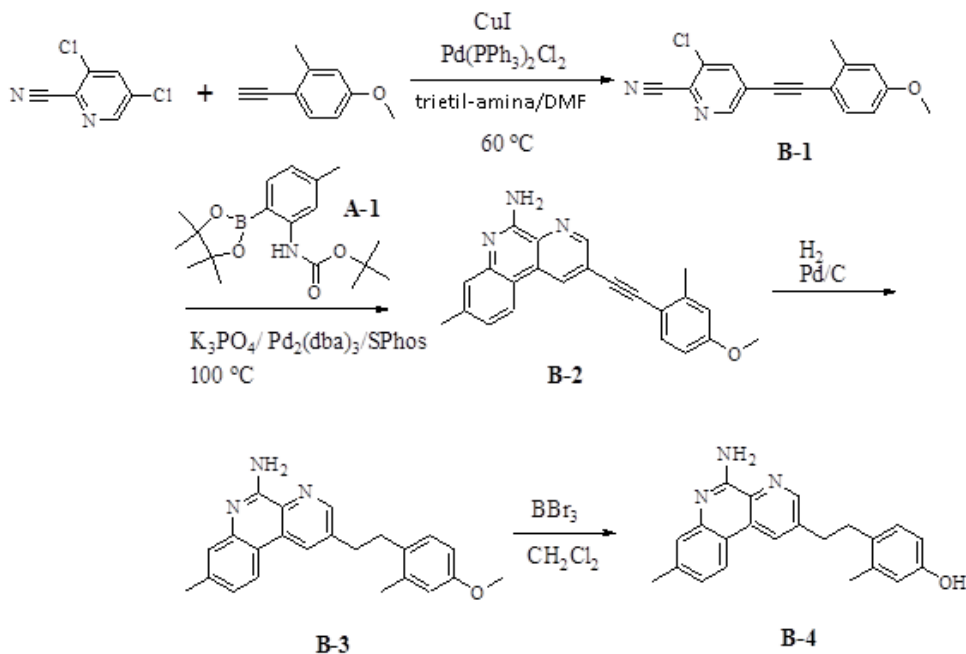
## Paso 2: 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil-carbamato de terbutilo

- 20 Se mezclaron 2-bromo-5-metil-fenil-carbamato de terbutilo (a partir del paso anterior) (1.0 equivalentes), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octa-metil-2,2'-bi-(1,3,2-dioxaborolano) (1.5 equivalentes), dicloro-[1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-paladio(II) (al 5 %), y acetato de sodio (4.5 equivalentes) en dioxano (0.2 M) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción se calentó a 100°C y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El
- 25 material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando del 0 al 8 % de éter en hexano para dar el 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil-carbamato de terbutilo (A-1).

## Preparación de 4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenol (B-4)



## Esquema B



## Paso B-1: 3-cloro-5-((4-metoxi-2-metil-fenil)-etinil)-picolinonitrilo (B-1)

- 5 A un matraz de fondo redondo tapado con septo se le agregó 1-etinil-4-metoxi-2-metil-benceno (1.1 equivalentes), 3,5-dicloro-picolinonitrilo (1 equivalente), trietil-amina (5 equivalentes), y dimetil-formamida anhidra (0.2 M). La mezcla se desgasificó (al vacío), y se enjuagó con nitrógeno tres veces. Se agregaron CuI (0.05 equivalentes), y bis-(trifenil-fosfina)-dicloro-paladio(II) (0.05 equivalentes) y se reemplazó el septo con un condensador a reflujo y el matraz se calentó a 60°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Al completarse la reacción, como se monitoreó mediante TLC, el contenido del matraz se cargó sobre una columna grande de gel de sílice previamente tratada con hexanos. La cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, hexanos:EtOAc (1.4 %)) proporcionó el producto de 3-cloro-5-((4-metoxi-2-metil-fenil)-etinil)-picolinonitrilo (B-1).

## Paso B-2: 2-((4-metoxi-2-metil-fenil)-etinil)-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-5-amina (B-2)

- 15 A un matraz de fondo redondo con condensador a reflujo se le agregaron 3-cloro-5-((4-metoxi-2-metil-fenil)-etinil)-picolinonitrilo (B-1) (1 equivalente), 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil-carbamato de terbutilo (A-1) (1.25 equivalentes), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 equivalentes), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (0.05 equivalentes), y 2-diciclohexil-fosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo (Sphos) (0.1 equivalentes). Se agregaron butanol normal y agua (5:2, 0.2 M), y el contenido se desgasificó (vacío seguido por enjuague de nitrógeno) por tres veces. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo nitrógeno a 100°C durante la noche en un baño de aceite. El contenido se enfrió y se absorbió en 200 mililitros de agua, seguido por la extracción con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentraron. La cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, del 0 al 50 % de EtOAc en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó el producto de 2-((4-metoxi-2-metil-fenil)-etinil)-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-5-amina (B-2).

## 25 Paso B-3: 2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-5-amina (B-3)

- Se preparó la 2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-5-amina a partir de 2-((4-metoxi-2-metil-fenil)-etinil)-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-5-amina (a partir del paso anterior). A un matraz de fondo redondo se le agregó 2-((4-metoxi-2-metil-fenil)-etinil)-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-5-amina (1 equivalente) con una barra de agitación. Se agregaron etanol y cloruro de metileno (1:2, 0.2 M), seguidos por paladio en carbono (polvo activado, húmedo, al 10 % sobre carbono, 0.1 equivalentes). El contenido se desgasificó (al vacío), seguido por enjuague de hidrógeno (tres veces). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche, bajo un globo de hidrógeno. Después la mezcla de reacción se filtró a

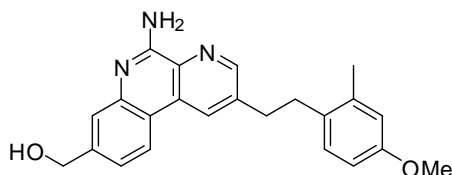
30

través de un cojín de Celite, y el cojín de Celite se lavó subsiguientemente con cloruro de metileno y EtOAc hasta que el filtrado no tuvo absorción UV. Los lavados orgánicos se concentraron. La cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, del 0 al 50 % de EtOAc en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó el producto de 2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-5-amina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.53 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 5.93 (bs, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.05 – 3.00 (dd, 2H), 2.93 – 2.88 (dd, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). LRMS [M+H] = 358.2

Paso B-4: 4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenol (B-4)

A una solución agitada de 2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-5-amina (a partir del paso anterior) en cloruro de metileno (0.2 M) en un baño de agua helada, se le agregó una solución de BBr<sub>3</sub> 1N (2 equivalentes) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de una forma por goteo. En 30 minutos la reacción se apagó con metanol, y se concentró al vacío para obtener un residuo crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando 0 a 20 % de metanol en diclorometano para dar el 4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenol (B-4) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.99 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.99 (bs, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 3.02 – 2.96 (dd, 2H), 2.86 – 2.81 (dd, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). LRMS [M+H] = 344.2.

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



Paso 1: 5-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-2-cloro-fenil-carbamato de terbutilo

A una solución de 5-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-2-cloro-anilina (comercialmente disponible) (1.0 equivalentes) en tetrahidrofurano (0.2 M) a 0°C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se le agregó por goteo NaHMDS 1M (2.5 equivalentes). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C y se agregó una solución de dicarbonato de di-terbutilo en tetrahidrofurano. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó, y el residuo resultante se apagó con una solución acuosa de HCl al 0.1N. La suspensión acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando del 0 al 30 % de EtOAc/Hexanos, para dar el 5-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-2-cloro-fenil-carbamato de terbutilo como un aceite incoloro.

Paso 2: 5-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil-carbamato de terbutilo

Se mezclan 5-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-2-cloro-fenil-carbamato de terbutilo (a partir del paso 1) (1.0 equivalentes), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octa-metil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3.0 equivalentes), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (2.5 %), XPhos (10 %), y KOAc (3 equivalentes) en dioxano (0.2 M), bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción se calentó a 110°C, y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando del 0 a 20 % de EtOAc/Hexanos para dar el 5-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil-carbamato de terbutilo como una espuma blanca.

Paso 3: 3-cloro-5-((4-metoxi-2-metil-fenil)-etnil)-picolinonitrilo

A un matraz de fondo redondo tapado con septo se le agregó 1-etnil-4-metoxi-2-metil-benceno (comercialmente disponible, 1.1 equivalentes), 3,5-dicloro-picolinonitrilo (comercialmente disponible, 1 equivalente), trietil-amina (5 equivalentes), y dimetil-formamida anhidra (0.2 M). Se puso al vacío y se enjuagó tres veces. Se agregaron CuI (0.05 equivalentes), y bis-(trifenil-fosfina)-dicloro-paladio(II) (0.05 equivalentes). Se reemplazó el septo con un condensador a reflujo y el matraz se calentó a 60°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Al completarse la reacción, como se monitoreó mediante TLC, el contenido del matraz se cargó sobre una columna grande de gel de sílice previamente tratada con hexanos. La



cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, hexanos:EtOAc (1:4 %)) proporcionó el 3-cloro-5-((4-metoxi-2-metil-fenil)-etil)-picolinonitrilo.

Paso 4: 8-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-2-((4-metoxi-2-metil-fenil)-etil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-5-amina

5 A un matraz de fondo redondo con condensador a reflujo se le agregaron 3-cloro-5-((4-metoxi-2-metil-fenil)-etil)-picolinonitrilo (a partir del paso 3) (1 equivalente), 5-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil-carbamato de ter-butilo (a partir del paso 2) (1.25 equivalentes),  $K_3PO_4$  (2 equivalentes), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (0.05 equivalentes), y 2-diciclohexil-fosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo (0.1 equivalentes). Se agregaron butanol normal y agua (5:2, 0.2M), y el contenido se desgasificó (al vacío, seguido por enjuague de nitrógeno) por tres veces. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo nitrógeno a 100°C durante la noche en un baño de aceite. El contenido se enfrió y se absorbió en agua seguido por la extracción con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $Na_2SO_4$ ), y se concentraron. La cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, del 0 al 50 % de EtOAc en  $CH_2Cl_2$ ) proporcionó la 8-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-2-((4-metoxi-2-metil-fenil)-etil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-5-amina como un sólido.

15 Paso 5: 8-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-5-amina

20 A un matraz de fondo redondo se le agregó 8-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-2-((4-metoxi-2-metil-fenil)-etil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-5-amina (a partir del paso 4) (1 equivalente) con una barra de agitación. Se agregaron etanol y cloruro de metileno (1:2, 0.2 M), seguido por paladio en carbono (polvo activado, húmedo, al 10 % sobre carbono, 0.1 equivalentes). El contenido se puso al vacío, seguido por enjuague de hidrógeno por tres veces. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite, y el cojín de Celite se lavó subsiguientemente con cloruro de metileno y EtOAc hasta que el filtrado no tuvo absorción UV. Los lavados orgánicos combinados se concentraron. La cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, del 0 al 50 % de EtOAc en  $CH_2Cl_2$ ) proporcionó la 8-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-5-amina como un sólido amarillo.

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

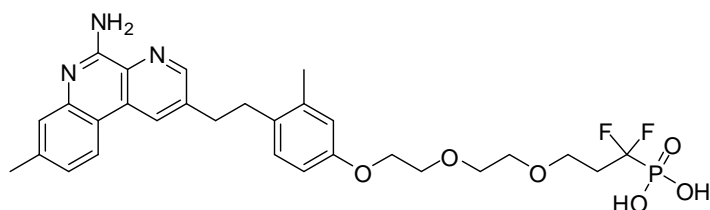
30 La 8-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-5-amina (a partir del paso 5) (1.0 equivalentes), y TBAF (1.1 equivalentes) en tetrahydrofurano se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con  $NaHCO_3$  saturado. Las dos fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con  $Et_2O$ . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$  anhidro, y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando del 0 al 5 % de metanol/diclorometano para dar el 5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-metanol (2-1) como un sólido blanco.  $^1H$  RMN (acetona-  $d_6$ ):  $\delta$  8.79 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.57 (br s, 2H), 4.47 (d, 2H), 4.32 (t, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.17 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.30 (s, 3H). LRMS  $[M+H] = 374.2$ .

Síntesis de los Compuestos de Ejemplo

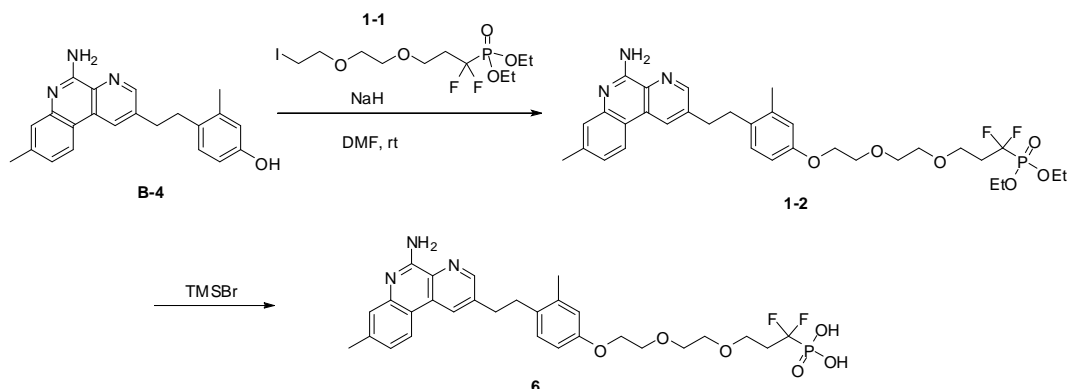
### Ejemplo 1

(Tabla 1: Compuesto 6)

40 Síntesis del ácido 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-etoxi)-1,1-difluoro-propil-fosfónico (6)



## Esquema 1



## Paso 1: 1,1-difluoro-3-(2-(2-yodo-etoxi)-etoxi)-propil-fosfonato de dietilo (1-1)

5 A una solución de difluoro-metil-fosfonato de dietilo (1.0 equivalentes) en tetrahidrofurano (0.8 M) a  $-78^{\circ}\text{C}$  se le agregó lentamente una solución de LDA (2M, 1.1 equivalentes) en heptano/THF/etil-benceno, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. En un matraz de reacción separado, se enfrió una solución de 1,2-bis-(2-yodo-etoxi)-etano (1.0 equivalentes) en tetrahidrofurano (0.8M) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . A esta solución se transfirió, mediante cánula, la solución de alquil-litio recién preparada, y la mezcla de reacción se dejó agitando durante 1 hora a  $-78^{\circ}\text{C}$ . En este punto, se removió el baño frío y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se apagó con una solución acuosa de HCl 1M. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y los volátiles se removieron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar el 1,1-difluoro-3-(2-(2-yodo-etoxi)-etoxi)-propil-fosfonato de dietilo (1-1) como un aceite color amarillo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.23-4.31 (m, 4H), 3.75-3.80 (m, 4H), 3.60-3.67 (m, 4H), 3.26 (t, 2H), 2.33-2.50 (m, 2H), 1.38 (t, 6H).

## Paso 2: Síntesis de 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-etoxi)-1,1-difluoro-etil-fosfonato de dietilo (1-2)

20 A una solución de 4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenol (B-4) (1.0 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (0.10 M) a  $22^{\circ}\text{C}$ , se le agregó una dispersión de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (1.5 equivalentes), y la mezcla resultante se dejó agitando durante 30 minutos, en este punto se agregó 1,1-difluoro-3-(2-(2-yodo-etoxi)-etoxi)-propil-fosfonato de dietilo (1.2 equivalentes) a esta mezcla. La mezcla de reacción, entonces, se dejó agitar durante 18 horas, después de lo cual se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas bifásicas se separaron, y la capa orgánica se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y los volátiles se removieron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando del 0 al 50 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos para proporcionar 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-etoxi)-1,1-difluoro-propil-fosfonato de dietilo (1-2) como un sólido.

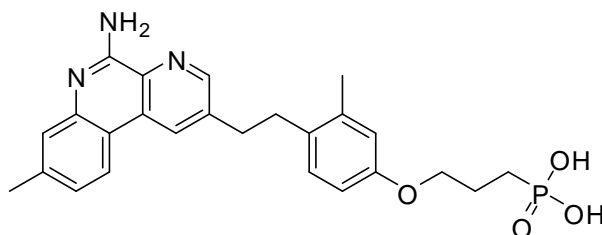
## Paso 3: Síntesis de ácido 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-etoxi)-1,1-difluoro-etil-fosfónico (6)

35 A una solución de 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-etoxi)-1,1-difluoro-propil-fosfonato de dietilo (1-2) (1.0 equivalentes) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.10 M) a  $0^{\circ}\text{C}$  se le agregó lentamente bromuro de trimetil-sililo (10 equivalentes). Después de 1 hora se removió el baño helado y la mezcla de reacción se dejó agitando a  $22^{\circ}\text{C}$  durante 18 horas. En este punto, los volátiles se removieron al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando  $\text{NH}_4\text{OAc}$  0.5mM del 20 al 90 % (en MeCN) hasta  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10mM (en agua) gradiente hasta suministrar el ácido 3-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-etoxi)-1,1-difluoro-propil-fosfónico (6) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (Sulfóxido de dimetilo- $d_6$ ):  $\delta$  8.83 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.09 (br, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.54-3.59 (m, 2H), 3.48-3.50 (m, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06-2.21 (m, 2H). LRMS [M+H] = 590.2

## Ejemplo de referencia 2

(Tabla 1: Compuesto 1)

Síntesis de ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-propil-fosfónico (1)



Paso 1: 3-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-propil-fosfonato de dietilo

5 Se preparó 3-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-propil-fosfonato de dietilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 2, pero utilizando 3-el bromo-propil-fosfonato de dietilo comercialmente disponible como el reactivo.

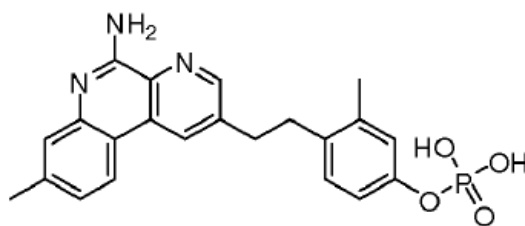
Paso 2: Ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-propil-fosfónico

10 Se preparó el ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-propil-fosfónico (1) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 3, pero utilizando 3-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-propil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior. Se agregó ácido trifluoro-acético a la muestra de  $^1\text{H}$  RMN para solubilizar el compuesto para el análisis. El  $^1\text{H}$  RMN (sulfóxido de dimetilo- $d_6$ ) obtenido para la ácido 3-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-propil-fosfónico (1) fue:  $\delta$  9.72 (br, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.96 (br, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.54 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.74 (s, 1H), 6.66 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 3.95 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.14 (t, 2H, J = 8.6 Hz), 2.97 (t, 2H, J = 8.6 Hz), 2.50 (s, 3H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H). LRMS [M+H] = 466.2

### Ejemplo 3

(Tabla 1: Compuesto 2)

Síntesis de dihidrogeno fosfato de 4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenilo (2)



20

Paso 1: Dibencil-fosfato de 4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenilo

Se preparó el dibencil-fosfato de 4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 2, pero utilizando fosforocloridato de dibencilo comercialmente disponible como el reactivo.

25 Paso 2: Dihidrogeno fosfato de 4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenilo

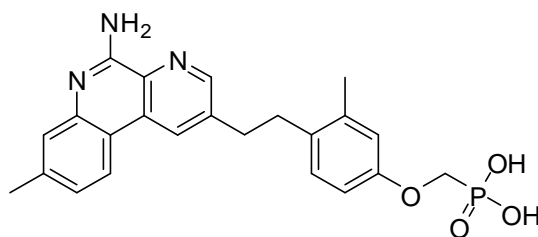
30 El dibencil-fosfato de 4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenilo (1.0 equivalentes), y Pd/C al 10 % (equivalente del 20 % en peso) en metanol (0.66 M) se dejaron agitándose durante 18 horas bajo un globo de  $\text{H}_2$ . En este punto, la mezcla de reacción se pasó a través de un cojín de Celite, lavando con una mezcla de  $\text{CHCl}_3$ :MeOH, 2:1. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y los volátiles se removieron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente del 20 al 90 % de  $\text{NH}_4\text{OAc}$  0.5mM (en MeCN) hasta  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10mM (en agua) para dar el dihidrogeno fosfato de 4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenilo (2) como un sólido. Se agregó ácido trifluoro-acético a la muestra de  $^1\text{H}$  RMN para solubilizar el compuesto para el análisis.  $^1\text{H}$  RMN (Sulfóxido de dimetilo- $d_6$ ):  $\delta$  9.69 (br, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J = 8.4

Hz), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 7.22 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.10 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (d, 1H, J = 6.1 Hz), 3.15 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 3.00 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.50 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). LRMS [M+H] = 424.1

#### Ejemplo 4

5 (Tabla 1: Compuesto 3)

Síntesis del ácido (4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil-fosfónico (3)



Paso 1: (4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil-fosfonato de dietilo

10 El (4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 2, pero utilizando el 4-metil-bencen-sulfonato de (dietoxi-fosforil)-metilo comercialmente disponible como el reactivo.

Paso 2: Ácido (4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil-fosfónico

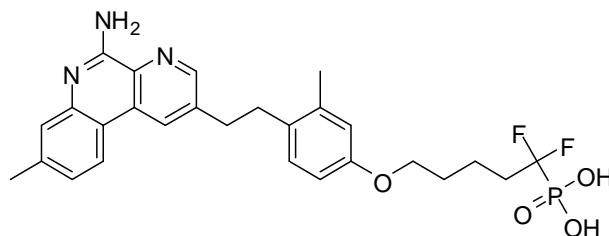
15 El ácido (4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil-fosfónico (3) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 3, pero utilizando (4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior. El <sup>1</sup>H RMN (sulfóxido de dimetilo-d6) obtenido para el ácido (4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil-fosfónico (3) fue: δ 8.86 (br, 1H), 8.67 (br, 1H), 8.34 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.73 (s, 1H), 6.69 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.60 (s, 1H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.10 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 2.94 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 2.45 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). LRMS [M+H] = 438.2

20

#### Ejemplo 5

(Tabla 1: Compuesto 4)

Síntesis para el ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-pentil-fosfónico (4)



25

Paso 1: 5-bromo-1,1-difluoro-pentil-fosfonato de dietilo

El 5-bromo-1,1-difluoro-pentil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 1, pero utilizando el 1,4-dibromo-butano comercialmente disponible como el reactivo.

30 Paso 2: 5-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-pentil-fosfonato de dietilo

El 5-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-pentil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 2, pero utilizando 5-bromo-

1,1-difluoro-pentil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior como el reactivo.

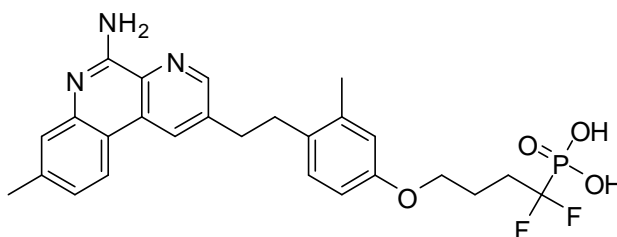
Paso 3: Ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-pentil-fosfónico (4)

5 El ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-pentil-fosfónico (4) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 3, pero utilizando 5-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-pentil-fosfonato de dietilo a partir del paso 2. Se agregó ácido trifluoro-acético a la muestra de <sup>1</sup>H RMN para solubilizar el compuesto para el análisis. El <sup>1</sup>H RMN (Sulfóxido de dimetilo-d6) obtenido para el ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-pentil-fosfónico (4) fue: δ 9.70 (br, 1H), 9.33 (br, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.74 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 3.91 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.14 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 2.97 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 2.50 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13-1.94 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 2H). LRMS [M+H] = 530.2

### Ejemplo 6

(Tabla 1: Compuesto 5)

15 Síntesis de ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-butil-fosfónico (5)



Paso 1: 4-bromo-1,1-difluoro-butil-fosfonato de dietilo

20 El 4-bromo-1,1-difluoro-butil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 1, pero utilizando 1,3-dibromo-propano comercialmente disponible como el reactivo.

Paso 2: 4-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-butil-fosfonato de dietilo

25 El 4-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-butil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 2, pero utilizando 4-bromo-1,1-difluoro-butil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior como el reactivo.

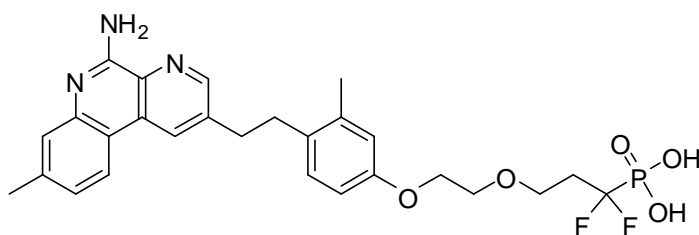
Paso 3: Ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-butil-fosfónico (5)

30 El ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-butil-fosfónico (5) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 3, pero utilizando 4-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-butil-fosfonato de dietilo a partir del paso 2. Se agregó ácido trifluoro-acético a la muestra de <sup>1</sup>H RMN para solubilizar el compuesto para el análisis. El <sup>1</sup>H RMN (Sulfóxido de dimetilo-d6) obtenido para el ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-butil-fosfónico (5) fue: δ 9.71 (br, 1H), 9.33 (br, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.53 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.76 (s, 1H), 6.70 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 3.97 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.15 (t, 2H, J = 8.5 Hz), 2.98 (t, 2H, J = 8.5 Hz), 2.50 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.21-2.06 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H). LRMS [M+H] = 516.2

### Ejemplo 7

(Tabla 1: Compuesto 7)

40 Síntesis de ácido 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-1,1-difluoro-propil-fosfónico (7)



Paso 1: 3-(2-bromo-etoxi)-1,1-difluoro-propil-fosfonato de dietilo

Un matraz de fondo redondo secado al horno se cargó con tetrahidrofurano seco (1.07 M), y di-isopropil-  
 5 amina (2.0 equivalentes). El matraz se enfrió en un baño de acetona/hielo seco, y se trató con n-butil-litio (1.6  
 equivalentes) solución en ciclohexano (1.52 M) en una forma por goteo mediante una jeringa. El matraz se  
 transfirió a un baño de agua helada al completarse la adición, y se agitó durante 30 minutos. El matraz  
 entonces se enfrió de nuevo hasta el baño de acetona/hielo seco, y se trató con una solución de difluoro-metil-  
 fosfonato de dietilo (1.0 equivalentes) en HMPA (1:1 volumen/volumen) mediante una jeringa. La agitación se  
 dejó proceder durante una hora. A la mezcla de reacción anterior, se le agregó una solución enfriada de 1-  
 10 bromo-2-(2-bromo-etoxi)-etano (3.0 equivalentes) en tetrahidrofurano (3 M), rápidamente a través de una  
 jeringa, y la reacción se dejó agitando durante otras 3 horas antes de apagar con HCl 1N. El matraz se  
 calentó a temperatura ambiente, y el pH se ajustó a <4 con HCl 1N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3  
 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró al vacío. El  
 material crudo se purificó mediante Combiflash utilizando del 0 a 75 % de EtOAc en hexanos, seguida por RP-  
 15 HPLC (0.035 % ácido trifluoro-acético en ACN:ácido trifluoro-acético al 0.05 % en H<sub>2</sub>O, columna C18), para  
 proporcionar el 3-(2-bromo-etoxi)-1,1-difluoro-propil-fosfonato de dietilo como un aceite amarillo pálido.

Paso 2: 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-1,1-difluoro-propil-  
 fosfonato de dietilo

El 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-1,1-difluoro-propil-  
 20 fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 2, pero  
 utilizando 3-(2-bromo-etoxi)-1,1-difluoro-propil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior como el reactivo.

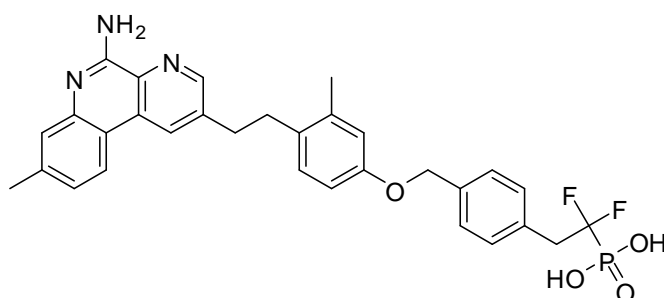
Paso 3: Ácido 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-1,1-difluoro-  
 propil-fosfónico

El ácido 3-(2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-1,1-difluoro-propil-  
 25 fosfónico (7) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 3, pero utilizando 3-  
 (2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-1,1-difluoro-propil-fosfonato de  
 dietilo a partir del paso anterior 2. El <sup>1</sup>H RMN (Sulfóxido de dimetilo-d<sub>6</sub>) obtenido para el ácido 3-(2-(4-(2-(5-  
 amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-1,1-difluoro-propil-fosfónico (7) fue: δ 8.83  
 30 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.36 (s, 1H), 7.26 (br, 2H), 7.16 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.07 (d, 1H,  
 J = 8.4 Hz), 6.75 (s, 1H), 6.66 (d, 1H, 8.3 J = Hz), 4.00 (t, 2H, J = 4.4 Hz), 3.67 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 3.08 (t, 2H,  
 J = 6.8 Hz), 2.94 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.22-2.09 (m, 2H). LRMS [M+H] = 546.2

**Ejemplo 8**

(Tabla 1: Compuesto 8)

Síntesis de ácido 2-(4-((4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil)-fenil)-1,1-  
 35 difluoro-etil-fosfónico (8)



Paso 1: 2-(4-(bromo-metil)-fenil)-1,1-difluoro-etil-fosfonato de dietilo

El 2-(4-(bromo-metil)-fenil)-1,1-difluoro-etil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 1, pero utilizando 1,4-bis-(bromo-metil)-benceno comercialmente disponible como el reactivo.

5 Paso 2: 2-(4-((4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil)-fenil)-1,1-difluoro-etil-fosfonato de dietilo

10 El 2-(4-((4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil)-fenil)-1,1-difluoro-etil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 2, pero utilizando 2-(4-(bromo-metil)-fenil)-1,1-difluoro-etil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior como el reactivo.

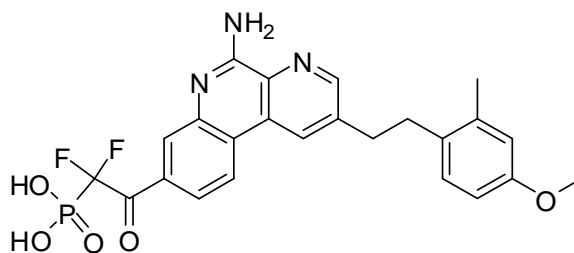
Paso 3: Ácido 2-(4-((4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil)-fenil)-1,1-difluoro-etil-fosfónico

15 El ácido 2-(4-((4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil)-fenil)-1,1-difluoro-etil-fosfónico (8) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 3, pero utilizando 2-(4-((4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil)-fenil)-1,1-difluoro-etil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior 3. Se agregó ácido trifluoro-acético a la muestra de  $^1\text{H}$  RMN para solubilizar el compuesto para el análisis. El  $^1\text{H}$  RMN (Sulfóxido de dimetilo- $d_6$ ) obtenido para el ácido 2-(4-((4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil)-fenil)-1,1-difluoro-etil-fosfónico (8) fue:  $\delta$  9.71 (br, 1H), 9.35 (br, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 5.04 (s, 2H), 3.84-3.73 (m, 2H), 3.15 (t, 2H, J = 8.5 Hz), 2.99 (t, 2H, J = 8.5 Hz), 2.50 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). LRMS [M+H] = 578.2

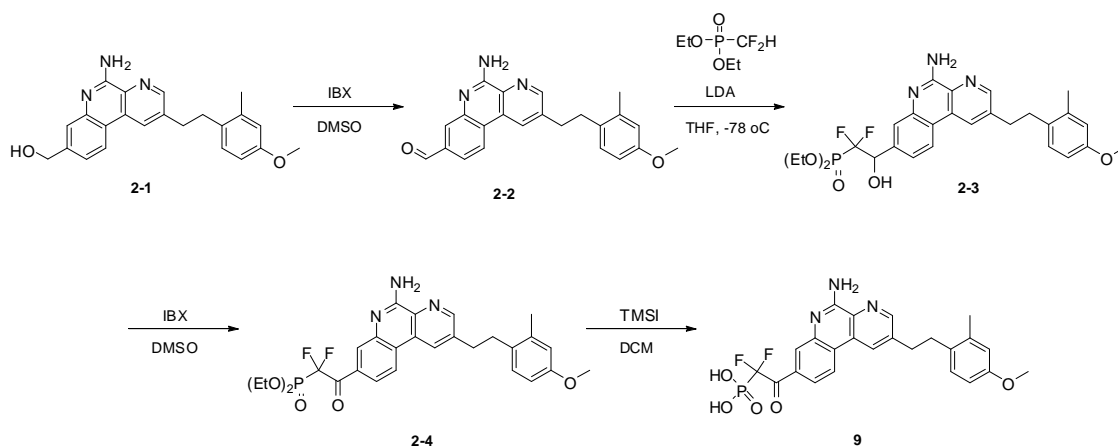
### Ejemplo 9

(Tabla 1: Compuesto 9)

25 Síntesis del ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-oxo-etil-fosfónico (9)



## Esquema 2



## Paso 1: 5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-carbaldehído (2-2)

5 A una solución de (5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-metanol (2-1), 1.0 equivalentes en sulfóxido de dimetilo (0.15 M) a temperatura ambiente se le agregó IBX (1.5 equivalentes). La reacción se agitó durante 2.5 horas, y entonces se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con 2 % de metanol/dicloro-metano (4 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando un gradiente del 0 al 5 % de metanol/dicloro-metano para proporcionar 5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-carbaldehído (2-2) como un sólido.

## Paso 2: 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-hidroxi-etil-fosfonato de dietilo (2-3)

15 A una solución de difluoro-metil-fosfonato de dietilo (3.0 equivalentes) en tetrahidrofurano (0.3 M) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno se le agregó por goteo LDA 2M (3.0 equivalentes, grado comercial). La reacción se agitó a -78°C durante 25 minutos, y se agregó lentamente una solución de 5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-carbaldehído (2-2) (1.0 equivalentes) en tetrahidrofurano (0.1 M). La reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, 0°C durante 1 hora, y entonces se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se apagó con una solución de cloruro de amonio acuosa saturada y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando a gradiente del 0 al 5 % de metanol/dicloro-metano para proporcionar el 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-hidroxi-etil-fosfonato de dietilo (2-3) como un sólido.

## Paso 3: 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-oxo-etil-fosfonato de dietilo (2-4)

25 A una solución de 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-hidroxi-etil-fosfonato de dietilo (2-3) (1.0 equivalentes) en 1:1 DMSO/acetato de etilo (0.07 M), se le agregó IBX (1.5 equivalentes). La reacción se calentó a 80°C durante 1 hora, y entonces se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con agua (2 veces), salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando a gradiente del 0 al 5 % de metanol/dicloro-metano para proporcionar el 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-oxo-etil-fosfonato de dietilo (2-4) como un sólido.

## Paso 4: Ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-oxo-etil-fosfónico (9)

35 A una solución de 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-oxo-etil-fosfonato de dietilo (2-4) (1.0 equivalentes) en dicloro-metano (0.05 M) a 0°C se le agregó TMSI (5.0 equivalentes). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas y se agregó más TMSI (2.5 equivalentes). La reacción se agitó durante otros 30 minutos, y entonces se apagó con pequeñas cantidades

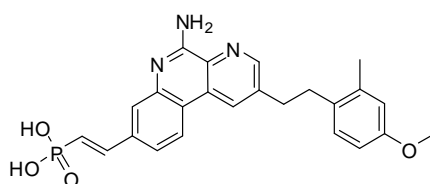


de agua. El dicloro-metano se removió por evaporación, y entonces se agregó DMSO/agua. La mezcla se ajustó a un pH 9 y se purificó directamente sobre RP-HPLC utilizando una columna C18, eluyendo con gradiente del 10 al 40 % 95:5 (MeCN/5 mM NH<sub>4</sub>OAc) en 10 mM NH<sub>4</sub>OAc (pH 9). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío, para dar el ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-1,1-difluoro-2-oxo-etil-fosfónico (9) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (Sulfóxido de dimetilo-d6): δ 8.82 (s, 1H), 8.5 (br, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.2 (br, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.2 (br, 2H), 7.05 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.73 (s, 1H), 6.67 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 3.70 (s, 3H), 2.99-2.87 (m, 4H), 2.25 (s, 3H). LRMS [M+H] = 502.2

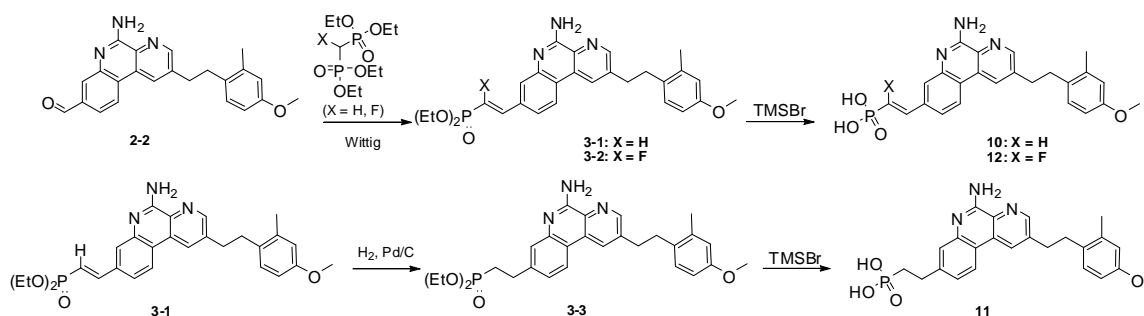
### Ejemplo 10

10 (Tabla 1: Compuesto 10)

Síntesis de ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-vinil-fosfónico (10)



Esquema 3



15

Paso 1: 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-vinil-fosfonato de (E)-dietilo (3-1)

A una suspensión agitada de NaH (1.2 equivalentes) en tetrahidrofurano (0.1 M), enfriada a 0°C, se le agregó una solución de metilen-difosfonato de tetraetilo (1.3 equivalentes) en tetrahidrofurano (0.21 M). A la mezcla de reacción resultante se le agregó una solución de 5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-carbaldehído (2-2) (Ejemplo 9 – Paso 1) (1.0 equivalentes) en tetrahidrofurano (0.08 M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces los solventes se removieron al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando a gradiente del 0 al 5 % de metanol/dicloro-metano para proporcionar el 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-vinil-fosfonato de (E)-dietilo (3-1) como un sólido incoloro.

25 Paso 2: Ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-vinil-fosfónico (10)

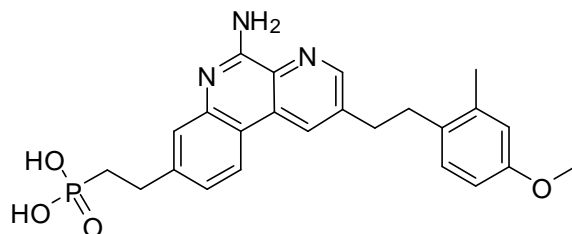
A una solución de 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-vinil-fosfonato de (E)-dietilo (3-1) (1.0 equivalentes) en dicloro-metano (0.095 M) a 0°C se le agregó TMSBr (10 equivalentes). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se apagó con pequeñas cantidades de metanol. El dicloro-metano se removió por evaporación, y entonces se agregó DMSO/agua. La mezcla se ajustó a un pH de 9 y se purificó directamente sobre RP-HPLC utilizando una columna C18, eluyendo con gradiente del 10 al 40 % 95:5 (MeCN/5 mM NH<sub>4</sub>OAc) en 10 mM NH<sub>4</sub>OAc (pH de 9). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío, para dar el ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-vinil-fosfónico (10) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (Sulfóxido de dimetilo-d6): δ 9.76 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.87 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.78 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H, J = 17.6, 21.6 Hz), 7.03 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.69 (m, 2H), 6.61 (dd, 1H, J = 2.8, 8.4 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.14–3.06 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.23 (s, 3H). LRMS [M+H] = 450.2

35

**Ejemplo 11**

(Tabla 1: Compuesto 11)

Síntesis del ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-etil-fosfónico (11)



5 Paso 1: 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-etil-fosfonato de dietilo (3-3)

A una solución de 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-vinil-fosfonato de (E)-dietilo (3-1) (Ejemplo 10 – Paso 1) (1.0 equivalentes) en dicloro-metano (0.05 M), y EtOH (0.08 M), se le agregó paladio al 10 % sobre carbón (0.09 equivalentes). Un frasco de reacción se cargó con un globo de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se completó la reacción, se monitoreó mediante LCMS, se removieron los solventes, y el residuo resultante se purificó mediante un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando a gradiente del 0 al 5 % de metanol/dicloro-metano para proporcionar el 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-etil-fosfonato de dietilo (3-3).

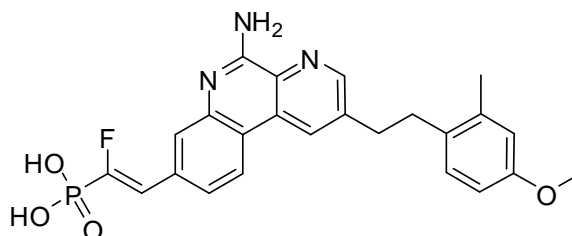
Paso 2: Ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-etil-fosfónico (11)

A una solución de 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-etil-fosfonato de dietilo (3-3) (1.0 equivalentes) en dicloro-metano (0.02 M) a 0°C se le agregó TMSBr (10 equivalentes). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se apagó con pequeñas cantidades de metanol. El dicloro-metano se removió por evaporación, y entonces se agregó DMSO/agua. La mezcla se ajustó a un pH de 9 y se purificó directamente sobre RP-HPLC utilizando una columna C18, eluyendo con gradiente del 10 al 40 % 95:5 (MeCN/5 mM NH<sub>4</sub>OAc) en 10 mM NH<sub>4</sub>OAc (pH 9). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío, para dar el ácido 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-etil-fosfónico (11) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (Sulfóxido de dimetilo-d<sub>6</sub>): δ 9.66 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 6.61 (dd, 1H, J = 2.8, 8.4 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.14–3.06 (m, 2H), 3.00–2.90 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.02–1.92 (m, 2H). LRMS [M+H] = 452.2

**Ejemplo 12**

(Tabla 1: Compuesto 12)

Síntesis del ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-1-fluoro-vinil-fosfónico (12)



30 Paso 1: 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-1-fluoro-vinil-fosfonato de (E)-dietilo (3-2)

A una solución agitada de fluoro-metilen-difosfonato de tetraetilo (2.5 equivalentes) en tetrahidrofurano (0.27 M), enfriada a -78°C, se le agregó una solución de LDA (1.8M en etil-benceno/pentano/hexano, 2.0 equivalentes). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 30 minutos, antes de enfriar de nuevo a -78°C. Se agregó una solución de 5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-

fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-carbaldehído (2-2) (Ejemplo 9 – Paso 1) (1.0 equivalentes) en tetrahidrofurano (0.18 M), y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente lentamente. La reacción se apagó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando a gradiente del 0 al 5 % de metanol/dicloro-metano para proporcionar el 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-1-fluoro-vinil-fosfonato de (E)-dietilo (3-2) como un sólido incoloro.

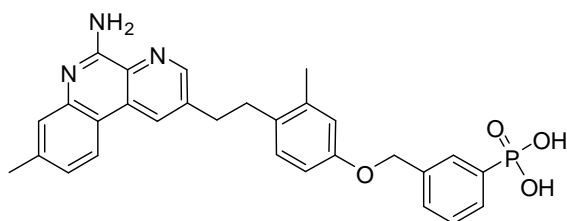
Paso 2: Ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-1-fluoro-vinil-fosfónico (12)

A una solución de 2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-1-fluoro-vinil-fosfonato de (E)-dietilo (3-2) (1.0 equivalentes) en dicloro-metano (0.05 M) a 0°C se le agregó TMSBr (10 equivalentes). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se apagó con pequeñas cantidades de metanol. El dicloro-metano se removió por evaporación, y entonces se agregó DMSO/agua. La mezcla se ajustó a un pH de 9 y se purificó directamente sobre RP-HPLC utilizando una columna C18, eluyendo con gradiente del 10 al 40 % 95:5 (MeCN/5 mM NH<sub>4</sub>OAc) en 10 mM NH<sub>4</sub>OAc (pH 9). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío, para dar el ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-1-fluoro-vinil-fosfónico (12) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (Sulfóxido de dimetilo-d6): δ 9.80 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.08 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.83–6.65 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.18–3.12 (m, 2H), 3.02–2.96 (m, 4H), 2.28 (s, 3H). LRMS [M+H] = 468.1

### Ejemplo 13

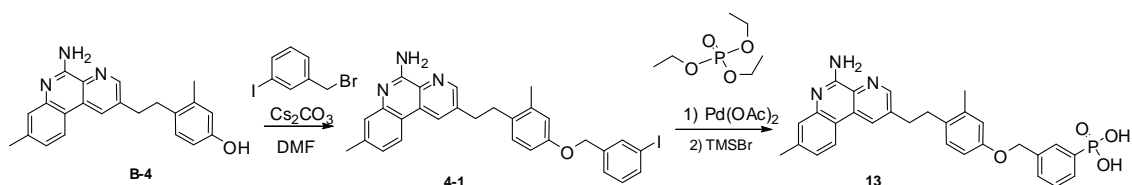
(Tabla 1: Compuesto 13)

Síntesis de ácido 3-((4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil)-fenil-fosfónico (13)



25

Esquema 4



Paso 1: 2-(4-(3-yodo-benciloxi)-2-metil-fenil)-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-5-amina (4-1)

A una solución de 4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenol (B-4) (1.0 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (0.10 M) a 22°C se le agregó carbonato de cesio (1.5 equivalentes), y la mezcla resultante se dejó agitándose durante 30 minutos en este punto, se agregó 1-(bromo-metil)-3-yodo-benceno (1.5 equivalentes) a esta mezcla. La mezcla de reacción se dejó agitándose a 55°C durante 18 horas, después de lo cual se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas bifásicas se separaron, y la capa orgánica se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y los volátiles se removieron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando del 0 al 50 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos para proporcionar la 2-(4-(3-yodo-benciloxi)-2-metil-fenil)-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-5-amina (4-1) como un sólido.

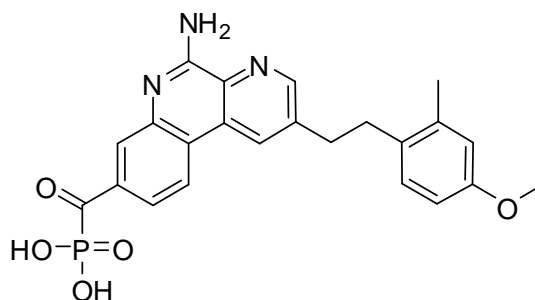
Paso 2: Ácido 3-((4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil)-fenil-fosfónico (13)

A una solución agitada de 2-(4-(3-yodo-benciloxi)-2-metil-fenil)-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-5-amina (1.0 equivalentes) en trietilo fosfato (1.05 equivalentes), se le agregó acetato de paladio (0.08 equivalentes). La mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante la noche. Después de que la reacción se enfrió a temperatura ambiente, el residuo se absorbió en dicloro-metano (0.27 M) a 0°C, y se trató con TMSBr (11 equivalentes). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se apagó con pequeñas cantidades de metanol. El dicloro-metano se removió por evaporación, y entonces se agregó DMSO/agua. La mezcla se ajustó a un pH de 9 y se purificó directamente sobre RP-HPLC utilizando una columna C18, eluyendo con un gradiente del 10 al 40 % de 95:5 de (MeCN/5 mM NH<sub>4</sub>OAc) en NH<sub>4</sub>OAc 10 mM (pH 9). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío, para dar el ácido 3-((4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil)-fenil-fosfónico (13) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (Sulfóxido de dimetilo-d6): δ 8.84 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.60–7.54 (m, 1H), 7.30–7.20 (m, 2H), 7.15 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.04 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.12–2.92 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). LRMS [M+H] = 514.2

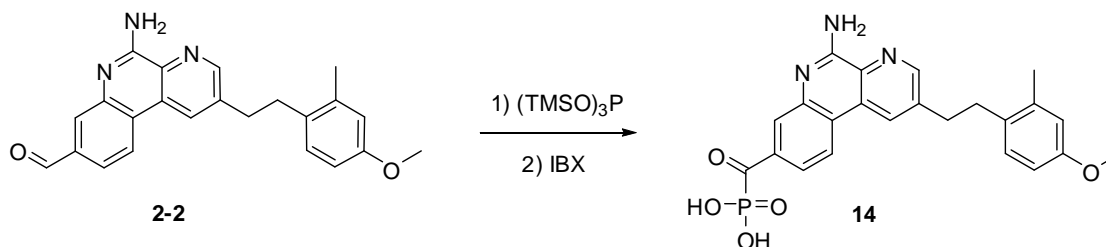
### 15 Ejemplo 14

(Tabla 1: Compuesto 14)

Síntesis del ácido 5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-carbonil-fosfónico (14)



Esquema 5

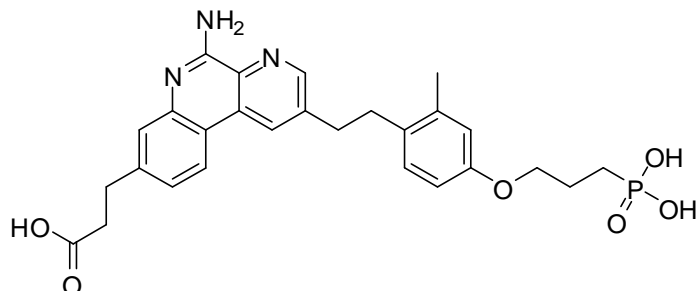


A una suspensión agitada de 5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-carbaldehído (2-2) (Ejemplo 9 – Paso 1) (1.0 equivalentes) en tolueno (0.27 M), se le agregó tris-(trimetil-sililo)-fosfito (1.0 equivalentes). La reacción se agitó a 80°C durante 60 minutos, entonces se removieron los solventes, y el residuo resultante se absorbió en sulfóxido de dimetilo (0.27 M), y se agregó IBX (1.5 equivalentes). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas, y se filtró y se purificó directamente sobre RP-HPLC utilizando una columna C18, eluyendo con un gradiente del 10 al 40 % 95:5 (MeCN/5 mM NH<sub>4</sub>OAc) en 10 mM NH<sub>4</sub>OAc (pH 9). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentra al vacío, para dar el ácido 5-amino-2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-carbonil-fosfónico (14) como un sólido. <sup>1</sup>H RMN (Sulfóxido de dimetilo-d6): δ 9.84 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.76 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.60 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 6.62 (dd, 1H, J = 2.8, 8.4 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.15–3.09 (m, 2H), 2.97–2.91 (m, 2H), 2.23 (s, 3H). LRMS [M+H] = 452.1

### Ejemplo 15

(Tabla 1: Compuesto 15)

Síntesis del ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(3-fosfono-propoxi)-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (15)



Paso 1: Ácido 3-(5-amino-2-(4-(3-(dietoxi-fosforil)-propoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico

- 5 Se preparó el ácido 3-(5-amino-2-(4-(3-(dietoxi-fosforil)-propoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 – Paso 11, pero utilizando 3-bromo-propil-fosfonato de dietilo comercialmente disponible como el reactivo.

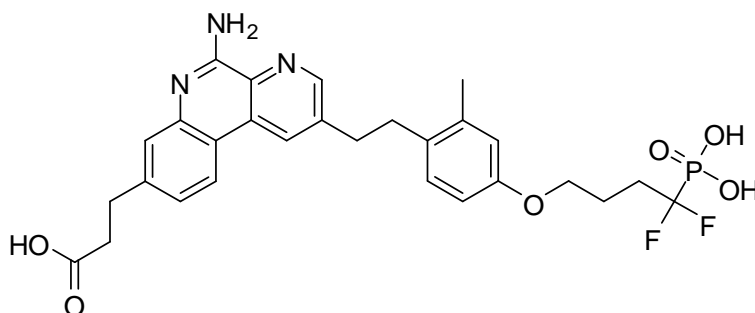
Paso 2: Ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(3-fosfono-propoxi)-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (15)

- 10 Se preparó el ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(3-fosfono-propoxi)-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (15) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 – Paso 12, pero utilizando ácido 3-(5-amino-2-(4-(3-(dietoxi-fosforil)-propoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico a partir del paso anterior. El  $^1\text{H}$  RMN (MeOD-d<sub>4</sub>) obtenido para el ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(3-fosfono-propoxi)-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (15) fue:  $\delta$  8.60 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 3.93(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.49–3.47 (m, 2H), 3.14–3.09 (m, 2H), 2.99–2.95 (m, 2H), 2.69–2.64 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.02–2.00 (m, 2H), 1.74–.66 (m, 2H). LRMS [M+H] = 524.2
- 15

### Ejemplo 16

(Tabla 1: Compuesto 16)

- 20 Síntesis del ácido 3-(5-amino-2-(4-(4,4-difluoro-4-fosfono-butoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (16)



Paso 1: 4-bromo-1,1-difluoro-butil-fosfonato de dietilo

El 4-bromo-1,1-difluoro-butil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 1, pero utilizando 1,3-dibromo-propano comercialmente disponible como el reactivo.

- 25 Paso 2: Ácido 3-(5-amino-2-(4-(4-(dietoxi-fosforil)-4,4-difluoro-butoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico

Se preparó el ácido 3-(5-amino-2-(4-(4-(dietoxi-fosforil)-4,4-difluoro-butoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 – Paso 11, pero utilizando 4-bromo-1,1-difluoro-butil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior 1 como el reactivo.

- 30 Paso 3: Ácido 3-(5-amino-2-(4-(4,4-difluoro-4-fosfono-butoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-

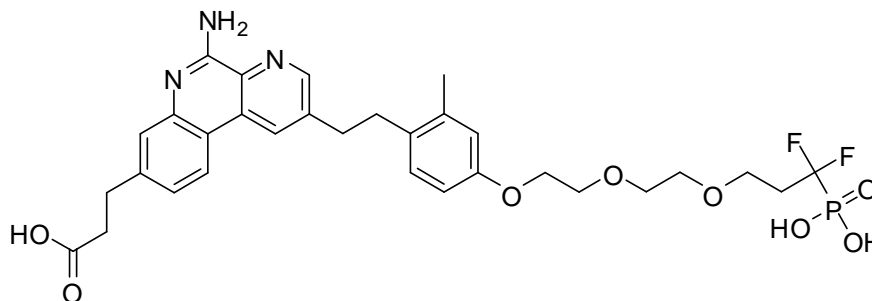
propanoico (16)

Se preparó el ácido 3-(5-amino-2-(4-(4,4-difluoro-4-fosfono-butoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (16) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 – Paso 12, pero utilizando ácido 3-(5-amino-2-(4-(4-(dietoxi-fosforil)-4,4-difluoro-butoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico a partir del paso anterior 2. El <sup>1</sup>H RMN (MeOD-d<sub>4</sub>) obtenido para el ácido 3-(5-amino-2-(4-(4,4-difluoro-4-fosfono-butoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (16) fue: δ 8.69 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.60 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 3.95 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.92–3.90 (m, 2H), 3.49–3.47 (m, 2H), 3.20–3.16 (m, 2H), 3.14–3.10 (m, 2H), 3.03–2.99 (m, 2H), 2.74–2.70 (m, 2H), 2.22 (s, 3H). LRMS [M+H] = 574.2

## 10 Ejemplo 17

(Tabla 1: Compuesto 17)

Síntesis del ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(2-(3,3-difluoro-3-fosfono-propoxi)-etoxi)-etoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (17)



15 Paso 1: 3-(5-amino-2-(2-[4-(2-(2-[3-(dietoxi-fosforil)-3,3-difluoro-propoxi]-etoxi)-etoxi)-2-metil-fenil]-etil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoato de etilo

El 3-(5-amino-2-(2-[4-(2-(2-[3-(dietoxi-fosforil)-3,3-difluoro-propoxi]-etoxi)-etoxi)-2-metil-fenil]-etil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoato de etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 – Paso 11, pero utilizando 1,1-difluoro-3-(2-(2-yodo-etoxi)-etoxi)-propil-fosfonato de dietilo (1-1) (descrito en el Ejemplo 1 – Paso 1) como el reactivo.

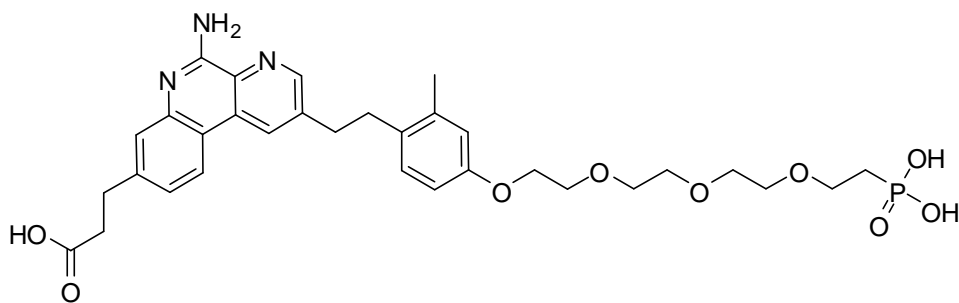
Paso 2: Ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(2-(3,3-difluoro-3-fosfono-propoxi)-etoxi)-etoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (17)

Se preparó el ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(2-(3,3-difluoro-3-fosfono-propoxi)-etoxi)-etoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (17) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 – Paso 12, pero utilizando 3-(5-amino-2-(2-[4-(2-(2-[3-(dietoxi-fosforil)-3,3-difluoro-propoxi]-etoxi)-etoxi)-2-metil-fenil]-etil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoato de etilo a partir del paso anterior. El <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) obtenido para el ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(2-(3,3-difluoro-3-fosfono-propoxi)-etoxi)-etoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (17) fue: δ 9.02 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.75 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.03–4.00 (m, 2H), 3.72–3.70 (m, 2H), 3.66–3.62 (m, 2H), 3.58–3.56 (m, 2H), 3.53–3.52 (m, 2H), 3.16–3.12 (m, 2H), 3.03–2.96 (m, 4H), 2.68–2.64 (m, 2H), 2.31–2.33 (m, 2H), 2.27 (s, 3H). LRMS [M+H] = 648.2

## Ejemplo 18

(Tabla 1: Compuesto 18)

35 Síntesis del ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-(2-fosfono-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (18)



Paso 1: 2-(2-(2-(2-yodo-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etil-fosfonato de dietilo

Se preparó el 2-(2-(2-(2-yodo-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etil-fosfonato de dietilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 – Paso 1, pero utilizando 1-yodo-2-(2-(2-(2-yodo-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etano comercialmente disponible como el reactivo.

Paso 2: 3-[5-amino-2-(2-{4-[2-(2-{2-[2-(diethoxy-fosforil)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etoxi]-2-metil-fenil}-etil)-benzo-[f]1,7-naftiridin-8-il]-propanoato de etilo

Se preparó el 3-[5-amino-2-(2-{4-[2-(2-{2-[2-(diethoxy-fosforil)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etoxi]-2-metil-fenil}-etil)-benzo-[f]1,7-naftiridin-8-il]-propanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 – Paso 11, pero utilizando 2-(2-(2-(2-yodo-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior 1 como el reactivo.

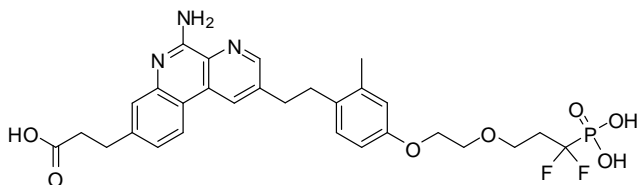
Paso 3: Ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-(2-fosfono-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-fenetil)-benzo-[f]1,7-naftiridin-8-il)-propanoico (18)

El ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-(2-fosfono-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-fenetil)-benzo-[f]1,7-naftiridin-8-il)-propanoico (18) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 – Paso 12, pero utilizando 3-[5-amino-2-(2-{4-[2-(2-{2-[2-(diethoxy-fosforil)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etoxi]-2-metil-fenil}-etil)-benzo-[f]1,7-naftiridin-8-il]-propanoato de etilo a partir del paso anterior 2. El  $^1\text{H}$  RMN (Sulfóxido de dimetilo- $d_6$ ) obtenido para el ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-(2-fosfono-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-fenetil)-benzo-[f]1,7-naftiridin-8-il)-propanoico (18) fue:  $\delta$  9.02 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.76 (s, 1H), 6.68(d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.03–4.01 (m, 2H), 3.72–3.69 (m, 2H), 3.59–3.47 (m, 10H), 3.16–3.13 (m, 2H), 3.03–2.96 (m, 4H), 2.68–2.64 (m, 2H), 1.87–1.82 (m, 2H), 2.27 (s, 3H). LRMS [M+H] = 642.3

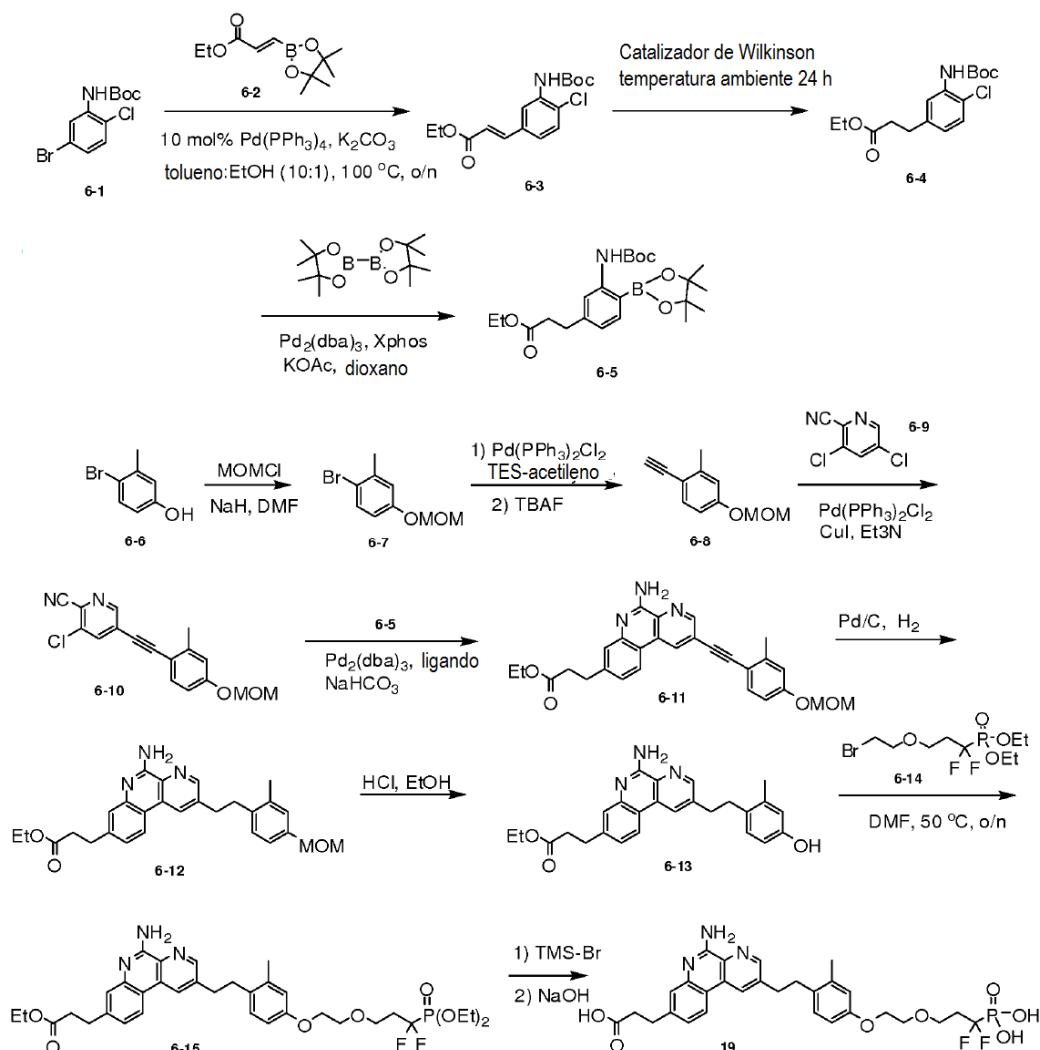
### Ejemplo 19

(Tabla 1: Compuesto 19)

Síntesis del ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(3,3-difluoro-3-fosfono-propoxi)-etoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f]1,7-naftiridin-8-il)-propanoico (19)



## Esquema 6



## Paso 1: 3-(3-(terbutoxi-carbonil-amino)-4-cloro-fenil)-acrilato de (E)-etilo (6-3)

5 A una solución de 5-bromo-2-cloro-fenil-carbamato de terbutilo (6-1) (1.0 equivalentes) en acetonitrilo (0.3 M), y EtOH (0.5 M), se le agregó  $K_2CO_3$  (2.0 equivalentes). La reacción se desgasificó y se inundó con  $N_2$ , entonces se agregó 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-acrilato de (E)-etilo (6-2) (1.2 equivalentes), y  $Pd(PPh_3)_4$  (0.1 equivalentes). La reacción se inundó otra vez con  $N_2$  y se agitó a  $100^\circ C$  durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó hexano, y la mezcla se filtró a través de un cojín de sílice, eluyendo con EA/Hex (1:1) hasta que el producto se eluyó por completo. El filtrado se concentró y se purificó sobre Combiflash, eluyendo con EA del 0 al 15 % en Hex para dar el 3-(3-(terbutoxi-carbonil-amino)-4-cloro-fenil)-acrilato de (E)-etilo (6-3) como un sólido blanco.

## Paso 2: 3-(3-(terbutoxi-carbonil-amino)-4-cloro-fenil)-propanoato de etilo (6-4)

15 A una solución de 3-(3-(terbutoxi-carbonil-amino)-4-cloro-fenil)-acrilato de (E)-etilo (6-3) (1.0 equivalentes) en acetato de etilo/etanol (1:1, 0.3 M), se le agregó catalizador de Wilkinson (0.10 equivalentes). Se introdujo gas de hidrógeno por medio de un globo, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de un cojín de Celite, lavando con dicloro-metano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante Combiflash utilizando del 0 al 10 % de acetato de etilo en hexano para dar el 3-(3-(terbutoxi-carbonil-amino)-4-cloro-fenil)-propanoato de etilo (6-4) como un sólido.

20 Paso 3: 3-(3-(terbutoxi-carbonil-amino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-propanoato de etilo (6-5)



Una solución de 3-(3-(terbutoxi-carbonil-amino)-4-cloro-fenil)-propanoato de etilo (6-4) (1.0 equivalentes), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2.0 equivalentes), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (0.05 equivalentes), 2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-isopropil-bifenilo (0.20 equivalentes), y acetato de potasio (2.0 equivalentes) en 1,4-dioxano (0.2 M) se desgasificó y se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante Combiflash utilizando del 0 al 50 % de acetato de etilo en hexano, para proporcionar el 3-(3-(terbutoxi-carbonil-amino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-propanoato de etilo (6-5) como un aceite color café. El producto se almacenó a -20°C, y se utilizó dentro de un mes después de la síntesis.

10 Paso 4: 1-bromo-4-(metoxi-metoxi)-2-metil-benceno (6-7)

A una solución de 4-bromo-3-metil-fenol (6-6) (1.0 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (0.5 M) a 0°C se le agregó en porciones 60 % en peso de NaH (1.5 equivalentes). La adición se controló de tal manera que la temperatura de reacción interna nunca fue más arriba de 10°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, entonces se agregó por goteo una solución de cloro(metoxi)-metano (1.2 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (3 M), por medio un embudo adicional. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas, y entonces se apagó mediante vertido en hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó éter, y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo (1 vez) con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 veces), salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron para dar 1-bromo-4-(metoxi-metoxi)-2-metil-benceno (6-7) como un aceite incoloro. El material crudo se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Paso 5: Trietil-((4-(metoxi-metoxi)-2-metil-fenil)-etnil)-silano

Una solución de 1-bromo-4-(metoxi-metoxi)-2-metil-benceno (1.0 equivalentes), trietil-amina (5.0 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (0.5 M) se desgasificó y se inundó con nitrógeno. A la reacción se le agregó TES-acetileno (1.05 equivalentes), CuI (0.098 equivalentes), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.098 equivalentes). La reacción se calentó a 60°C, y se agitó durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron agua y éter. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua (2 veces). La capa orgánica se separó y se pasó a través de un cojín de sílice (empacado con hexano). El sílice se eluyó con 10 % de EA en hexanos. Las fracciones se combinaron y se concentraron para dar el trietil-((4-(metoxi-metoxi)-2-metil-fenil)-etnil)-silano como un aceite negro. El material crudo se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

30 Paso 6: 1-etnil-4-(metoxi-metoxi)-2-metil-benceno (6-8)

A una solución de trietil-((4-(metoxi-metoxi)-2-metil-fenil)-etnil)-silano (1.0 equivalentes) a 0°C se le agregó lentamente fluoruro de tetrabutil-amonio (solución en tetrahidrofurano 1M, 0.20 equivalentes). En este punto, se removió el baño helado y la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción, entonces, se pasó a través de un cojín de sílice (empacado con hexano), y se eluyó con EtOAc al 20 % en hexanos para remover las sales insolubles. El producto crudo, entonces, se purificó mediante Combiflash utilizando de 0 a 10 % de EtOAc en hexanos para dar el 1-etnil-4-(metoxi-metoxi)-2-metil-benceno (6-8) como un líquido ligeramente café.

Paso 7: 3-cloro-5-((4-(metoxi-metoxi)-2-metil-fenil)-etnil)-picolinonitrilo (6-10)

Una solución de 1-etnil-4-(metoxi-metoxi)-2-metil-benceno (6-8) (1.0 equivalentes), 3,5-dicloro-picolino-nitrilo (6-9) (0.90 equivalentes), CuI (0.10 equivalentes), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.10 equivalentes), y trietil-amina (5.0 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (0.25 M) se desgasificó y se inundó con nitrógeno. La mezcla de reacción entonces se calentó a 60°C, y se agitó durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua. La mezcla se extrajo con EA (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH<sub>4</sub>OH acuoso al 10 % (2 veces), salmuera, y se concentraron. El material crudo se filtró a través de un cojín de sílice (humedecido con hexano). El sílice se eluyó con 10 % de EA en hexanos. Las fracciones se combinaron y se concentraron. Los sólidos resultantes se lavaron en éter caliente y se filtraron, para dar un sólido amarillo, el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. El filtrado se concentró y se purificó mediante Combiflash utilizando del 0 al 10 % de EtOAc en hexanos para dar el 3-cloro-5-((4-(metoxi-metoxi)-2-metil-fenil)-etnil)-picolinonitrilo (6-10) como un sólido amarillo.

50 Paso 8: 3-(5-amino-2-((4-(metoxi-metoxi)-2-metil-fenil)-etnil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoato de etilo (6-11)

Una solución de 3-cloro-5-((4-(metoxi-metoxi)-2-metil-fenil)-etnil)-picolinonitrilo (6-10) (1.0 equivalentes), 3-(3-(terbutoxi-carbonil-amino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-propanoato de etilo (6-5) (1.25 equivalentes), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (0.10 equivalentes), diciclohexil-(2',6'-dimetoxi-bifenil-2-

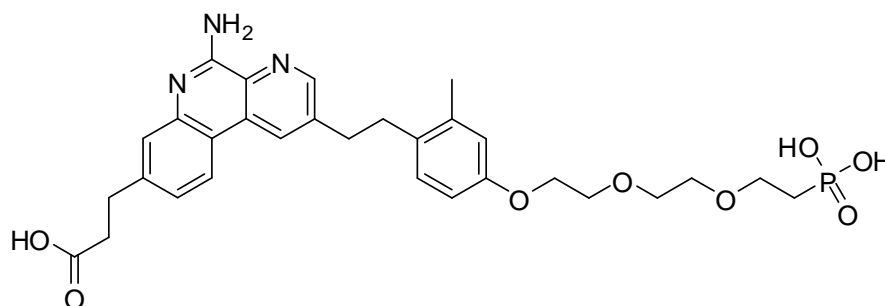
- il)fosfina (0.20 equivalentes), y bicarbonato de sodio (3.0 equivalentes) en butanol normal/H<sub>2</sub>O (5:1, 0.2M) se desgasificó y se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre
- 5 MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre un sistema COMBIFLASH® (ISCO) utilizando del 0 al 40 % de acetato de etilo en dicloro-metano primero para remover la impureza, luego del 0 al 4 % de metanol en dicloro-metano para dar el 3-(5-amino-2-((4-(metoxi-metoxi)-2-metil-fenil)-etil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoato de etilo (6-11). La purificación adicional se completó mediante la precipitación y el lavado con éter caliente.
- 10 Paso 9: 3-(5-amino-2-(4-(metoxi-metoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoato de etilo (6-12)
- Una solución de 3-(5-amino-2-((4-(metoxi-metoxi)-2-metil-fenil)-etil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoato de etilo (6-11) (1.0 equivalentes) en EtOH/THF (3:1, 0.16 M) se inundó con nitrógeno. Entonces, se agregó 10 % en peso de Pd/C (0.20 equivalente en peso). La reacción se inundó con hidrógeno (2 veces), y se agitó
- 15 bajo un globo de hidrógeno. Después de 24 horas, la reacción se filtró a través de un cojín de Celite, lavando con 5 % de MeOH en dicloro-metano. El filtrado se revisó para determinar la presencia de material de partida utilizando LCMS. La reacción de hidrogenación se repitió hasta que no se detectó más del material de alquino de partida o del intermediario de alqueno. El producto crudo se purificó mediante Combiflash utilizando de 0 a 4 % de MeOH en dicloro-metano para dar el 3-(5-amino-2-(4-(metoxi-metoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoato de etilo (6-12) como un sólido blanco.
- 20 Paso 10: 3-(5-amino-2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoato de etilo (6-13)
- 3-(5-amino-2-(4-(metoxi-metoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoato de etilo (6-12) (1.0 equivalentes) se disolvió en EtOH (0.2 M), entonces se agregó una solución de HCl 4M en dioxano (0.2M). El producto se precipitó hacia afuera como una sal amarilla. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se
- 25 vertió hacia dentro de una solución en agitación de éter. La mezcla se agitó durante 10 minutos, entonces se filtró y se lavó con éter. Se obtuvo 3-(5-amino-2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoato de etilo (6-13) como un sólido amarillo el cual se secó al vacío durante la noche (sal de bis-HCl). De una manera alternativa, el producto crudo se purificó mediante Combiflash utilizando del 0 al 5 % de metanol en dicloro-metano para dar la base libre.
- 30 Paso 11: 3-(5-amino-2-(4-(2-(3-(dietoxi-fosforil)-3,3-difluoro-propoxi)-etoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoato de etilo (6-15)
- A una solución de 3-(5-amino-2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoato de etilo (6-13) (1.0 equivalentes) disuelta en N,N-dimetil-formamida (0.14 M), se le agregó una solución de 3-(2-bromo-etoxi)-1,1-difluoro-propil-fosfonato de dietilo (6-14: descrita en el Ejemplo 7 – Paso 1) (1.3 equivalentes) en
- 35 N,N-dimetil-formamida (0.7 M), y carbonato de cesio (4 equivalentes). La reacción se agitó a 60°C. Después de 1.5 horas (o hasta que se complete la reacción mediante LCMS), se agregó dicloro-metano (2 equivalentes por volumen) a la reacción. Los sólidos (inorgánicos) se filtraron, y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó mediante Combiflash utilizando de 0 a 5 % de MeOH en dicloro-metano para dar el 3-(5-amino-2-(4-(2-(3-(dietoxi-fosforil)-3,3-difluoro-propoxi)-etoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoato de etilo (6-15) como un aceite el cual se convirtió al reposar en un sólido blanco.
- 40 Paso 12: Ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(3,3-difluoro-3-fosfono-propoxi)-etoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (19)
- A una solución de 3-(5-amino-2-(4-(2-(3-(dietoxi-fosforil)-3,3-difluoro-propoxi)-etoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoato de etilo (6-15) (1.0 equivalentes) en dicloro-metano (0.16 M) a 0°C se le
- 45 agregó lentamente TMSBr (10 equivalentes). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó TMSBr adicional (5.0 equivalentes) a 0°C, y la reacción se volvió a agitar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió por evaporación y los sólidos orgánicos crudos se secaron al alto vacío, dicho de una manera breve. Los sólidos se suspendieron en EtOH (0.5 M), y se agregó NaOH 2.5N (10.0 equivalentes). La reacción se agitó a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se ajustó a un pH de 9 a 10 y se purificó directamente sobre RP-HPLC utilizando una columna C18,
- 50 eluyendo con un gradiente del 10 al 40 % 95:5 (MeCN/5mM NH<sub>4</sub>OAc) en 10mM NH<sub>4</sub>OAc (pH 9). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío. El gel blanco resultante se disolvió a reflujo 1:1 EtOH/agua (0.04 M) con la adición de unas cuantas gotas de hidróxido de amonio. Mientras siguió caliente, la mezcla se vertió lentamente en una solución de acetona caliente agitada (0.009 M) calentando previamente a 50°C. La suspensión de acetona se enfrió lentamente a temperatura ambiente
- 55 durante 15 minutos con agitación continua, y luego en un baño de hielo saturado durante 10 minutos. Los sólidos se filtraron y se lavaron sucesivamente con acetona (2 veces), y éter (2 veces). Los sólidos se secaron al alto vacío durante la noche para dar el ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(3,3-difluoro-3-fosfono-propoxi)-etoxi)-2-

metil-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (19) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (Sulfóxido de dimetilo- $d_6$ ):  $\delta$  9.02 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.55 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.58 (s, 1H), 7.48 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.07 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 6.75 (s, 1H), 6.68 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 4.03–4.00 (m, 2H), 3.72–3.68 (m, 4H), 3.16–3.12 (m, 2H), 3.03–2.96 (m, 4H), 2.67–2.64 (m, 2H), 2.33–2.32 (m, 2H), 2.26 (s, 3H). LRMS  $[\text{M}+\text{H}] = 604.2$

## 5 Ejemplo 20

(Tabla 1: Compuesto 20)

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



### 10 Paso 1: 2-(2-(2-yodo-etoxi)-etoxi)-etil-fosfonato de dietilo

Un tubo de microondas con una barra de agitación, se cargó con 1,2-bis-(2-yodo-etoxi)-etano comercialmente disponible (1.0 equivalentes), y trietil-fosfito (1.0 equivalentes). El tubo de microondas se tapó y luego se irradió a  $160^\circ\text{C}$  durante 40 minutos con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se purificó mediante Combiflash utilizando del 0 al 75 % de EtOAc en hexanos, o de una manera alternativa mediante RP-HPLC (0.035 % de ácido trifluoro-acético en ACN:0.05 % de ácido trifluoro-acético en  $\text{H}_2\text{O}$ , Columna C18), para dar el 2-(2-(2-yodo-etoxi)-etoxi)-etil-fosfonato de dietilo como un aceite amarillo pálido.

Paso 2: 3-(5-amino-2-{2-[4-(2-[2-(2-(dietoxi-fosforil)-etoxi]-etoxi)-etoxi)-2-metil-fenil]-etil]-benzo-[f]1,7-naftiridin-8-il)-propanoato de etilo

El 3-(5-amino-2-{2-[4-(2-[2-(2-(dietoxi-fosforil)-etoxi]-etoxi)-etoxi)-2-metil-fenil]-etil]-benzo-[f]1,7-naftiridin-8-il)-propanoato de etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 – Paso 11, pero utilizando 2-(2-(2-yodo-etoxi)-etoxi)-etil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior 1 como el reactivo.

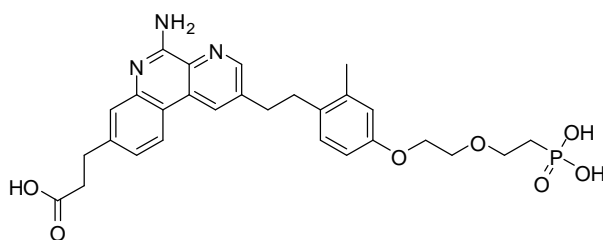
Paso 3: Ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-fosfono-etoxi)-etoxi)-etoxi)-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (20)

El ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-fosfono-etoxi)-etoxi)-etoxi)-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (20) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 – Paso 12, pero utilizando 3-(5-amino-2-{2-[4-(2-[2-(2-(dietoxi-fosforil)-etoxi]-etoxi)-etoxi)-2-metil-fenil]-etil]-benzo-[f]1,7-naftiridin-8-il)-propanoato de etilo a partir del paso anterior 2. El  $^1\text{H}$  RMN (Sulfóxido de dimetilo- $d_6$ ) obtenido para el ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-(2-fosfono-etoxi)-etoxi)-etoxi)-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (20) fue:  $\delta$  9.02 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.55 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.06 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 6.76 (s, 1H), 6.68 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 4.03–4.00 (m, 2H), 3.71–3.69 (m, 2H), 3.60–3.54 (m, 4H), 3.51–3.49 (m, 2H), 3.16–3.12 (m, 2H), 3.03–2.96 (m, 4H), 2.67–2.66 (m, 2H), 2.33–2.32 (m, 2H), 2.26 (s, 3H). LRMS  $[\text{M}+\text{H}] = 598.2$

## Ejemplo 21

(Tabla 1: Compuesto 21)

35 Síntesis del ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-fosfono-etoxi)-etoxi)-fenetil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (21)



Paso 1: 2-(2-bromo-etoxi)-etil-fosfonato de dietilo

5 El 2-(2-bromo-etoxi)-etil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 – Paso 1, pero utilizando comercialmente disponible 1-bromo-2-(2-bromo-etoxi)-etano como el reactivo.

Paso 2: Ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(2-(diethoxy-fosforil)-etoxi)-etoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico

10 El ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(2-(diethoxy-fosforil)-etoxi)-etoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 – Paso 11, pero utilizando 2-(2-bromo-etoxi)-etil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior 1 como el reactivo.

Paso 3: Ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-fosfono-etoxi)-etoxi)-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (21)

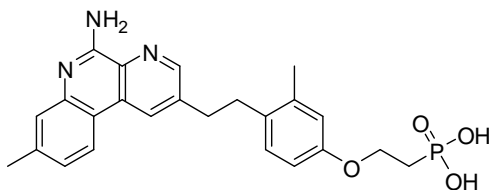
15 El ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-fosfono-etoxi)-etoxi)-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (21) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 – Paso 12, pero utilizando ácido 3-(5-amino-2-(4-(2-(2-(diethoxy-fosforil)-etoxi)-etoxi)-2-metil-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico a partir del paso anterior 2. El  $^1\text{H}$  RMN (MeOD- $d_4$ ) obtenido para el ácido 3-(5-amino-2-(2-metil-4-(2-(2-fosfono-etoxi)-etoxi)-fenil)-benzo-[f][1,7]-naftiridin-8-il)-propanoico (21) fue:  $\delta$  8.59 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.93 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.72 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.06–4.03 (m, 2H), 3.84–3.76 (m, 4H), 3.15–3.07 (m, 4H), 3.01–2.97 (m, 2H), 2.68–2.64 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.03–1.99 (m, 2H). LRMS [M+H] = 554.2

20

## Ejemplo 22

(Tabla 1: Compuesto 22)

Síntesis del ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etil-fosfónico (22)



25 Paso 1: 2-bromo-etil-fosfonato de dietilo

El 1,2-dibromo-etano comercialmente disponible (1.0 equivalentes), y fosfito de trietilo (1.0 equivalentes) se calentaron con irradiación de microondas a 160°C durante 20 minutos. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en fase inversa de líquidos de alto rendimiento (HPLC) (0.035 % de ácido trifluoroacético en ACN:ácido trifluoroacético al 0.05 % en H<sub>2</sub>O, Columna C18), para da el 2-bromo-etil-fosfonato de dietilo como un líquido incoloro.

30

Paso 2: 2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etil-fosfonato de dietilo

El 2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 2, pero utilizando 2-bromo-etil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior 1 como el reactivo.

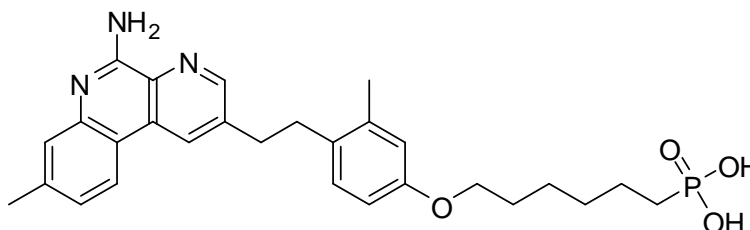
35 Paso 3: Ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etil-fosfónico (22)

5 El ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etil-fosfónico (22) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 3, pero utilizando 2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior 2. Se agregó ácido trifluoro-acético a la muestra de <sup>1</sup>H RMN para solubilizar el compuesto para el análisis. El <sup>1</sup>H RMN (sulfóxido de dimetilo) obtenido para el ácido 2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etil-fosfónico (22) fue: δ 8.83 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.06–7.03 (br, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.64 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.09–3.99 (m, 2H), 3.07 (t, 2H, J = 6.9), 2.93 (t, 2H, J = 6.7), 2.44 (s, 3 H), 2.26 (s, 3H), 1.72–1.62 (m, 2H). LRMS [M+H] = 452.2

### Ejemplo 23

10 (Tabla 1: Compuesto 23)

Síntesis del ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-hexil-fosfónico (23)



Paso 1: 6-bromo-hexil-fosfonato de dietilo

15 El 6-bromo-hexil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 – Paso 1, pero utilizando 1,6-dibromo-hexano comercialmente disponible como el reactivo.

Paso 2: 6-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)hexil-fosfonato de dietilo

El 6-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)hexil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 2, pero utilizando 6-bromo-hexil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior 1 como el reactivo.

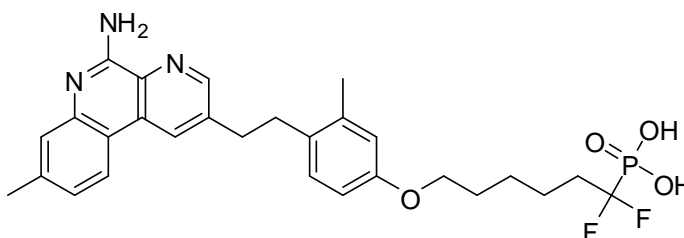
20 Paso 3: Ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-hexil-fosfónico (23)

25 El ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-hexil-fosfónico (23) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 3, pero utilizando 6-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-hexil-fosfonato de dietilo. Se agregó ácido trifluoro-acético a la muestra de <sup>1</sup>H RMN para solubilizar el compuesto para el análisis. El <sup>1</sup>H RMN (sulfóxido de dimetilo-d6) obtenido para el ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-hexil-fosfónico (23) fue: δ 8.95 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.71 (s, 1H), 6.64 (d, 1H, J = 10.9 Hz), 3.87 (t, 2H, J = 6.34 Hz), 3.13 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 2.96 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.69–2.66 (m, 1H), 2.35–2.32 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 1.72–1.62 (m, 2H), 1.62–1.51 (m, 2H), 1.51–1.40 (m, 2H). LRMS [M+H] = 508.2

### 30 Ejemplo 24

(Tabla 1: Compuesto 24)

Síntesis del ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-hexil-fosfónico (24)



Paso 1: 6-bromo-1,1-difluoro-hexil-fosfonato de dietilo

El 6-bromo-1,1-difluoro-hexil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 1, pero utilizando 1,5-dibromo-pentano comercialmente disponible como el reactivo.

5 Paso 2: 6-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-hexil-fosfonato de dietilo

El 6-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-hexil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 2, pero utilizando 6-bromo-1,1-difluoro-hexil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior 1 como el reactivo.

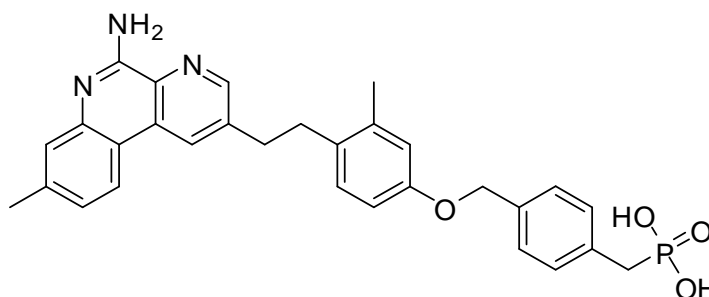
10 Paso 3: Ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-hexil-fosfónico (24)

15 El ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-hexil-fosfónico (24) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 3, pero utilizando 6-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-hexil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior 2. Se agregó ácido trifluoro-acético a la muestra de <sup>1</sup>H RMN para solubilizar el compuesto para el análisis. El <sup>1</sup>H RMN (MeOD-d4) obtenido para el ácido 6-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-1,1-difluoro-hexil-fosfónico (24) fue: δ 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.70 (s, 1H), 6.61 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 3.90 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.20 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.03 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.54 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.79–1.71 (m, 2H), 1.69–1.59 (m, 2H), 1.57–1.47 (m, 2H). LRMS [M+H] = 544.2

## 20 Ejemplo 25

(Tabla 1: Compuesto 25)

Síntesis del ácido 4-((4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil)-bencil-fosfónico (25)



25 Paso 1: 4-(bromo-metil)-bencil-fosfonato de dietilo

El 4-(bromo-metil)-bencil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 – Paso 1, pero utilizando 1,4-bis-(bromo-metil)-benceno comercialmente disponible como el reactivo.

30 Paso 2: 4-((4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil)-bencil-fosfonato de dietilo

El 4-((4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil)-bencil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 2, pero utilizando 4-(bromo-metil)-bencil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior 1 como el reactivo.

35 Paso 3: Ácido 4-((4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil)-bencil-fosfónico (25)

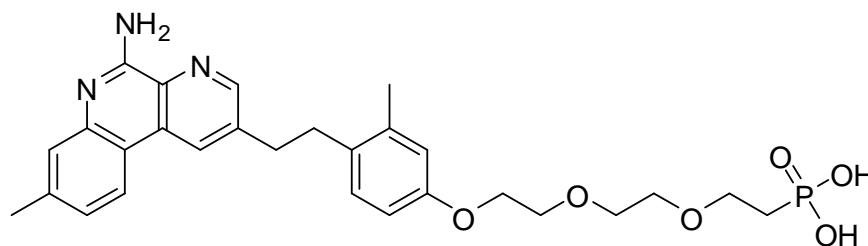
El ácido 4-((4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil)-bencil-fosfónico (25) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 3, pero utilizando 4-((4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-metil)-bencil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior 2. El <sup>1</sup>H RMN (MeOD-d4) obtenido para el ácido 4-((4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-

etil)-3-metil-fenoxi)-metil)-bencil-fosfónico (25) fue:  $\delta$  8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.36–7.30 (m, 4H), 6.93 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.78 (s, 1H), 6.67 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.98 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.20 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.04 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.54 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). LRMS [M+H] = 528.2

## 5 Ejemplo 26

(Tabla 1: Compuesto 26)

Síntesis del ácido 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-etoxi)-etil-fosfónico (26)



### 10 Paso 1: 2-(2-(2-yodo-etoxi)-etoxi)-etil-fosfonato de dietilo

El 2-(2-(2-yodo-etoxi)-etoxi)-etil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 – Paso 1.

Paso 2: 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-etoxi)-etil-fosfonato de dietilo

### 15 El 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-etoxi)-etil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 2, pero utilizando 2-(2-(2-yodo-etoxi)-etoxi)-etil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior 1 como el reactivo.

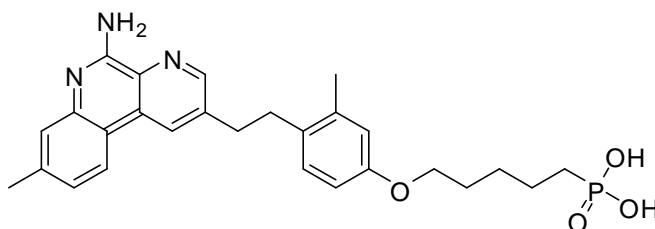
Paso 3: Ácido 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-etoxi)-etil-fosfónico (26)

### 20 El ácido 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-etoxi)-etil-fosfónico (26) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 3, pero utilizando 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-etoxi)-etil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior 2. El $^1\text{H}$ RMN (MeOD- $d_4$ ) obtenido para el ácido 2-(2-(2-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-etoxi)-etoxi)-etil-fosfónico (26) fue: $\delta$ 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.47 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.36 (s, 1H), 6.93 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.75 (s, 2H), 6.64 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 4.09–4.06 (m, 2H), 3.80–3.76 (m, 2H), 3.69–3.64 (m, 2H), 3.64–3.59 (m, 2H), 3.53–3.49 (m, 2H), 3.25 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.09 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.58 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.13–2.01 (m, 2H). LRMS [M+H] = 540.2

## Ejemplo 27

### 30 (Tabla 1: Compuesto 27)

Síntesis de ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-pentil-fosfónico (27)



Paso 1: 5-bromo-pentil-fosfonato de dietilo

El 5-bromo-pentil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 – Paso 1, pero utilizando 1,5-dibromo-pentano comercialmente disponible como el reactivo.

Paso 2: 5-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-pentil-fosfonato de dietilo

5 El 5-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-pentil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 2, pero utilizando 5-bromo-pentil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior 1 como el reactivo.

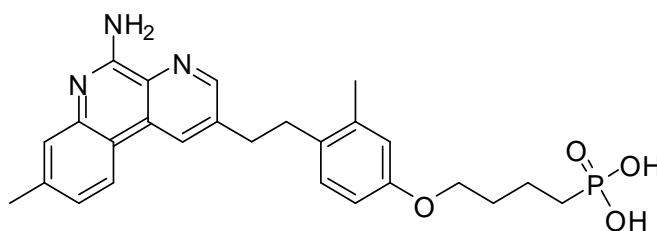
Paso 3: Ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-pentil-fosfónico (27)

10 El ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-pentil-fosfónico (27) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 3, pero utilizando 5-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-pentil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior 2. El <sup>1</sup>H RMN (sulfóxido de dimetilo-d6) obtenido para el ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-pentil-fosfónico (27) fue: δ 8.99 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.71 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 3.87 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.12 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.96 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.5 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.73–1.64 (m, 2H), 1.64–1.58 (m, 2H), 1.58–1.51 (m, 2H), 1.51–1.41(m, 2H). LRMS [M+H] = 494.2

### Ejemplo 28

(Tabla 1: Compuesto 28)

Síntesis del ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-butil-fosfónico (28)



20 Paso 1: 4-bromo-butil-fosfonato de dietilo

El 4-bromo-butil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 – Paso 1, pero utilizando 1,4-dibromo-butano comercialmente disponible como el reactivo.

Paso 2: 4-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-butil-fosfonato de dietilo

25 El 4-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-butil-fosfonato de dietilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 2, pero utilizando 4-bromo-butil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior 1 como el reactivo.

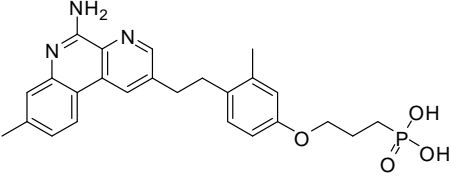
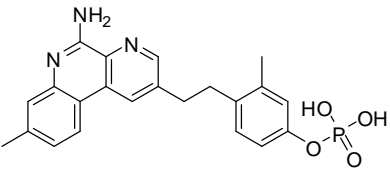
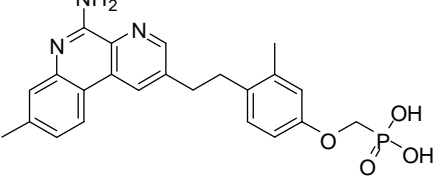
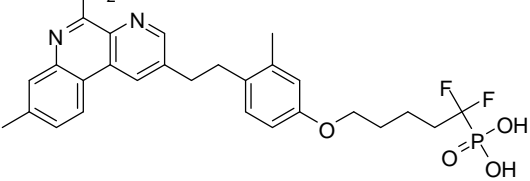
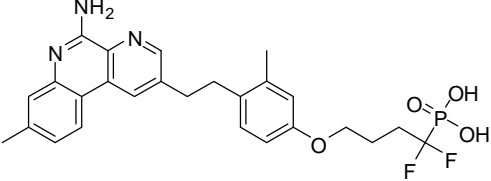
Paso 3: Ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-butil-fosfónico (28)

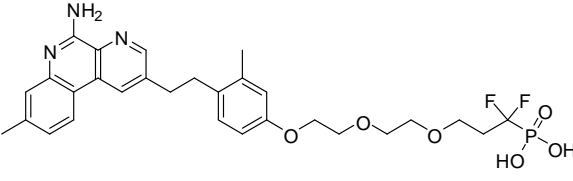
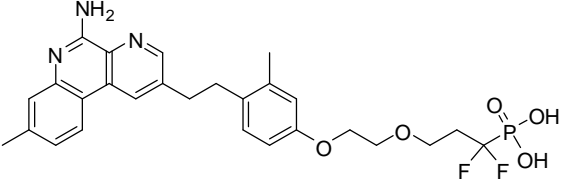
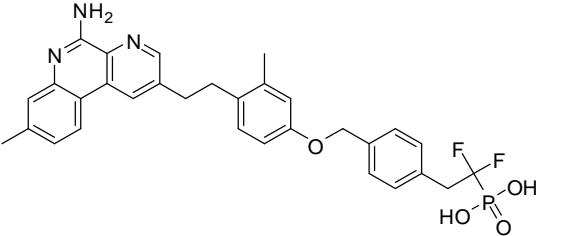
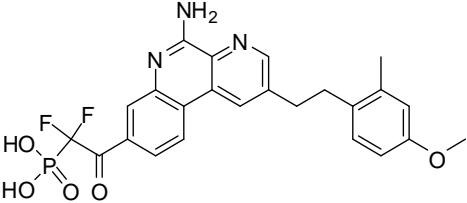
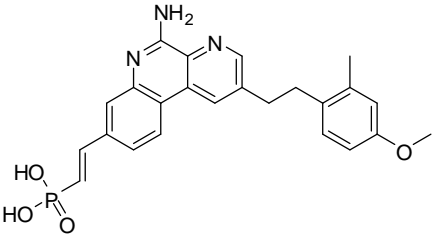
30 El ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-butil-fosfónico (28) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 – Paso 3, pero utilizando 4-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-butil-fosfonato de dietilo a partir del paso anterior 2. El <sup>1</sup>H RMN (sulfóxido de dimetilo-d6) obtenido para el ácido 4-(4-(2-(5-amino-8-metil-benzo-[f][1,7]-naftiridin-2-il)-etil)-3-metil-fenoxi)-butil-fosfónico (28) fue: δ 8.93 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.71 (s, 1H), 6.63 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 3.89 (t, 2H, J = 6.09 Hz), 3.12 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 2.96 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.47 (s, 3H), 2.34–2.31 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.80–1.67(m, 4H), 1.67–1.61(m, 2H). LRMS [M+H] = 480.2

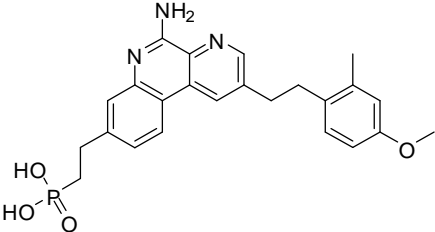
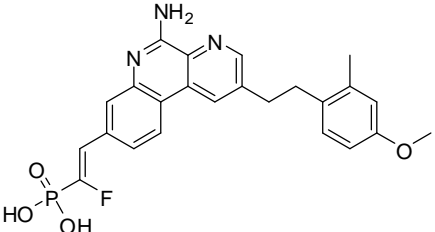
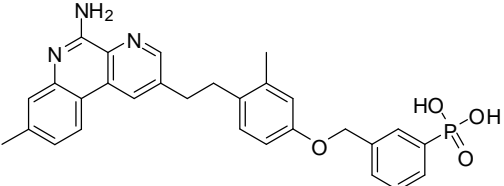
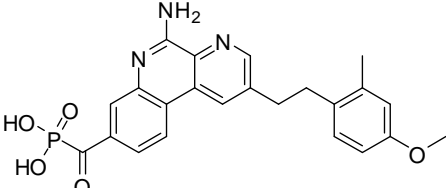
35 Los compuestos de la fórmula (I), preparados siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, se estipulan en la Tabla 1 junto con los datos [M+H] y los datos de EC<sub>50</sub> (nM) del TLR7 Humano.

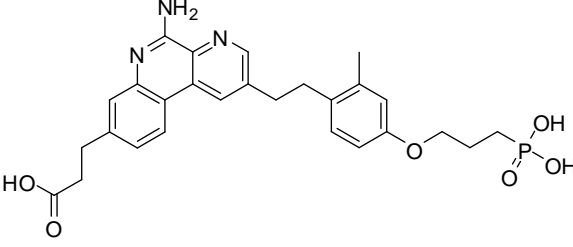
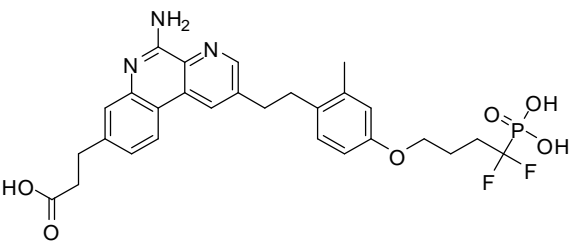
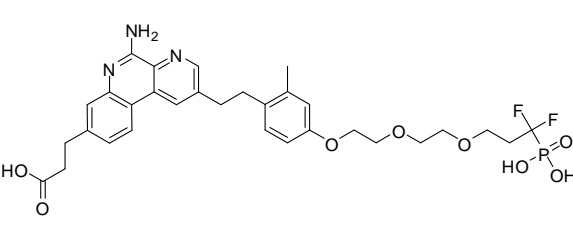
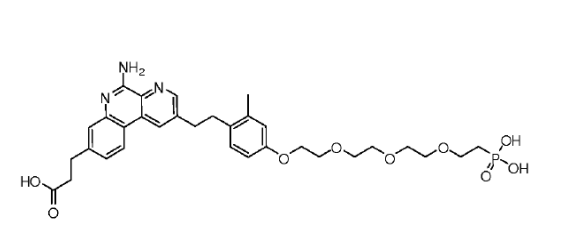


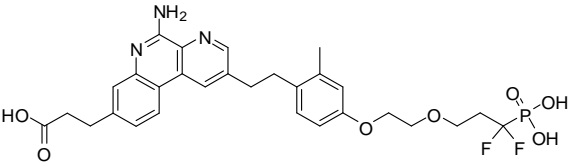
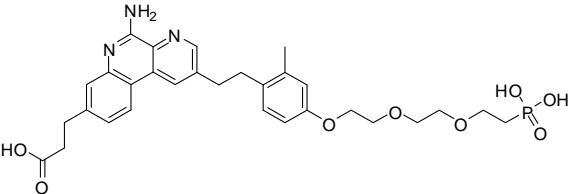
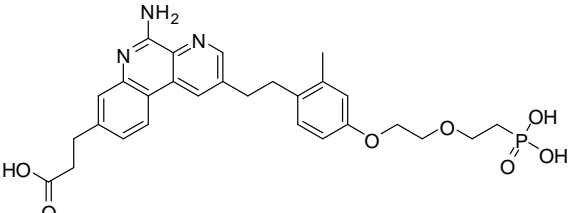
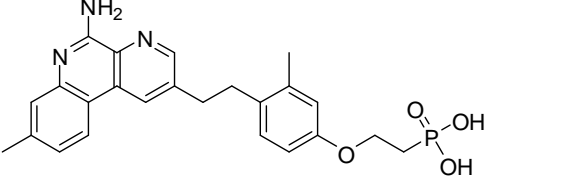
Tabla 1

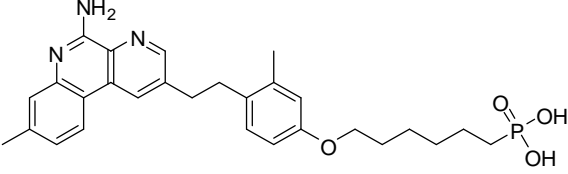
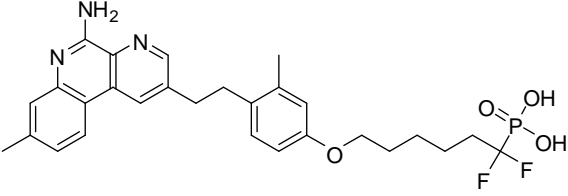
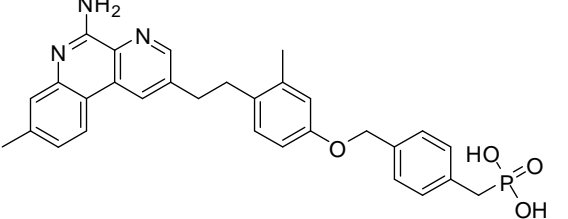
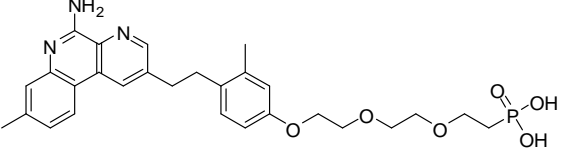
Comp. No.	Estructura	Datos Físicos MS (m/z) [M+H]	TLR7 Humano EC <sub>50</sub> (nM) HEK293
1		466.2	226
2		424.0	315
3		438.0	3170
4		530.2	559
5		516.2	308

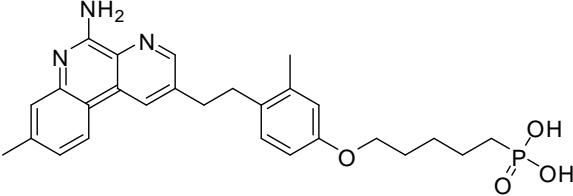
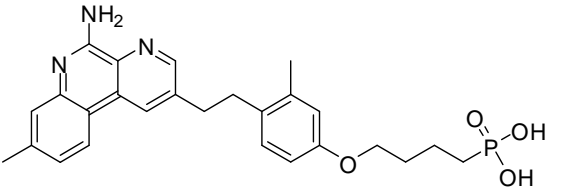
Comp. No.	Estructura	Datos Físicos MS (m/z) [M+H]	TLR7 Humano EC <sub>50</sub> (nM) HEK293
6		590.2	1640
7		546.3	1010
8		578.2	375
9		502.6	390
10		450.2	153

Comp. No.	Estructura	Datos Físicos MS (m/z) [M+H]	TLR7 Humano EC <sub>50</sub> (nM) HEK293
11		452.2	90
12		468.1	201
13		514.2	1051
14		452.2	885

Comp. No.	Estructura	Datos Físicos MS (m/z) [M+H]	TLR7 Humano EC <sub>50</sub> (nM) HEK293
15		524.2	65
16		574.2	137
17		648.2	5
18		641.6	964

Comp. No.	Estructura	Datos Físicos MS (m/z) [M+H]	TLR7 Humano EC <sub>50</sub> (nM) HEK293
19		604.2	360
20		598.2	384
21		554.2	204
22		452.2	1160

Comp. No.	Estructura	Datos Físicos MS (m/z) [M+H]	TLR7 Humano EC <sub>50</sub> (nM) HEK293
23		508.2	791
24		544.2	4260
25		528.2	975
26		540.2	2592

Comp. No.	Estructura	Datos Físicos MS (m/z) [M+H]	TLR7 Humano EC <sub>50</sub> (nM) HEK293
27		494.2	921
28		480.2	524

### Ensayos

Los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente se ensayaron para medir su capacidad para modular al receptor tipo-Toll 7.

#### 5 Ensayo de células mononucleares de sangre periférica humanas

Se probó la bioactividad de los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente en el ensayo de sangre periférica humana (PBMC humanas) utilizando un panel de donadores humanos normales independientes de acuerdo con los lineamientos aprobados por el comité de revisión institucional. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humanas se aislaron a partir de sangre periférica fresca utilizando un gradiente de densidad Ficoll (GE Healthcare 17-1440-03). Se pusieron en capas de 30 a 35 mililitros de sangre periférica humana sobre 15 mililitros de Ficoll en tubos cónicos de 50 mililitros, seguido por centrifugación a 1800 revoluciones por minuto (Centrífugo Eppendorf 5810R con tapas de riesgo biológico sobre las cubetas de tubos) a temperatura ambiente durante 30 minutos sin aceleración y sin freno. Las capas esponjosas entonces se recolectaron y se transfirieron a nuevos tubos cónicos de 50 mililitros, y se lavaron dos veces en un medio Complete consistente en RPMI 1640 (11875085 de Invitrogen Corporation, Carlsbad, California) complementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10 % (Gibco 10099-141), Penicilina-Estreptomicina al 1 % (Gibco#15140-122), aminoácidos no esenciales 1 mM (Gibco#11140-050), piruvato de sodio 1 mM (Gibco#11360-070), L-Glutamina 2 mM (Gibco#25030-081), y HEPES 1 mM (Gibco#15630-080). Entonces se contaron las células viables utilizando teñido con azul de Tripano, y se aplicaron a placas de fondo plano de 96 pozos (Becton Dickinson #353070) a  $2 \times 10^5$  células por pozo en un volumen total de 200 microlitros del medio Complete. Los compuestos entonces se agregaron en un formato de respuesta a la dosis de 10 puntos, empezando en 100  $\mu$ M, a una dilución triple. Los pozos de los controles negativos recibieron una concentración igual de sulfóxido de dimetilo. Los sobrenadantes el cultivo se recolectaron después de una incubación de 18 a 24 horas a 37°C, con CO<sub>2</sub> al 5 %, y se almacenaron a -20°C hasta su uso adicional.

Los niveles de IL-6 en los sobrenadantes del cultivo se midieron utilizando un kit Luminex (Biorad). El análisis de los datos se lleva a cabo utilizando el software Prism de GraphPad (San Diego, CA). Se generan curvas de respuesta a la dosis para cada compuesto, y se determinaron los valores EC<sub>50</sub> como la concentración que da el 50 % de la señal máxima.

#### 30 Ensayo de gen reportero

Las células de riñón embrionario humano 293 (HEK 293) se transfectaron establemente con el TLR7 humano

y un vector reportero de luciferasa impulsado por NF-kB (pNifty-Luciferasa). Como un ensayo de control, se utilizaron Hek293 normales transfectadas con pNifty-Luc. Las células se cultivaron en DMEM complementado con L-glutamina 2 mM, suero bovino fetal inactivado por calor al 10 %, penicilina y estreptomina al 1 %, 2 microgramos/mililitro de puomicina (InvivoGen #ant-pr-5), y 5 microgramos/mililitro de blasticidina (Invitrogen #46-1120). El regulador de ensayo de Luciferasa Bright-Glo<sup>MR</sup> y el sustrato fueron suministrados por Promega #E263B y #E264B (sustrato y regulador de ensayo, respectivamente). Las placas de fondo transparente de 384 pozos fueron suministradas por Greiner Bio-one (#789163-G), y fueron las placas a la medida con código de barras.

Las células se aplicaron a 25,000 células/pozo en placas de 384 pozos en un volumen final de 50 microlitros del medio. Las células se dejaron adherirse a las placas después del cultivo durante la noche (18 horas) a 37°C y con CO<sub>2</sub> al 5 %. Entonces los compuestos experimentales y de control positivo diluidos en serie se dosificaron a cada pozo, y se incubaron durante 7 horas a 37°C y con CO<sub>2</sub> al 5 %. Las células estimuladas con sulfóxido de dimetilo solo también sirven como controles negativos. Después de la incubación, se agregaron 30 microlitros del regulador de ensayo y de regulador de sustrato previamente mezclados a cada pozo de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La señal de luminiscencia se leyó en una máquina CLIPR con un tiempo de integración de 20 segundos por placa.

Se generan las curvas de respuesta a la dosis para cada compuesto, y se determinan los valores EC<sub>50</sub> como la concentración que da el 50 % de la señal máxima.

#### Ciertos resultados del ensayo

Diversos compuestos de la fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas, por ejemplo, como se indica por las pruebas in vitro descritas en esta solicitud. El valor EC<sub>50</sub> en estos experimentos se da como la concentración del compuesto de prueba en cuestión que provoca una respuesta a la mitad del camino entre el valor inicial y las respuestas máximas. En ciertos ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC<sub>50</sub> en el intervalo de 1 nM a 100 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC<sub>50</sub> en el intervalo de 1 nM a 50 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC<sub>50</sub> en el intervalo de 1 nM a 25 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC<sub>50</sub> en el intervalo de 1 nM a 20 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC<sub>50</sub> en el intervalo de 1 nM a 15 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC<sub>50</sub> en el intervalo de 1 nM a 10 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC<sub>50</sub> en el intervalo de 1 nM a 5 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC<sub>50</sub> en el intervalo de 1 nM a 2 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC<sub>50</sub> en el intervalo de 1 nM a 1 µM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC<sub>50</sub> en el intervalo de 1 nM a 500 nM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC<sub>50</sub> en el intervalo de 1 nM a 250 nM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC<sub>50</sub> en el intervalo de 1 nM a 100 nM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC<sub>50</sub> en el intervalo de 1 nM a 50 nM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC<sub>50</sub> en el intervalo de 1 nM a 25 nM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC<sub>50</sub> en el intervalo de 1 nM a 10 nM. Estos valores EC<sub>50</sub> se obtienen en relación con la actividad del resiquimod establecida en el 100 %.

A manera de ejemplo solamente, en la Tabla 1 se enlista la EC<sub>50</sub> para la estimulación de TLR-7 mediante ciertos compuestos de la fórmula (I).

#### Formulación con adyuvantes que contienen aluminio

Se evaluó el enlace de los compuestos de la fórmula (I) proporcionados en la presente, con los adyuvantes que contienen aluminio, a un pH de 9 y a un pH de 6.5, utilizando HPLC para monitorear la presencia del compuesto de la fórmula (I) en el sobrenadante.

#### Evaluación del enlace a un pH de 9

El compuesto 1 (0.5 miligramos/mililitro) se disolvió en NaOH 10 mM, y se agregó al adyuvante de hidróxido de aluminio (2 miligramos/mililitro), dando como resultado una formulación de 100 microgramos/dosis. El sobrenadante se evaluó mediante HPLC utilizando un gradiente balístico (desde el 10 % de CH<sub>3</sub>CN-ácido trifluoro-acético al 0.1 % hasta el 100 % de CH<sub>3</sub>CN- ácido trifluoro-acético al 0.1 % en 2.5 minutos) sobre una columna ACE C18 (50 centímetros x 4.6 milímetros) a 45°C. Con el fin de evaluar el efecto de la temperatura del sobrenadante y del tiempo de incubación sobre el enlace, el sobrenadante se evaluó a una temperatura del sobrenadante a la temperatura ambiente, y a 37°C después de 1 hora, de 5 horas, y de 24 horas. También se evaluó un control sin hidróxido de aluminio. Los cromatogramas de la HPLC para las formulaciones del compuesto 1 con y sin hidróxido de aluminio, a cualquier temperatura o tiempo de incubación, indicaron que



no estaba presente el compuesto 1 en el sobrenadante cuando se incluyó hidróxido de aluminio en la formulación. La Figura 1 muestra la concentración del compuesto 1 en el sobrenadante, como se mide por medio de la HPLC, para el compuesto 1 con alum a temperatura ambiente y a 37°C, y para el compuesto 1 solo (control).

5 El compuesto 5 (1 miligramo/mililitro) se disolvió en NaOH 10mM, y se agregó al adyuvante de hidróxido de aluminio (2 miligramos/mililitro), dando como resultado una formulación de 100 microgramos/dosis. El sobrenadante se evaluó mediante HPLC utilizando un gradiente balístico (desde el 10 % de CH<sub>3</sub>CN-ácido trifluoro-acético al 0.1 % hasta el 100 % de CH<sub>3</sub>CN- ácido trifluoro-acético al 0.1 % en 2.5 minutos), sobre una columna ACE C18 (50 centímetros x 4.6 milímetros) a 45°C. Con el fin de evaluar el efecto de la temperatura del sobrenadante y del tiempo de incubación sobre el enlace, el sobrenadante se evaluó a una temperatura del sobrenadante a la temperatura ambiente, y a 37°C después de 1 hora, de 5 horas, y de 24 horas. También se evaluó un control sin hidróxido de aluminio. Los cromatogramas de la HPLC para las formulaciones del compuesto 5 con y sin hidróxido de aluminio, a cualquier temperatura o tiempo de incubación, indicaron que no estaba presente el compuesto 5 en el sobrenadante cuando se incluyó hidróxido de aluminio en la formulación.

#### Evaluación del enlace a un pH de 6.5

El compuesto 1 (0.5 miligramos/mililitro) se disolvió en NaOH 10 mM y, se agregó al adyuvante de hidróxido de aluminio (2 miligramos/mililitro), dando como resultado una formulación de 100 microgramos/dosis. El pH de la solución se ajustó a un pH de 6.5 utilizando HCl. El sobrenadante se evaluó con HPLC utilizando un gradiente balístico (desde el 10 % de CH<sub>3</sub>CN-ácido trifluoro-acético al 0.1 % hasta el 100 % de CH<sub>3</sub>CN - ácido trifluoro-acético al 0.1 % en 2.5 minutos) sobre una columna ACE C18 (50 centímetros x 4.6 milímetros) a 45°C. Con el fin de evaluar el efecto de la temperatura del sobrenadante y del tiempo de incubación sobre el enlace, el sobrenadante se evaluó a una temperatura del sobrenadante a la temperatura ambiente, y a 37°C después de 1 hora, de 5 horas, y de 24 horas. También se evaluó un control sin hidróxido de aluminio. Los cromatogramas de la HPLC para las formulaciones del compuesto 1 con y sin hidróxido de aluminio, a cualquier temperatura o tiempo de incubación, indicaron que no estaba presente el compuesto 1 en el sobrenadante cuando se incluyó hidróxido de aluminio en la formulación.

#### Evaluación del enlace a un pH de 6.7

El compuesto 5 (1 miligramo/mililitro) se disolvió en regulador de histidina 10mM (1 miligramo/mililitro, y se agregó al adyuvante de hidróxido de aluminio (2 miligramos/mililitro), dando como resultado una formulación de 100 microgramos/dosis. El sobrenadante se evaluó mediante HPLC utilizando un gradiente balístico (desde el 10 % de CH<sub>3</sub>CN-ácido trifluoro-acético al 0.1 % hasta el 100 % de CH<sub>3</sub>CN- ácido trifluoro-acético al 0.1 % en 2.5 minutos), sobre una columna ACE C18 (50 centímetros x 4.6 milímetros) a 45°C. Con el fin de evaluar el efecto de la temperatura del sobrenadante y del tiempo de incubación sobre el enlace, el sobrenadante se evaluó a una temperatura del sobrenadante a la temperatura ambiente, y a 37°C después de 1 hora, de 5 horas, y de 24 horas. También se evaluó un control sin hidróxido de aluminio. Los cromatogramas de la HPLC para las formulaciones del compuesto 5 con y sin hidróxido de aluminio, a cualquier temperatura o tiempo de incubación, indicaron que no estaba presente el compuesto 5 en el sobrenadante cuando se incluyó hidróxido de aluminio en la formulación.

40 Evaluación del enlace a un pH de 9 (el regulador de histidina se ajustó a un pH de 9)

Se empleó un método de extracción de solvente orgánico para evaluar si el compuesto 1 se enlazaba covalentemente al hidróxido de aluminio. La formulación se preparó como sigue: 2 miligramos/mililitro de hidróxido de aluminio, 100 microgramos/dosis del compuesto 1, regulador de histidina 10 mM, y el pH se ajustó a 9. También se preparó una formulación de control sin hidróxido de aluminio.

45 Un mililitro de la formulación que contenía Alum se mezcló con 1 mililitro de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1M, pH de 9 (concentración final de 0.5 M, pH de 9), y se dejó en agitación suave durante la noche a 37°C para permitir la desorción del compuesto 1 (compuesto 5) a partir del hidróxido de aluminio por medio de intercambio del ligando con los aniones de fosfato. Entonces se llevó a cabo la extracción orgánica: 1 mililitro de cada muestra se mezcló con 1 mililitro de butanol normal y se puso en vórtex. Después de la formación de 2 fases, la fase superior (butanol) se recuperó, se secó con N<sub>2</sub> y se volvió a suspender en metanol/NaOH 10mM. El análisis de HPLC se ejecutó tanto para los sobrenadantes de la formulación y para las muestras extraídas con butanol (Columna C18; del 0 al 100 % de B en 2 minutos; A = ácido trifluoro-acético al 0.1 % en H<sub>2</sub>O; B = ácido trifluoro-acético al 0.1 % en ACN). Se observaron mayores cantidades del compuesto 1 en el sobrenadante de la formulación tratada con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, indicando la desorción del compuesto 1 mediante los aniones de fosfato. Se observó la misma tendencia con las muestras extraídas. Los datos obtenidos se dan en la siguiente tabla 2:

Tabla 2

	Tiempo de retención (min)	Área	Concentración (mg/ml)
Compuesto 1 sobrenadante	1.9	2687	0.005 +/- 0.001
Compuesto 1 sobrenadante de fosfato	1.9	32303	0.059 +/- 0.001
Compuesto 1 sobrenadante de control	1.9	180678	0.329 +/- 0.001
Compuesto 1 extracto	1.9	15008	0.027 +/- 0.001
Compuesto 1 fosfato/extracto	1.9	65427	0.119 +/- 0.001
Compuesto 1 control/extracto	1.9	119470	0.217 +/- 0.001

#### Efecto después del enlace de los antígenos MenB al hidróxido de aluminio

5 Se utilizó SDS PAGE para evaluar el efecto del enlace del compuesto 1 al adyuvante de hidróxido de aluminio, sobre la capacidad de los antígenos MenB para enlazarse al adyuvante de hidróxido de aluminio. El compuesto 1 se disolvió en NaOH 10mM a una concentración final de 0.5 miligramos/mililitro. Se combinaron Alum y el compuesto 1 a una proporción en peso de 1:6 (Compuesto 1:Alum) en la presencia de una concentración final de histidina 10mM. El pH se ajustó a 9.2, y la mezcla se agitó suavemente durante 3 horas a temperatura ambiente, permitiendo que procediera la reacción. La mezcla se centrifugó a 5,000 x g durante 10 minutos, y el sobrenadante se desechó. El aglomerado (es decir, Alum modificado con el compuesto 1) se volvió a suspender en el regulador de Alum inicial, para obtener la concentración inicial de Alum. El pH se ajustó a 6.5. Entonces se utilizó el Alum modificado para la formulación con los antígenos MenB.

15 El análisis SDS PAGE del sobrenadante de los antígenos MenB formulados con adyuvante de hidróxido de aluminio solo (Alum) o con adyuvante de hidróxido de aluminio junto con el compuesto 1, se muestra en la Figura 1. Los antígenos MenB evaluados fueron 287-953, 936-741 y 961c, cuyos antígenos se describen en la Publicación Internacional Número WO2004/032958 y en Pizza y colaboradores, Science, 287: 1816-1820 (2000). Las pistas marcadas con "Sn" y "TCA" representan el análisis de los sobrenadantes de las formulaciones después de la centrifugación para aglomerar el adyuvante de hidróxido de aluminio. Las pistas marcadas con "Des" representan el análisis de los antígenos recuperados después de la desorción a partir del hidróxido de aluminio con regulador de fosfato 0.5 M. La Figura 2 muestra que los antígenos MenB se enlazan

20

a hidróxido de aluminio tan efectivamente con el compuesto 1 como lo hacen sin el compuesto 1.

La adsorción del compuesto 16 y del compuesto 17 al hidróxido de aluminio también se evaluó utilizando la formulación de Alum descrita anteriormente para el compuesto 1. El análisis de HPLC mostró que, para ambos compuestos, no se observó compuesto alguno en el sobrenadante después de la adición de hidróxido de aluminio. Sin embargo, el compuesto 16 y el compuesto 17 se recuperaron después de la desorción con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.5M. Observe que no se requirió la extracción del solvente orgánico debido a la solubilidad en agua de los dos compuestos. En adición, el análisis de SDS PAGE del enlace del antígeno en la presencia del compuesto 16 o del compuesto 17 se llevó a cabo como se describe anteriormente. Para ambos compuestos, los 3 antígenos MenB fueron completamente absorbidos por el alum modificado con el compuesto 16 y por el alum modificado con el compuesto 17.

Evaluación del enlace al alum en regulador de histidina 10 mM

La adsorción de los compuestos 6, 16, 17, 19 y 20 al hidróxido de aluminio se evaluó como sigue: a tres equivalentes por volumen de hidróxido de aluminio acuoso (2 miligramos/mililitro), se le agregó un equivalente por volumen del compuesto en regulador de histidina 10 mM (4 miligramos/mililitro) a un pH de 6.8. La solución resultante se diluyó 10 veces con regulador de histidina de referencia hasta una concentración final del compuesto de 0.1 miligramos/mililitro. Las soluciones diluidas se incubaron a 37°C durante 5 horas. Las muestras se centrifugaron a 14,000 revoluciones por minuto durante 10 minutos para aglomerar el insoluble. El sobrenadante (junto con un estándar interno) se evaluó entonces mediante LC-MS/MS utilizando un gradiente balístico (desde el 5 % de  $\text{CH}_3\text{CN}$ -ácido fórmico al 0.5 % hasta el 95 % de  $\text{CH}_3\text{CN}$ -ácido fórmico al 1.0 % en 3.5 minutos) sobre una columna Waters Atlantis dC18 (50 milímetros x 2.1 milímetros) a temperatura ambiente contra una curva de calibración preparada a concentraciones conocidas del compuesto en el intervalo de 0.005 a 50  $\mu\text{M}$ . La concentración en el sobrenadante se calculó como el porcentaje no enlazado al Alum comparándose con el control; el porcentaje enlazado al Alum se calculó como el 100 % menos el porcentaje no enlazado. La Tabla 3 enlista el porcentaje de enlace de los compuestos respectivos probados.

Tabla 3

Compuesto en la Tabla 1	% Alum enlazado en Regulador de Histidina
6	98.2
16	94.5
17	96.2
19	96.0
20	97.0

Listado de secuencias

<110> IRM LLC Wu, Tom Yao-Hsiang

<120> COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DE TLR

<130> PAT053774-US-PSP

<160> 6

<170> PatentIn version 3.5

## ES 2 627 669 T3

<210> 1

<211> 248

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

5 <400> 1

ES 2 627 669 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro  
 1 5 10 15

Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser  
 20 25 30

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys  
 35 40 45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp  
 50 55 60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln  
 65 70 75 80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His  
 85 90 95

Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln Asp Ser Glu His  
 100 105 110

Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala  
 115 120 125

Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr  
 130 135 140

Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr  
 145 150 155 160

Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly Asn Gly Lys Ile Glu His  
 165 170 175

Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys  
 180 185 190

Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn  
 195 200 205

Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala  
 210 215 220

Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg  
 225 230 235 240

His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln  
 245

<210> 2

<211> 247

ES 2 627 669 T3

<212> PRT

<213> Neisseria meningitidis

<400> 2

```

Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro
1          5          10          15

Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser
          20          25          30

Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys
          35          40          45

Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp
          50          55          60

Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln
65          70          75          80

Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His
          85          90          95

Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys
          100          105          110

Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly
          115          120          125

Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr
130          135          140

```

ES 2 627 669 T3

His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr  
 145 150 155 160

Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu  
 165 170 175

Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala  
 180 185 190

Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser  
 195 200 205

Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln  
 210 215 220

Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu  
 225 230 235 240

Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245

<210> 3

<211> 250

<212> PRT

5 <213> Neisseria meningitidis

<400> 3

ES 2 627 669 T3

Val Ala Ala Asp Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro  
 1                   5                   10                   15  
  
 Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser  
           20                   25                   30  
  
 Ile Pro Gln Asn Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys  
           35                   40                   45  
  
 Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu  
       50                   55                   60  
  
 Lys Asn Asp Lys Ile Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val  
       65                   70                   75                   80  
  
 Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys  
           85                   90                   95  
  
 Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn  
           100                   105                   110



ES 2 627 669 T3

Pro Asp Lys Thr Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser  
 115 120 125

Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Gly Lys  
 130 135 140

Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg  
 145 150 155 160

Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile  
 165 170 175

Glu His Leu Lys Thr Leu Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu  
 180 185 190

Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg  
 195 200 205

Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp  
 210 215 220

Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys  
 225 230 235 240

Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln  
 245 250

<210> 4

<211> 644

<212> PRT

5 <213> Neisseria meningitidis

<400> 4

ES 2 627 669 T3

Met Ala Ser Pro Asp Val Lys Ser Ala Asp Thr Leu Ser Lys Pro Ala  
1 5 10 15

Ala Pro Val Val Ser Glu Lys Glu Thr Glu Ala Lys Glu Asp Ala Pro  
20 25 30

Gln Ala Gly Ser Gln Gly Gln Gly Ala Pro Ser Ala Gln Gly Gly Gln  
35 40 45

Asp Met Ala Ala Val Ser Glu Glu Asn Thr Gly Asn Gly Gly Ala Ala  
50 55 60

Ala Thr Asp Lys Pro Lys Asn Glu Asp Glu Gly Ala Gln Asn Asp Met  
65 70 75 80

ES 2 627 669 T3

Pro Gln Asn Ala Ala Asp Thr Asp Ser Leu Thr Pro Asn His Thr Pro  
85 90 95

Ala Ser Asn Met Pro Ala Gly Asn Met Glu Asn Gln Ala Pro Asp Ala  
100 105 110

Gly Glu Ser Glu Gln Pro Ala Asn Gln Pro Asp Met Ala Asn Thr Ala  
115 120 125

Asp Gly Met Gln Gly Asp Asp Pro Ser Ala Gly Gly Glu Asn Ala Gly  
130 135 140

Asn Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asn Gln Ala Glu Asn Asn Gln Thr Ala  
145 150 155 160

Gly Ser Gln Asn Pro Ala Ser Ser Thr Asn Pro Ser Ala Thr Asn Ser  
165 170 175

Gly Gly Asp Phe Gly Arg Thr Asn Val Gly Asn Ser Val Val Ile Asp  
180 185 190

Gly Pro Ser Gln Asn Ile Thr Leu Thr His Cys Lys Gly Asp Ser Cys  
195 200 205

Ser Gly Asn Asn Phe Leu Asp Glu Glu Val Gln Leu Lys Ser Glu Phe  
210 215 220

Glu Lys Leu Ser Asp Ala Asp Lys Ile Ser Asn Tyr Lys Lys Asp Gly  
225 230 235 240

Lys Asn Asp Gly Lys Asn Asp Lys Phe Val Gly Leu Val Ala Asp Ser  
245 250 255

Val Gln Met Lys Gly Ile Asn Gln Tyr Ile Ile Phe Tyr Lys Pro Lys  
260 265 270

Pro Thr Ser Phe Ala Arg Phe Arg Arg Ser Ala Arg Ser Arg Arg Ser  
275 280 285

Leu Pro Ala Glu Met Pro Leu Ile Pro Val Asn Gln Ala Asp Thr Leu  
290 295 300

Ile Val Asp Gly Glu Ala Val Ser Leu Thr Gly His Ser Gly Asn Ile  
305 310 315 320

Phe Ala Pro Glu Gly Asn Tyr Arg Tyr Leu Thr Tyr Gly Ala Glu Lys  
325 330 335

ES 2 627 669 T3

Leu Pro Gly Gly Ser Tyr Ala Leu Arg Val Gln Gly Glu Pro Ser Lys  
 340 345 350  
 Gly Glu Met Leu Ala Gly Thr Ala Val Tyr Asn Gly Glu Val Leu His  
 355 360 365  
 Phe His Thr Glu Asn Gly Arg Pro Ser Pro Ser Arg Gly Arg Phe Ala  
 370 375 380  
 Ala Lys Val Asp Phe Gly Ser Lys Ser Val Asp Gly Ile Ile Asp Ser  
 385 390 395 400  
 Gly Asp Gly Leu His Met Gly Thr Gln Lys Phe Lys Ala Ala Ile Asp  
 405 410 415  
 Gly Asn Gly Phe Lys Gly Thr Trp Thr Glu Asn Gly Gly Gly Asp Val  
 420 425 430  
 Ser Gly Lys Phe Tyr Gly Pro Ala Gly Glu Glu Val Ala Gly Lys Tyr  
 435 440 445  
 Ser Tyr Arg Pro Thr Asp Ala Glu Lys Gly Gly Phe Gly Val Phe Ala  
 450 455 460  
 Gly Lys Lys Glu Gln Asp Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Thr Tyr Lys  
 465 470 475 480  
 Val Asp Glu Tyr His Ala Asn Ala Arg Phe Ala Ile Asp His Phe Asn  
 485 490 495  
 Thr Ser Thr Asn Val Gly Gly Phe Tyr Gly Leu Thr Gly Ser Val Glu  
 500 505 510  
 Phe Asp Gln Ala Lys Arg Asp Gly Lys Ile Asp Ile Thr Ile Pro Val  
 515 520 525  
 Ala Asn Leu Gln Ser Gly Ser Gln His Phe Thr Asp His Leu Lys Ser  
 530 535 540  
 Ala Asp Ile Phe Asp Ala Ala Gln Tyr Pro Asp Ile Arg Phe Val Ser  
 545 550 555 560  
 Thr Lys Phe Asn Phe Asn Gly Lys Lys Leu Val Ser Val Asp Gly Asn  
 565 570 575  
 Leu Thr Met His Gly Lys Thr Ala Pro Val Lys Leu Lys Ala Glu Lys

ES 2 627 669 T3

580

585

590

Phe Asn Cys Tyr Gln Ser Pro Met Ala Lys Thr Glu Val Cys Gly Gly  
595 600 605

Asp Phe Ser Thr Thr Ile Asp Arg Thr Lys Trp Gly Val Asp Tyr Leu  
610 615 620

Val Asn Val Gly Met Thr Lys Ser Val Arg Ile Asp Ile Gln Ile Glu  
625 630 635 640

Ala Ala Lys Gln

<210> 5

<211> 434

<212> PRT

5 <213> Neisseria meningitidis

<400> 5

ES 2 627 669 T3

Met Val Ser Ala Val Ile Gly Ser Ala Ala Val Gly Ala Lys Ser Ala  
 1 5 10 15

Val Asp Arg Arg Thr Thr Gly Ala Gln Thr Asp Asp Asn Val Met Ala  
 20 25 30

Leu Arg Ile Glu Thr Thr Ala Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Asn Asn Gln  
 35 40 45

Thr Lys Gly Tyr Thr Pro Gln Ile Ser Val Val Gly Tyr Asn Arg His  
 50 55 60

Leu Leu Leu Leu Gly Gln Val Ala Thr Glu Gly Glu Lys Gln Phe Val  
 65 70 75 80

Gly Gln Ile Ala Arg Ser Glu Gln Ala Ala Glu Gly Val Tyr Asn Tyr  
 85 90 95

Ile Thr Val Ala Ser Leu Pro Arg Thr Ala Gly Asp Ile Ala Gly Asp  
 100 105 110

Thr Trp Asn Thr Ser Lys Val Arg Ala Thr Leu Leu Gly Ile Ser Pro  
 115 120 125

Ala Thr Gln Ala Arg Val Lys Ile Val Thr Tyr Gly Asn Val Thr Tyr  
 130 135 140

Val Met Gly Ile Leu Thr Pro Glu Glu Gln Ala Gln Ile Thr Gln Lys



ES 2 627 669 T3

Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser  
405 410 415

Ala Glu Val Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala  
420 425 430

Lys Gln

<210> 6

<211> 327

<212> PRT

5 <213> Neisseria meningitidis

<400> 6



ES 2 627 669 T3

Ala Thr Asn Asp Asp Asp Val Lys Lys Ala Ala Thr Val Ala Ile Ala  
 1 5 10 15

Ala Ala Tyr Asn Asn Gly Gln Glu Ile Asn Gly Phe Lys Ala Gly Glu  
 20 25 30

Thr Ile Tyr Asp Ile Asp Glu Asp Gly Thr Ile Thr Lys Lys Asp Ala  
 35 40 45

Thr Ala Ala Asp Val Glu Ala Asp Asp Phe Lys Gly Leu Gly Leu Lys  
 50 55 60

Lys Val Val Thr Asn Leu Thr Lys Thr Val Asn Glu Asn Lys Gln Asn  
 65 70 75 80

Val Asp Ala Lys Val Lys Ala Ala Glu Ser Glu Ile Glu Lys Leu Thr  
 85 90 95

Thr Lys Leu Ala Asp Thr Asp Ala Ala Leu Ala Asp Thr Asp Ala Ala  
 100 105 110

Leu Asp Ala Thr Thr Asn Ala Leu Asn Lys Leu Gly Glu Asn Ile Thr  
 115 120 125

Thr Phe Ala Glu Glu Thr Lys Thr Asn Ile Val Lys Ile Asp Glu Lys  
 130 135 140

Leu Glu Ala Val Ala Asp Thr Val Asp Lys His Ala Glu Ala Phe Asn  
 145 150 155 160

Asp Ile Ala Asp Ser Leu Asp Glu Thr Asn Thr Lys Ala Asp Glu Ala  
 165 170 175

ES 2 627 669 T3

Val Lys Thr Ala Asn Glu Ala Lys Gln Thr Ala Glu Glu Thr Lys Gln  
 180 185 190

Asn Val Asp Ala Lys Val Lys Ala Ala Glu Thr Ala Ala Gly Lys Ala  
 195 200 205

Glu Ala Ala Ala Gly Thr Ala Asn Thr Ala Ala Asp Lys Ala Glu Ala  
 210 215 220

Val Ala Ala Lys Val Thr Asp Ile Lys Ala Asp Ile Ala Thr Asn Lys  
 225 230 235 240

Asp Asn Ile Ala Lys Lys Ala Asn Ser Ala Asp Val Tyr Thr Arg Glu  
 245 250 255

Glu Ser Asp Ser Lys Phe Val Arg Ile Asp Gly Leu Asn Ala Thr Thr  
 260 265 270

Glu Lys Leu Asp Thr Arg Leu Ala Ser Ala Glu Lys Ser Ile Ala Asp  
 275 280 285

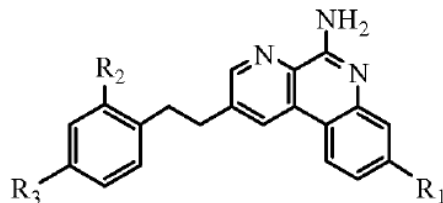
His Asp Thr Arg Leu Asn Gly Leu Asp Lys Thr Val Ser Asp Leu Arg  
 290 295 300

Lys Glu Thr Arg Gln Gly Leu Ala Glu Gln Ala Ala Leu Ser Gly Leu  
 305 310 315 320

Phe Gln Pro Tyr Asn Val Gly  
 325

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (I)

5 en donde:

$R^1$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-L^1R^5$ ,  $-L^1R^6$ ,  $-OL^2R^5$ , o  $-L^2R^6$ ;

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

10  $L^2$  es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono o alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono, en donde el alquileno de 1 a 6 átomos de carbono, y alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono de  $L^2$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos de flúor;

cada  $L^3$  se selecciona independientemente a partir de alquileno de 1 a 6 átomos de carbono, y  $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p-$ , en donde el alquileno de 1 a 6 átomos de carbono de  $L^3$  está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos de flúor;

$L^4$  es arileno;

15  $R^2$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^3$  se selecciona a partir de  $-OL^3R^7$ ,  $O-L^3L^4L^3R^7$ ,  $-OR^8$ , y  $-OL^3L^4R^5$ ;

cada  $R^4$  se selecciona independientemente a partir de H y flúor;

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

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

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

$R^8$  es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

cada p se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y

q es 1, 2, 3 o 4,

25 con la condición de que, cuando  $R^3$  es  $-OR^8$ ,  $R^1$  es  $-L^1R^5$ ,  $-L^1R^6$ ,  $-L^2R^5$ , o en donde  $R^6$  es  $-CF_2P(O)(OH)_2$  y  $R^7$  es  $-CF_2P(O)(OH)_2$ .

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

$R^1$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^2$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^3$  es  $-OL^3R^7$ ;

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

$L^3$  es alquileo de 1 a 6 átomos de carbono.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

5  $R^1$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^2$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^3$  es  $-OL^3R^7$ ;

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

$L^3$  es  $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p$ ;

10  $R^4$  es H;

q es 1 o 2, y

p es 2.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

$R^1$  es  $-L^2R^6$ ;

15  $R^2$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^3$  es  $-OL^3R^7$ ;

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

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

$L^2$  es alquileo de 1 a 6 átomos de carbono, y

20  $L^3$  es alquileo de 1 a 6 átomos de carbono.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

$R^1$  es  $-L^2R^6$ ;

$R^2$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^3$  es  $-OL^3R^7$ ;

25  $R^6$  es  $-C(O)OH$ ;

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

$L^2$  es alquileo de 1 a 6 átomos de carbono;

$L^3$  es  $-((CR^4R^4)_pO)_q(CH_2)_p$ ;

$R^4$  es H;

30 q es 1 o 2, y

p es 2.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

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

$R^2$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^3$  es  $-OR^8$ ;

5  $R^8$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

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

$L^1$  es  $-C(O)-$ , y

$L^2$  es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono o alquilenilo de 2 a 6 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos de flúor.

10 7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

$R^1$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^2$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^3$  es  $-OL^3L^4R^5$ ,  $-OL^3L^4L^3R^5$ , u  $-OL^3L^4L^3R^7$ ;

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

15 cada  $L^3$  es independientemente un alquileno de 1 a 6 átomos de carbono, y

$L^4$  es fenileno.

8. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 6, en donde  $R^8$  es metilo.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o 7-8, en donde  $R^1$  es metilo.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde  $R^2$  es metilo.

20 11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona a partir de:

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

ácido 3-(5-amino-2-(4-(4,4-difluoro-4-fosfonobutoxi)-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)propanoico;

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

25 ácido 5-(4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)-1,1-difluoropentilfosfónico;

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

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

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

30 ácido 3-((4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenoxi)metil)fenilfosfónico;

ácido 5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-carbonilfosfónico;

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

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

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

12. Un compuesto seleccionado de:

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

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

dihidrogeno fosfato de 4-(2-(5-amino-8-metilbenzo[f][1,7]naftiridin-2-il)etil)-3-metilfenilo;

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

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

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

ácido (E)-2-(5-amino-2-(4-metoxi-2-metilfenetil)benzo[f][1,7]naftiridin-8-il)-1-fluorovinilfosfónico;

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

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

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

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

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

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

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

20 y

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

13. Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en donde el compuesto de Fórmula (I) está unido a un adyuvante que contiene aluminio.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde el adyuvante que contiene aluminio se selecciona entre hidróxido de aluminio, oxihidróxido de aluminio e hidroxifosfato de aluminio.

16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para uso en terapia.

30 17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para uso en un método de tratamiento de un paciente con una enfermedad o trastorno asociado con la actividad del receptor de TLR7, en donde el compuesto de Fórmula (I) es un agonista del receptor TLR7.

18. El compuesto para uso en un método de tratamiento de la reivindicación 17, en donde la enfermedad o condición es una enfermedad infecciosa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria, una enfermedad dermatológica o una enfermedad autoinmune.

35 19. El compuesto para uso en un método de tratamiento de la reivindicación 17, en donde la enfermedad o condición es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma

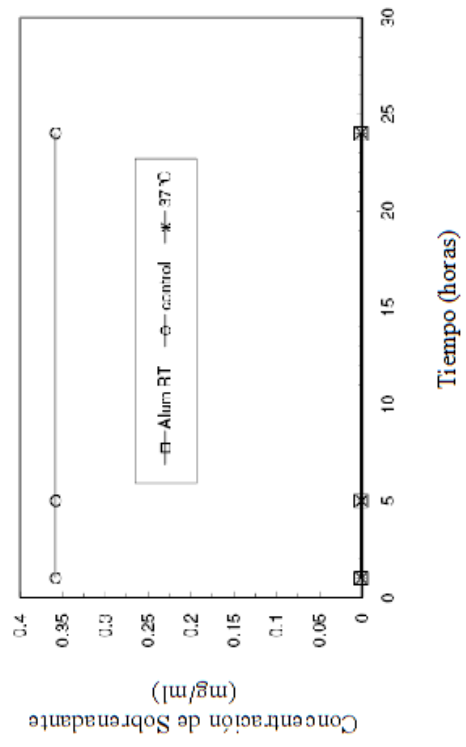
de células basales, rinitis alérgica, psoriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de mama, VIH o lupus.

5 20. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente en el que está implicada la modulación de un receptor TLR7.

21. El uso de la reivindicación 20, en donde la enfermedad o condición es una enfermedad infecciosa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria, una enfermedad dermatológica o una enfermedad autoinmune.

10 22. El uso de la reivindicación 20, en donde la enfermedad o condición es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma de células basales, rinitis alérgica, psoriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de mama, VIH o lupus.

15 23. Un método in vitro para activar un receptor TLR7, en donde el método comprende administrar a un sistema o a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12.



**Figura 1**



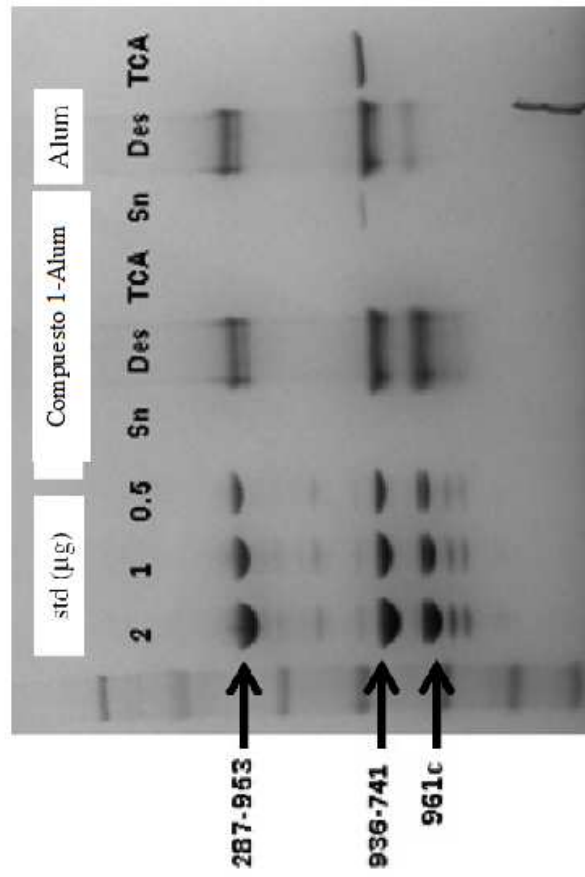


Figura 2