

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 702**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 239/47 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2013 PCT/JP2013/064420**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13172479**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2013 E 13791057 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2850067**

54 Título: **Compuestos de ácido carboxílico**

30 Prioridad:

18.05.2012 US 201261648816 P

28.03.2013 US 201361806158 P

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

30.11.2017

73 Titular/es:

SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.

(100.0%)

6-8, Dosho-machi 2-chome

Chuo-ku Osaka-shi Osaka 541-8524, JP

72 Inventor/es:

HORI, SEIJI;

HASEGAWA, FUTOSHI;

URABE, DAISUKE y

KUREBAYASHI, HIROTAKA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 644 702 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 de ácido carboxílico

Campo técnico

5 La presente divulgación se refiere a nuevos compuestos de ácido carboxílico y, más particularmente, a ciertos compuestos de ácido carboxílico que pueden actuar como antagonistas de TLR7 y al mismo tiempo pueden exhibir una selectividad ventajosa sobre TLR8 y hERG. Esta divulgación también se refiere a métodos para la preparación de estos compuestos y productos intermedios útiles en la preparación de los mismos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuesto, al uso de estos compuestos en la preparación de medicamentos, y al uso de estos compuestos en el tratamiento de afecciones mediadas por TLR7, tales como enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades virales y, en particular, cáncer.

Técnica anterior

15 Los receptores tipo Toll (TLRs) se expresan sobre una variedad de células inmunitarias, incluyendo macrófagos y células dendríticas (DCs). Los TLRs reconocen motivos moleculares sobre patógenos llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). Hasta la fecha, se han identificado en el hombre 13 TLRs, estos incluyen los TLRs 1, 2, 4, 5 y 6, que están confinados a la superficie celular, y TLRs 3, 7, 8 y 9, que se expresan en endosomas. Los diferentes TLRs reconocen diferentes ligandos derivados de patógenos, por ejemplo: TLR2 (lipoproteínas bacterianas), TLR3 (ARN de doble hebra/poli (I:C)), TLR4 (lipopolisacáridos), TLR5 (flagelina), TLR7 (ARN de una sola hebra) y TLR9 (ADN que contiene CpG). La ligación de TLRs sobre células que presentan antígenos, tales como DCs, conduce a la producción de citocinas proinflamatorias, maduración de DC y cebado del sistema inmunitario adaptivo. TLR7 y TLR9 son expresados por células dendríticas plasmacitoides (pDCs) y el reconocimiento de ligandos conduce a la secreción de interferón- α (INF- α). Estudios preclínicos que investigaban los efectos de la activación de TLRs, que usaban componentes bacterianos o virales, dosificados como monoterapia y/o combinados con agentes antitumorales, han mostrado la inhibición del crecimiento de tumores en una variedad de modelos tumorales murinos.

25 Se han descrito varios agonistas de TLR7 de molécula pequeña, incluyendo la imidazoquinolina imiquimod, que se han usado para tratar un número de afecciones dermatológicas, p. ej., verrugas genitales, molusco contagioso y melanoma. En los casos de melanoma, imiquimod (ALDARA[™], Graceway Pharmaceuticals, Bristol, TN) aplicado tópicamente demostró respuestas terapéuticas en melanoma metastásico cutáneo y lentigo maligno y se ha aprobado para el tratamiento de carcinoma de células basales (BCC) superficial. Los estudios preclínicos y clínicos indican que es probable que el imiquimod funcione a través de la inducción de IFN tipo 1 y genes inducibles por IFN, que a su vez pueden tener efectos directos sobre el crecimiento de células tumorales y/o componentes dañinos del sistema inmunitario adaptativo. 852A es otra imidazoquinolina, que, a diferencia del imiquimod, es adecuada para la administración sistémica. Actualmente, 852A está en pruebas clínicas en fase II en un número de indicaciones del cáncer, incluyendo el melanoma.

35 Sumario de la invención**Problema técnico**

No obstante, sigue habiendo una necesidad de desarrollar agonistas de TLR7 adicionales que se espera que sean más eficaces en el tratamiento de la enfermedad, por ejemplo el cáncer, en razón de su potencia superior y/o propiedades físicas ventajosas (por ejemplo, solubilidad superior y/o unión a proteínas en plasma inferior) y/o perfiles de toxicidad favorables y/o perfiles metabólicos favorables en comparación con otros agonistas de TLR7 conocidos, por ejemplo 852A.

Solución al problema

45 Según se demuestra en la presente, los compuestos de ácido carboxílico de la presente divulgación pueden ser capaces de activar TLR7 in vitro. Como consecuencia de esta actividad, los compuestos de la presente divulgación pueden tener valor en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad humana, tal como, por ejemplo, cáncer, bien como una monoterapia o bien en combinación con otros agentes quimioterapéuticos o regímenes radioterapéuticos.

Efectos ventajosos de la invención

50 Además, los compuestos de la presente divulgación pueden tener una selectividad sorprendentemente ventajosa para TLR7 sobre TLR8. TLR7 y TLR8 difieren en su expresión celular y como resultado de la estimulación con agonistas selectivos induce diferentes perfiles de citocinas. La estimulación de TLR8 (bien como un agonista selectivo para TLR8 o bien como un agonista doble de TLR7/8) da como resultado una potenciación de los niveles de citocinas proinflamatorias incluyendo TNF α , IL-1 β y IL-6 (Gorden y cols. (2005) J. Immunol. 174, 1259-1268). A la inversa, la estimulación de TLR8 puede dar como resultado niveles inferiores de IFN α . Por lo tanto, un agonista selectivo de TLR7 puede favorecer la inducción de IFN α , que es importante en la supresión de citocinas de Th2

(Huber y cols. (2010) J. Immunol. 185; 813-817) que están elevadas en una enfermedad alérgica. Además, al elaborar compuestos selectivos para TLR7 en comparación con TLR8, la inducción de citocinas proinflamatorias se puede reducir evitando así respuestas inflamatorias en el hombre.

5 Por otra parte, los compuestos de la presente divulgación pueden tener un perfil de hERG sorprendentemente ventajoso. Los compuestos que tienen una actividad significativa contra el canal iónico de hERG están desfavorecidos debido a que esta actividad está implicada en el desarrollo de la taquicardia ventricular en entorchado y la muerte cardíaca.

Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1]

10 La Figura 1 es una representación de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para el Compuesto del Ejemplo 18 (Forma B). El eje x muestra la temperatura (°C) y el eje y el flujo térmico (vatios/g).

[Fig. 2]

La Figura 2 es una representación de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para el Compuesto del Ejemplo 19 (Forma A). El eje x muestra la temperatura (°C) y el eje y el flujo térmico (vatios/g).

15 [Fig. 3]

La Figura 3 es una representación de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para el Compuesto del Ejemplo 20 (Forma E). El eje x muestra la temperatura (°C) y el eje y el flujo térmico (vatios/g).

[Fig. 4]

20 La Figura 4 es una representación de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para el Compuesto del Ejemplo 21 (Forma A). El eje x muestra la temperatura (°C) y el eje y el flujo térmico (vatios/g).

[Fig. 5]

La Figura 5 es un patrón de difracción de rayos X del polvo del Compuesto del Ejemplo 18 (Forma B). El eje x muestra el valor 2 zeta y el eje y la intensidad.

[Fig. 6]

25 La Figura 6 es un patrón de difracción de rayos X del polvo del Compuesto del Ejemplo 19 (Forma A). El eje x muestra el valor 2 zeta y el eje y la intensidad.

[Fig. 7]

La Figura 7 es un patrón de difracción de rayos X del polvo del Compuesto del Ejemplo 20 (Forma E). El eje x muestra el valor 2 zeta y el eje y la intensidad.

30 [Fig. 8]

La Figura 8 es un patrón de difracción de rayos X del polvo del Compuesto del Ejemplo 21 (Forma A). El eje x muestra el valor 2 zeta y el eje y la intensidad.

[Fig. 9]

35 La Figura 9 muestra el resultado de la actividad de inhibición del crecimiento tumoral para carcinoma renal singeneico murino: Renca para el compuesto del Ejemplo 3 (media y DE). Eje X: días después de la inoculación, eje Y: volumen del tumor, punta de diamante: grupo tratado con metilcelulosa al 0,5%, círculo cerrado: grupo tratado con el Ejemplo 3, *: p<0,05 frente al vehículo.

[Fig. 10].

40 La Figura 10 muestra el resultado de la actividad de inhibición del crecimiento tumoral para carcinoma renal singeneico murino: Renca para el compuesto del Ejemplo 4 (media y DE). Eje X: días después de la inoculación, eje Y: volumen del tumor, punta de diamante: grupo tratado con metilcelulosa al 0,5%, círculo cerrado: grupo tratado con compuesto del Ejemplo 4, *: p<0,05 frente al vehículo.

[Fig. 11]

45 La Figura 11 muestra el resultado de estudios de metástasis en la actividad de inhibición del crecimiento de tumores LM8 (media y DE). Eje X: ST significa sin tratamiento y RT significa radiación (2Gy x 5 días consecutivos), eje Y: peso del pulmón el día 36, *: p<0,05 frente al vehículo, #: p<0,05 frente a RT

[Fig. 12]

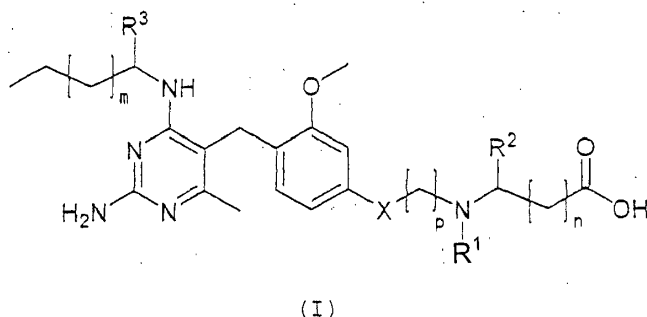
La Figura 12 muestra el resultado de estudios de supervivencia en CT26. ST significa sin tratamiento y RT significa radiación (2Gy x 5 días consecutivos). Círculo cerrado: ST, cuadrado cerrado: RT, triángulo cerrado: combinación de RT y compuesto del Ejemplo 3.

5 [Fig. 13]

La Figura 13 muestra el resultado de estudios de supervivencia en CT26. ST significa sin tratamiento y RT significa radiación (2Gy x 5 días consecutivos). Círculo cerrado: ST, cuadrado cerrado: RT, triángulo cerrado: combinación de RT y compuesto del Ejemplo 4.

Descripción de realizaciones

10 Según un primer aspecto de la presente divulgación, se proporciona por lo tanto al menos una de estas entidades elegida de los compuestos de Fórmula (I):



en la que:

n es 0, 1 o 2;

15 m es 1 o 2;

p es 1, 2 o 3, con la condición de que cuando X sea oxígeno, p sea 2 o 3, y cuando X sea un enlace sencillo, p sea 1;

X es oxígeno o un enlace sencillo;

20 R¹ se elige de hidrógeno, grupos alquilo C₁₋₄, grupos alquil(C₁₋₃)-(CH₂)- en los que el resto alquilo C₁₋₃ está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, grupos alquilo C₁₋₄ sustituidos con ciano, grupos alcoxi(C₁₋₃)-alquilo(C₂₋₄), grupos cicloalquilo C₃₋₆, grupos alquil(C₁₋₄)-carbonilo y formilo;

R² se elige de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄;

25 o R¹ y R² junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están ligados forman un anillo elegido de anillos heterocíclicos de 4 a 6 miembros saturados e insaturados que contienen opcionalmente un heteroátomo adicional elegido de N, O y S, en donde dicho heteroátomo de N puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃; R³ se elige de hidrógeno, hidroximetilo y 2-hidroxietilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Se ha de entender que ciertos de los compuestos de Fórmula (I) definidos anteriormente y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos. La presente divulgación incluye en su alcance cualquiera de tales formas ópticamente activas o racémicas. La síntesis de formas ópticamente activas se puede llevar a cabo mediante técnicas estándar de la química orgánica muy conocidas en la especialidad, por ejemplo, mediante la síntesis a partir de materias primas ópticamente activas o mediante la resolución de una forma racémica. La susodicha actividad se puede evaluar usando técnicas de laboratorio estándar mencionadas posteriormente en la presente.

35 Se ha de entender que ciertos compuestos de Fórmula (I) anterior y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en formas no solvatadas así como formar solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se ha de entender que la presente divulgación abarca todas estas formas solvatadas.

También se ha de entender que ciertos compuestos de la Fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en forma cristalina y exhibir polimorfismo. La presente divulgación abarca todas estas formas.

El término "alquilo C₁₋₄" está destinado a indicar una cadena de carbonos saturada de 1 a 4 átomos de carbono de longitud que puede ser de cadena lineal o ramificada. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como, por ejemplo, "propilo" son específicas solamente para la versión de cadena lineal y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como, por ejemplo, terc-butilo son específicas solamente para la versión de cadena ramificada. Ejemplos no limitativos de "alquilo C₁₋₄" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. Los términos "alquilo C₂₋₄" y "alquilo C₁₋₃" se deben considerar según esto.

El término "alcoxi C₁₋₃" está destinado a significar un grupo alcoxi con cadena de carbonos saturada de 1 a 3 átomos de carbono de longitud que puede ser de cadena lineal o ramificado. Sin embargo, las referencias a grupos alcoxi individuales tales como "propoxi" son específicas solamente para la versión de cadena lineal y las referencias a grupo alcoxi de cadena ramificada individuales tales como isopropoxi son específicas solamente para la versión de cadena ramificada. Ejemplos no limitativos de "alcoxi C₁₋₃" incluyen metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi.

El término "alcoxi(C₁₋₃)-alquilo(C₂₋₄)" está destinado a significar alquilo C₂₋₄ sustituido con alcoxi C₁₋₃.

El término "alquil(C₁₋₃)-(CH₂)- en el que el resto alquilo C₁₋₃ está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor" está destinado a significar un grupo metileno unido a un resto alquilo C₁₋₃ en el que 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor. Ejemplos no limitativos de "alquil(C₁₋₃)-(CH₂)- en el que el resto alquilo C₁₋₃ está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor" incluyen 2-monofluoroetilo, 2,2-difluoroetilo 2,2,2-trifluoroetilo.

El término "alquilo C₁₋₄ sustituido con ciano" está destinado a significar un alquilo C₁₋₄ sustituido con ciano.

El término "cicloalquilo C₃₋₆" está destinado a significar un cicloalquilo saturado de 3 a 6 miembros. Ejemplos no limitativos de "cicloalquilo C₃₋₆" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

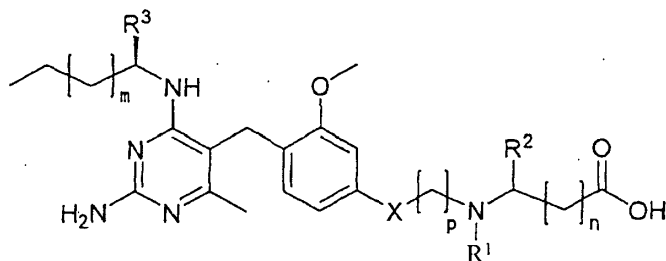
El término "alquil(C₁₋₄)-carbonilo" está destinado a significar un grupo carbonilo sustituido con alquilo C₁₋₄. Ejemplos no limitativos de "alquil(C₁₋₄)-carbonilo" incluyen acetilo, etanoilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo, 2-metilpropanoilo y 3-metilbutanoilo.

El término "anillo de heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros" que está formado por R¹ y R² junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están ligados está destinado a significar un anillo de heterociclilo saturado de 4, 5 o 6 miembros. Ese anillo puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional elegido de N, O y S, en donde dicho átomo de N puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃. Ejemplos no limitativos de estos anillos de heterociclilo saturados de 4 a 6 miembros incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino y piperacinilo.

En el caso en el que un "anillo de heterociclilo saturado o insaturado de 4 a 6 miembros" está sustituido con alquilo C₁₋₃ en un átomo de N, cualquier átomo de hidrógeno en un átomo de N disponible se puede reemplazar por alquilo C₁₋₃. Un ejemplo no limitativo de un átomo de nitrógeno "disponible" que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃ es el nitrógeno en la posición 4 de un grupo piperacin-1-ilo.

El término "anillo de heterociclilo insaturado de 4 a 6 miembros" que está formado por R¹ y R² junto con los átomos de átomos de nitrógeno y carbono a los que están ligados está destinado a significar un anillo de heterociclilo insaturados de 4, 5 o 6 miembros. Ese anillo puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional elegido de N, O y S, en donde dicho átomo de N puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃. Ejemplos no limitativos del "anillo de heterociclilo insaturado de 4 a 6 miembros" incluyen anillo de heterociclilo insaturados de 5 y 6 miembros. Ejemplos no limitativos adicionales de anillo de heterociclilo insaturado de 4 a 6 miembros incluyen imidazolilo, pirazolilo y tiazolilo.

En una realización, la al menos una entidad se elige de compuestos de Fórmula (IA):



(IA)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde los valores de X, R¹, R², R³, m, n y p pueden adoptar cualquiera de los valores definidos en la Fórmula (I), anteriormente.

Ejemplos no limitativos de los valores que pueden adoptar X, R¹, R², R³, m, n y p en la Fórmula (I) y/o la Fórmula (IA) se indican posteriormente. Estos valores se pueden usar junto con cualquiera de las definiciones,

reivindicaciones, aspectos y/o realizaciones definidos en la presente para proporcionar realizaciones o reivindicaciones adicionales de la presente divulgación, y a menos que el contexto no lo permita, se puede usar cualquier número de dichas definiciones de grupo variables en cualquier combinación entre sí para formar realizaciones, aspectos y/o reivindicaciones adicionales.

- 5 (i) m es 1;
(ii) m es 2;
(iii) n es 0 o 1;
(iv) n es 0;
(v) n es 1;
- 10 (vi) n es 2;
(vii) X es un enlace sencillo y p es 1;
(viii) X es un átomo de oxígeno y p es 2;
(ix) X es un átomo de oxígeno y p es 3;
- 15 (x) R¹ se elige de grupos alquilo C₁₋₄, grupos alquil C₁₋₃ -(CH₂)- en los que el resto alquilo C₁₋₃ está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, grupos alquilo C₁₋₄ sustituidos con ciano, grupos alcoxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₄, grupos cicloalquilo C₃₋₆, grupos alquil C₁₋₄ carbonilo y formilo;
(xi) R¹ se elige de etilo, 2-monofluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y acetilo;
(xii) R¹ se elige de etilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y acetilo;
(xiii) R¹ se elige de grupos alquilo C₁₋₄;
- 20 (xiv) R¹ se elige de grupos alquilo C₁₋₃;
(xv) R¹ se elige de metilo, etilo y propilo;
(xvi) R¹ es etilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor;
(xvii) R¹ es etilo;
(xviii) R¹ es 2,2-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo;
- 25 (xix) R¹ es 2,2-difluoroetilo;
(xx) R¹ es 2,2,2-trifluoroetilo;
(xxi) R¹ se elige de grupos alquil C₁₋₄ carbonilo;
(xxii) R¹ es acetilo;
(xxiii) R² se elige de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄;
- 30 (xxiv) R² se elige de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₂;
(xxv) R² es hidrógeno o metilo;
(xxvi) R² es hidrógeno;
- (xxvii) R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno y los átomos de carbono a los que están ligados forman un anillo de heterociclilo saturado o insaturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional elegido de N, O y S, en donde dicho heteroátomo de N puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;
- 35 (xxviii) R¹ y R² junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están ligados forman un anillo de heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional elegido de N, O, y S, en donde dicho heteroátomo de N puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;
- 40 (xxix) R¹ y R² junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están ligados forman un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino o piperacinilo en el que el átomo de nitrógeno en la posición 4 está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

(xxx) R¹ y R² junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están ligados forman un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino en el que el átomo de nitrógeno en la posición 4 está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

(xxxi) R¹ y R² junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están ligados forman un anillo de pirrolidinilo;

5 (xxxii) R¹ y R² junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están ligados forman un anillo de heterociclilo insaturado de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional elegido de N, O y S, en donde dicho heteroátomo de N puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

(xxxiii) R¹ y R² junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están ligados forman un anillo de imidazolilo;

(xxxiv) R³ es hidrógeno, hidroximetilo o 2-hidroxietilo;

10 (xxxv) R³ es hidrógeno o 2-hidroxietilo; y

(xxxvi) R³ es 2-hidroxietilo.

En una realización de la presente divulgación, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (IA), en la que X es un enlace sencillo, p es 1 y n es 0 o 1.

15 En una realización de la presente divulgación, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (IA), en la que X es un enlace sencillo, p es 1, n es 0 o 1 y R² es hidrógeno.

20 En una realización de la presente divulgación, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (IA), en la que X es un enlace sencillo, p es 1, n es 0 o 1 y R¹ y R² junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están ligados forman un anillo de heterociclilo saturado o insaturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional elegido de N, O y S, en donde dicho heteroátomo de N puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃.

En una realización de la presente divulgación, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (IA), en la que X es un enlace sencillo, p es 1 y n es 0.

En una realización de la presente divulgación, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (IA), en la que X es un enlace sencillo, p es 1, n es 0 y R² es hidrógeno.

25 En una realización de la presente divulgación, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (IA), en la que X es oxígeno, p es 3 y n es 0.

30 En una realización de la presente divulgación, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (IA), en la que X es oxígeno, p es 3, n es 0 y R¹ y R² junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están ligados forman un anillo de heterociclilo saturado o insaturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional elegido de N, O y S, en donde dicho heteroátomo de N puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃.

En una realización de la presente divulgación, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (IA), en la que X es oxígeno, p es 3, n es 0 y R¹ y R² se combinan junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono adyacentes para formar pirrolidinilo o imidazolilo.

35 En una realización de la presente divulgación, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (IA), en la que m es 1 y R³ es 2-hidroxietilo.

En una realización de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y/o compuestos de Fórmula (IA), en la que:

n es 0 o 1;

40 m es 1;

p es 1 o 3, con la condición de que cuando X sea oxígeno, p sea 3 y cuando X sea un enlace sencillo, p sea 1;

X es oxígeno o un enlace sencillo;

R¹ se elige de grupos alquilo C₁₋₄, grupos alquil C₁₋₃ -(CH₂)- en donde el resto alquilo C₁₋₃ está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, grupos alquilo C₁₋₄ sustituidos con ciano, y grupos alquil C₁₋₄ carbonilo;

45 R² es hidrógeno;

o R¹ y R² junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están ligados forman un anillo de pirrolidinilo, imidazolilo o morfolino;

R³ es hidrógeno o 2-hidroxietilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y/o compuestos de Fórmula (IA), en la que:

5 n es 0;

m es 1;

p es 1;

X es un enlace sencillo;

10 R¹ se elige de grupos alquilo C₁₋₄, grupos alquil(C₁₋₃ -(CH₂)- en donde el resto alquilo C₁₋₃ está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, grupos alquilo C₁₋₄ sustituidos con ciano y grupos alquil C₁₋₄ carbonilo;

R² es hidrógeno;

o R¹ y R² junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están ligados forman un anillo de pirrolidinilo, imidazolilo o morfolino;

R³ es hidrógeno o 2-hidroxietilo;

15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y/o compuestos de Fórmula (IA), en la que:

n es 0;

m es 1;

20 p es 1;

X es un enlace sencillo;

R¹ es grupos alquilo C₁₋₄, grupos alquilC₁₋₃ -(CH₂)- en donde el resto alquilo C₁₋₃ está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor;

R² es hidrógeno; y

25 R³ es hidrógeno o 2-hidroxietilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de:

ácido 2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(etil)amino)acético;

ácido 2-((4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(etil)amino)acético;

30 ácido 2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético;

ácido 2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)acético;

ácido 3-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(etil)amino)propanoico;

35 ácido 3-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)propanoico;

ácido 2-(N-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)acetamido)acético;

ácido 1-(3-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)pirrolidino-2-carboxílico;

40 ácido 3-((3-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)(etil)amino)propanoico;

ácido 2-((3-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)(etil)amino)acético;

ácido 2-((3-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)(2,2-difluoroetil)amino)acético;

5 ácido 1-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)pirrolidino-2-carboxílico;

ácido 1-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)-1H-imidazol-5-carboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 En una realización de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(etil)amino)acético y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización de la presente divulgación, se proporciona ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(etil)amino)acético.

15 En una realización de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de sales farmacéuticamente aceptables de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(etil)amino)acético.

En una realización de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 En una realización de la presente divulgación, se proporciona ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético.

En una realización de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de sales farmacéuticamente aceptables de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético.

25 En una realización de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)acético y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización de la presente divulgación, se proporciona ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)acético.

30 En una realización de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de sales farmacéuticamente aceptables de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)acético.

Un aspecto adicional de la invención es cualquiera de las realizaciones definidas en la presente con la condición de que se rechacen individualmente uno o más Ejemplos específicos, tales como el Ejemplo 1, el Ejemplo 2, el Ejemplo 3, el Ejemplo 4, el Ejemplo 5, el Ejemplo 6, etc.

35 Según se menciona previamente, algunos compuestos de Fórmula (I) pueden exhibir polimorfismo. Se sabe generalmente que los materiales cristalinos se pueden analizar usando técnicas convencionales tales como análisis de difracción de rayos X del polvo (posteriormente en la presente XRPD), calorimetría de barrido diferencial (posteriormente en la presente DSC), análisis termogravimétrico (posteriormente en la presente TGA), espectroscopía infrarroja difusa con transformada de Fourier (DRIFT), espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR), espectroscopía de resonancia magnética nuclear en solución y/o estado sólido. El contenido de agua de estos materiales cristalinos se puede determinar mediante análisis de Karl Fischer.

Como un ejemplo, el compuesto del Ejemplo 3 exhibe polimorfismo y se identifican en la presente tres formas cristalinas.

45 Según esto, un aspecto adicional de la invención es la Forma B de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma B de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético, que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo con al menos un pico específico en aproximadamente 2 zeta = 6,5°.

50

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma B de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético, que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo con al menos un pico específico en aproximadamente 2 zeta = 9,5°.

- 5 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma B de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético, que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo con al menos dos picos específicos en aproximadamente 2 zeta = 6,5° y 9,5°.

- 10 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma B de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético, que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo con picos específicos en aproximadamente 2 zeta = 6,5, 9,5, 10,1, 10,9, 13,9, 15,2, 16,5 y 16,8°.

- 15 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma B de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético, que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X del polvo mostrado en la Figura 5.

Un aspecto adicional de la invención es la Forma A de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético.

- 20 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético, que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo con al menos un pico específico en aproximadamente 2 zeta = 7,9°.

- 25 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético, que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo con al menos un pico específico en aproximadamente 2 zeta = 12,4°.

- 30 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético, que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo con al menos dos picos específicos en aproximadamente 2 zeta = 7,9° y 12,4°.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético, que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo con picos específicos en aproximadamente 2 zeta = 7,9, 10,9, 12,4, 13,1, 14,7, 15,7, 16,3 y 17,0°.

- 35 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético, que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X del polvo mostrado en la Figura 6.

- 40 Un aspecto adicional de la invención es la Forma E de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma E de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético, que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo con al menos un pico específico en aproximadamente 2 zeta = 8,2°.

- 45 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma E de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético, que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo con al menos un pico específico en aproximadamente 2 zeta = 11,6°.

- 50 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma E de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético, que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo con al menos dos picos específicos en aproximadamente 2 zeta = 8,2° y 11,6°.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma E de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético,

que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo con picos específicos en aproximadamente $2\theta = 8,2, 11,6, 11,9, 12,9, 14,7, 15,6, 16,3$ y $18,3^\circ$.

5 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma E de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético, que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X del polvo mostrado en la Figura 7.

Se ha encontrado que el compuesto del Ejemplo 4 también exhibe polimorfismo, y se identifica en la presente una forma cristalina.

10 Según esto, un aspecto adicional de la invención es la Forma A de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)acético.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)acético, que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo con al menos un pico específico en aproximadamente $2\theta = 10,9^\circ$.

15 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)acético, que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo con al menos un pico específico en aproximadamente $2\theta = 12,3^\circ$.

20 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)acético, que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo con al menos dos picos específicos en aproximadamente $2\theta = 10,9^\circ$ y $12,3^\circ$.

25 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)acético, que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo con picos específicos en aproximadamente $2\theta = 7,9, 10,9, 12,3, 13,0, 15,7, 16,3, 16,9$ y $17,8^\circ$.

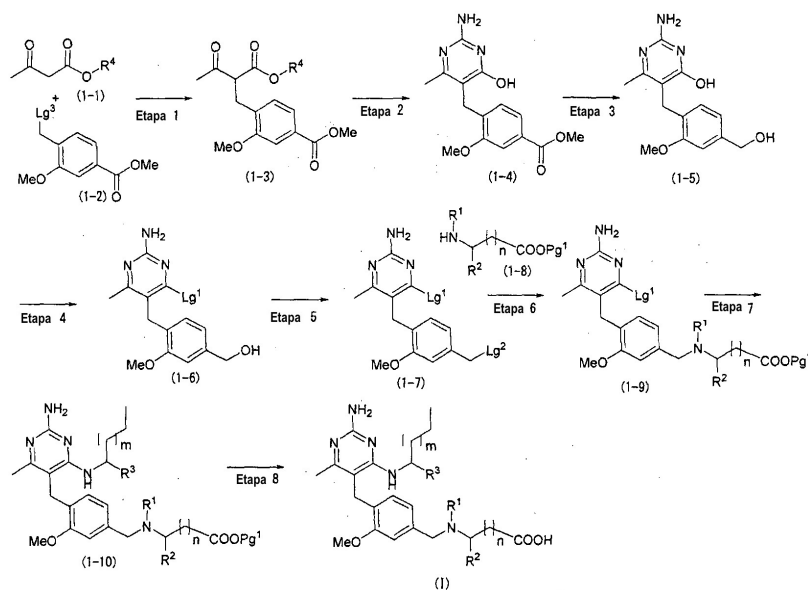
30 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)acético, que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X del polvo mostrado en la Figura 8.

35 Se entenderá que los valores 2θ del patrón de difracción de rayos X del polvo pueden variar ligeramente de una máquina a otra o de una muestra a otra, y así los valores citados en la presente no se deben considerar como absolutos (véase Jenkins, R & Snyder, R. L. "Introduction to X-Ray Powder Diffractometry" John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, Londres; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures). Generalmente, un error de medida de un ángulo de difracción en un difractograma de rayos X del polvo es por ejemplo aproximadamente más o menos $0,1^\circ 2\theta$, y este grado de un error de medida se debe tener en cuenta cuando se consideran los datos de difracción de rayos X del polvo. Por otra parte, se debe entender que las intensidades podrían fluctuar dependiendo de las condiciones experimentales y la preparación de la muestra (orientación preferida).

40 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina caracterizada por los valores de XRD 2θ citados en la presente, en donde dichos valores 2θ son más o menos $0,1 2\theta$.

45 También se sabe que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X del polvo que tenga uno o más errores de medida dependiendo de las condiciones de medida (tales como el equipo o la máquina usados). Por ejemplo, la intensidad relativa de los picos se puede ver afectada por granos de un tamaño de más de 30 micras y relaciones de dimensiones no unitarias. El experto en la técnica también apreciará que la posición de las reflexiones se puede ver afectada por la altura precisa a la que la muestra se sitúa en el difractómetro y la calibración a cero del difractómetro. La planaridad superficial de la muestra también puede tener un pequeño efecto. Por lo tanto, se debe entender que las formas cristalinas de la presente invención descritas anteriormente, a menos que se indique otra cosa, no se limitan a los cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X del polvo idénticos al patrón de difracción de rayos X del polvo mostrado en las Figuras 5, 6, 7 y 8 y cualesquiera cristales que proporcionen patrones de difracción de rayos X del polvo sustancialmente iguales a los mostrados en estas Figuras están dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica de la difracción de rayos X del polvo es capaz de juzgar la identidad sustancial de los patrones de difracción de rayos X del polvo.

55 En el caso en el que X es un enlace sencillo y p es 0 en la Fórmula (I), se puede preparar un compuesto de Fórmula (I) mediante la secuencia mostrada en el Esquema 1:



Esquema 1

en el que m , n , R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la Fórmula (I), R^4 se elige de grupos alquilo C_{1-4} y los grupos Lg^1 , Lg^2 y Lg^3 se pueden elegir independientemente de grupos de salida convencionales que son muy conocidos para el experto en la técnica, por ejemplo, grupos de salida hidrocarbilsulfoniloxi sustituidos y sin sustituir, por ejemplo, grupos *p*-toluenosulfoniloxi, mesitileno-sulfoniloxi, 2,4,6-triisopropilbencenosulfoniloxi y metanosulfoniloxi, y grupos de salida halo tales como, por ejemplo, grupos de salida yodo, bromo o cloro. El grupo Pg^1 se elige de grupos protectores para un grupo ácido carboxílico, por ejemplo, un éster tal como, por ejemplo, un éster metílico, éster etílico o éster *tert*-butílico.

5 (Etapa 1)

Los compuestos de Fórmula (1-3) se pueden preparar mediante una reacción de alquilación estándar usando compuestos de Fórmula (1-1) y Fórmula (1-2), por ejemplo, mediante una reacción de un compuesto de Fórmula (1-1) con una base, tal como, por ejemplo, NaH, KOtBu o hexametildisilazida sódica, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF o DMF, a una temperatura adecuada, por ejemplo, a una temperatura que varía de 0°C a 20°C, seguido por la adición de un compuesto de Fórmula (1-2). La mezcla de reacción se puede calentar, por ejemplo, a una temperatura que varía de 50°C a 100°C, opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de una sal de yoduro, tal como, por ejemplo, yoduro potásico.

10 (Etapa 2)

Los compuestos de Fórmula (1-4) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (1-3) con una guanidina o un carbonato de guanidina en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol, a temperatura elevada, por ejemplo, a una temperatura que varía de 50°C a 150°C. Los compuestos de Fórmula (1-4) se pueden aislar como una sal.

En un aspecto de la presente divulgación se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (1-4) como los definidos en el Esquema 1 y sales de los mismos.

25 (Etapa 3)

Los compuestos de Fórmula (1-5) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (1-4) con un agente reductor, tal como, por ejemplo, trietilborohidruro de litio o hidruro de litio y aluminio, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura que varía de 0°C a 50°C.

En un aspecto de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (1-5) como los definidos en el Esquema 1 y sales de los mismos.

30 (Etapa 4)

En el caso en el que Lg^1 es un grupo de salida hidrocarbilsulfoniloxi, tal como, por ejemplo, metanosulfoniloxi, *p*-toluenosulfoniloxi, mesitileno-sulfoniloxi o 2,4,6-triisopropilbencenosulfoniloxi, los compuestos de Fórmula (1-6) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (1-5) con un haluro de hidrocarbilsulfonilo tal como,

por ejemplo, cloruro de 2-mesitilenosulfonilo o cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo en presencia de una base tal como, por ejemplo, una trialkilamina, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF a una temperatura que varía de 0°C a 50°C.

- 5 En un aspecto de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (1-6) como los definidos en el Esquema 1 y sales de los mismos.

(Etapa 5)

10 En el caso en el que Lg^2 es un átomo de halógeno, tal como, por ejemplo, cloro o bromo, los compuestos de Fórmula (1-7) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (1-6) con un bromuro o cloruro de hidrocarbilsulfonilo en presencia de bromuro de litio o cloruro de litio, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo con cloruro de litio, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF a una temperatura adecuada, por ejemplo, una temperatura que varía de 10°C a 40°C, seguido por tratamiento con un ácido tal como, por ejemplo, HCl en dioxano, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano o THF, a temperatura ambiente, por ejemplo, a una temperatura que varía de 10°C a 40°C.

15 Alternativamente, en el caso en el que Lg^2 es un grupo de salida hidrocarbilsulfonilo, tal como, por ejemplo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo o mesitilenosulfonilo, los compuestos de Fórmula (1-7) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (1-6) con un haluro de hidrocarbilsulfonilo, tal como, por ejemplo, cloruro de 2-mesitilenosulfonilo, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trialkilamina, por ejemplo, diisopropiletilamina o trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura que varía de 0°C a 50°C.

20 En un aspecto de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de los compuestos de Fórmula (1-7) como los definidos en el Esquema 1 y sales de los mismos.

(Etapa 6)

25 Los compuestos de Fórmula (1-9) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (1-7) con un compuesto de Fórmula (1-8) en presencia de una base, tal como, por ejemplo, bicarbonato potásico o bicarbonato sódico, opcionalmente con yoduro potásico o yoduro sódico, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo, a una temperatura que varía de 0°C a 100°C. La Etapa 5 puede estar seguida por la Etapa 6 sucesivamente sin aislar los compuestos de Fórmula (1-7).

30 En un aspecto de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (1-9) como los definidos en el Esquema 1 y sales de los mismos.

(Etapa 7)

35 Los compuestos de Fórmula (1-10) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (1-9) con un exceso de la amina o el aminoalcohol apropiados, en donde el aminoalcohol puede tener opcionalmente su grupo alcohol protegido, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, propionitrilo, butanol, anisol, clorobenceno o 1,4-dioxano, en presencia de ácido trifluoroacético a temperatura elevada, por ejemplo, a una temperatura que varía de 50°C a 200°C, usando calentamiento convencional o por microondas.

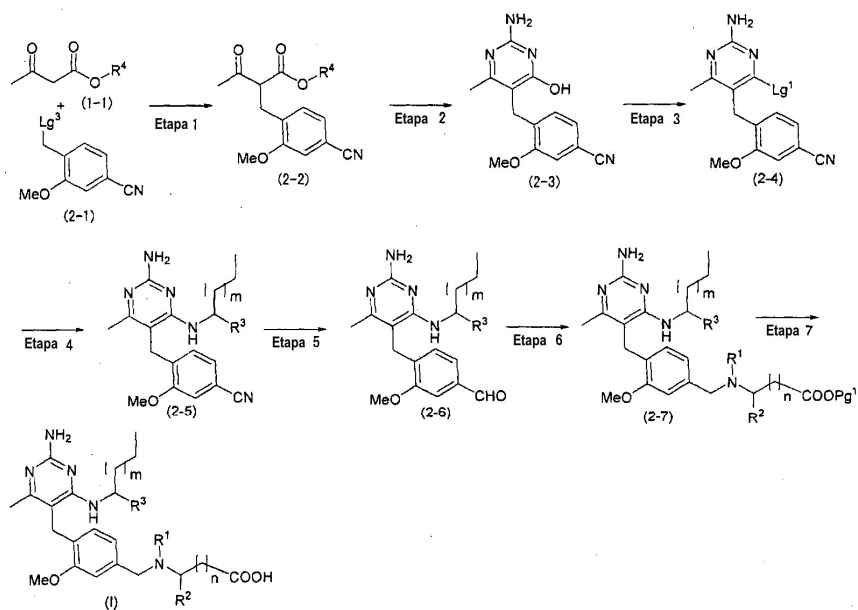
En una realización, se proporciona al menos una entidad elegida de los compuestos de Fórmula (1-10), como los definidos en la presente, y sales de los mismos.

(Etapa 8)

40 Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar al retirar un grupo protector del resto ácido carboxílico. En el caso en el que PG^1 es alquilo C_{1-4} , PG^1 se puede retirar mediante reacción de hidrólisis en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidróxido sódico acuoso, a una temperatura que varía de 0°C a 40°C. En el caso en el que PG^1 es terc-butilo, PG^1 se puede retirar mediante hidrólisis en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético 0,1 N a 10 N, a una temperatura que varía de 0°C a 100°C.

45 En el caso en el que R^3 es hidroximetilo o hidroxietilo y el grupo hidroxilo está protegido mediante un grupo protector, el grupo protector se puede retirar según un método que es muy conocido por un experto en la técnica.

Alternativamente, un compuesto de Fórmula (I) se puede preparar mediante la secuencia mostrada en el Esquema 2:



Esquema 2

en el que m , n , R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la Fórmula (I), R^4 se elige de grupos alquilo C_{1-4} y los grupos Lg^1 y Lg^3 se pueden elegir independientemente de grupos de salida convencionales que son muy conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, grupos de salida hidrocarbilsulfoniloxi sustituidos y sin sustituir, tales como, por ejemplo, grupos *p*-toluenosulfoniloxi, grupos mesitilenosulfoniloxi, grupos 2,4,6-trisopropilbencenosulfoniloxi y grupos metanosulfoniloxi, y grupos de salida halo, tales como, por ejemplo, grupos de salida yodo, bromo y cloro. El grupo Pg^1 se elige de grupos protectores para un grupo ácido carboxílico, por ejemplo, un éster tal como un éster metílico, un éster etílico o un éster terc-butílico.

5 (Etapa 1)

Los compuestos de Fórmula (2-2) se pueden preparar mediante un método similar a la Etapa 1 del Esquema 1.

(Etapa 2)

Los compuestos de Fórmula (2-3) se pueden preparar mediante un método similar a la Etapa 2 del Esquema 1.

(Etapa 3)

15 Los compuestos de Fórmula (2-4) se pueden preparar mediante un método similar a la Etapa 4 del Esquema 1.

(Etapa 4)

Los compuestos de Fórmula (2-5) se pueden preparar mediante un método similar a la Etapa 7 del Esquema 1.

(Etapa 5)

20 Los compuestos de Fórmula (2-6) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (2-5) con un agente reductor tal como níquel Raney en una mezcla de disolventes adecuada tal como, por ejemplo, piridina, ácido acético y agua, a una temperatura adecuada, por ejemplo, a una temperatura que varía de 20°C a 50°C.

(Etapa 6)

25 Los compuestos de Fórmula (2-7) o (1-10) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de Fórmula (2-6) con un compuesto de amina apropiado de Fórmula (1-8) bajo condiciones de aminación reductiva, que son muy conocidas por el experto. Por ejemplo, la aminación reductiva se puede llevar a cabo usando un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, y un ácido tal como, por ejemplo, ácido acético en presencia de tamices moleculares activados, o al usar $NaBH_4$ en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol.

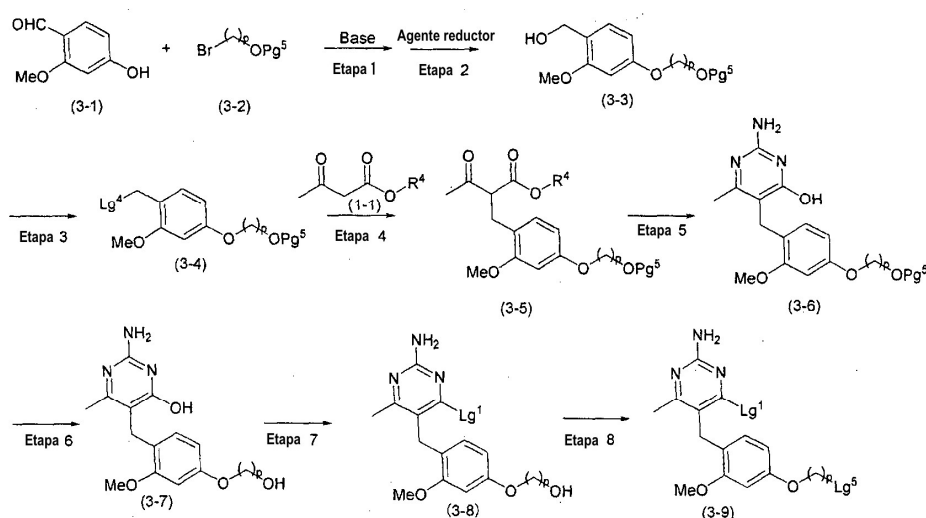
(Etapa 7)

30 Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar mediante un método similar a la Etapa 8 del Esquema 1.

En una realización, se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (2-3) y sales de los mismos. En una realización, se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (2-4) y sales de los mismos. En una realización, se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (2-5) y sales de los mismos. En una realización, se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (2-6) y sales de los mismos.

El grupo protector opcional incorporado en los compuestos de Fórmula (2-7) o Fórmula (1-10) se puede retirar en cualquier punto conveniente en la síntesis usando condiciones de desprotección estándar que son muy conocidas por el experto. Los compuestos de Fórmula (2-7) y los compuestos de Fórmula (1-10) se pueden aislar como una sal.

10 En el caso en el que X es oxígeno y p es 2 o 3 en la Fórmula (I), un compuesto de Fórmula (I) se puede preparar mediante la secuencia mostrada en el Esquema 3-1 y 3-2, como sigue:



Esquema 3-1

15 en el que p es 2 o 3, R^4 se elige de grupos alquilo C_{1-4} y los grupos Lg^1 , Lg^4 y Lg^5 se pueden elegir independientemente de grupos de salida convencionales que son muy conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, grupos hidrocarbilsulfoniloxi sustituidos y no sustituidos, tales como, por ejemplo, grupos p-toluenosulfoniloxi, grupos mesitilenosulfoniloxi, grupos 2,4,6-triisopropilbencenosulfoniloxi y grupos metanosulfoniloxi, y/o grupos de salida halo, tales como, por ejemplo, grupos de salida yodo, bromo y cloro. El grupo Pg^5 se elige de grupos protectores para un grupo hidroxilo, por ejemplo, un grupo trialkilsililo, tal como, por ejemplo, un grupo t-butildimetilsililo.

(Etapa 1 y 2)

25 Los compuestos de Fórmula (3-3) se pueden preparar mediante un método convencional conocido para el experto en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de benzaldehído de Fórmula (3-1) se puede hacer reaccionar con un compuesto de Fórmula (3-2) en presencia de base, tal como, por ejemplo, bicarbonato potásico, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF, a temperatura ambiente, seguido por la reducción del producto con un agente reductor, tal como, por ejemplo, borohidruro sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol, tal como, por ejemplo, metanol o etanol, o un éter, tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura que varía de 0°C a 40°C , para dar los compuestos de Fórmula (3-3).

(Etapa 3)

30 El grupo hidroxilo en los compuestos de Fórmula (3-3) se puede convertir en un grupo de salida convencional que es muy conocidos para el experto en la técnica, por ejemplo, un grupo de salida hidrocarbilsulfoniloxi sustituido o sin sustituir, por ejemplo, p-toluenosulfoniloxi, metanosulfoniloxi y mesitilenosulfoniloxi, o un grupo de salida halo, tal como, por ejemplo, un grupo de salida yodo, bromo y cloro, para dar los compuestos de Fórmula (3-4).

(Etapa 4)

35 Los compuestos de Fórmula (3-5) se pueden preparar mediante una reacción de alquilación estándar usando los compuestos de Fórmula (3-4) y Fórmula (1-1) según se muestra en la Etapa 1 del Esquema 1, por ejemplo,

mediante una reacción de un compuesto de Fórmula (1-1) con una base, tal como, por ejemplo, NaH, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF o DMF, a una temperatura adecuada, por ejemplo, a una temperatura que varía de 0°C a 20°C, seguido por la adición de un compuesto de Fórmula (3-4). La mezcla de reacción se puede calentar, por ejemplo, a una temperatura que varía de 50°C a 100°C, opcionalmente en presencia

5

(Etapa 5)

Los compuestos de Fórmula (3-6) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (3-5) con una guanidina o carbonato de guanidina en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metanol o etanol, a temperatura elevada, por ejemplo, a una temperatura que varía de 50°C a 150°C. Los compuestos de Fórmula (3-6) se pueden aislar como una sal.

10

En un aspecto de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (3-6) como los definidos en el Esquema 3-1 y sales de los mismos.

(Etapa 6)

El grupo protector Pg⁵ de los compuestos de Fórmula (3-6) se puede retirar con un agente de desprotección apropiado. En el caso en el que Pg⁵ es un grupo trialquilililo, los compuestos de Fórmula (3-6) se pueden hacer reaccionar con un ácido, tal como, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, en metanol a una temperatura que varía de 0°C a 40°C para dar los compuestos de Fórmula (3-7).

15

(Etapa 7)

En el caso en el que Lg¹ es un grupo de salida hidrocarbilsulfonilo, los compuestos de Fórmula (3-8) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (3-7) con un haluro de hidrocarbilsulfonilo, tal como, por ejemplo, cloruro de 2-mesitileno-sulfonilo, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, por ejemplo, diisopropil-etilamina o trietilamina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura que varía de 0°C a 50°C.

20

En un aspecto de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de los compuestos de Fórmula (3-8) que se definen en el Esquema 3-1 y sales de los mismos.

25

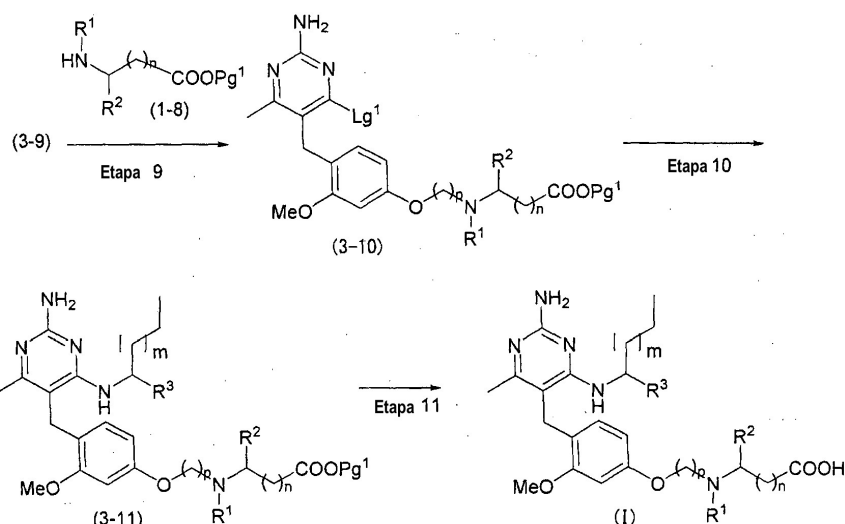
(Etapa 8)

En el caso en el que Lg⁵ es un grupo de salida hidrocarbilsulfonilo, los compuestos de Fórmula (3-9) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (3-8) con un haluro de hidrocarbilsulfonilo, tal como, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, a temperatura ambiente, por ejemplo, a una temperatura que varía de 10°C a 40°C. Los compuestos de Fórmula (3-9) también se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (3-8) con un agente halogenante, tal como, por ejemplo, bromuro de litio o cloruro de litio, en presencia de bromuro o cloruro de hidrocarbilsulfonilo, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF, a temperatura ambiente, por ejemplo a una temperatura que varía de 10°C a 40°C.

30

En un aspecto de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (3-9) como los definidos en el Esquema 3-1 y sales de los mismos.

35



en el que m, n, R¹, R² y R³ son como se definen en la Fórmula (I), p es 2 o 3 y el grupo Lg¹ se puede elegir independientemente de grupos de salida convencionales que son muy conocidos por el expertos en la técnica, por ejemplo, grupos hidrocarbilsulfoniloxi sustituidos y no sustituidos, tales como, por ejemplo, grupos p-toluenosulfoniloxi, mesitilenosulfoniloxi, 2,4,6-triisopropilbencenosulfoniloxi y metanosulfoniloxi, y grupos de salida halo, tales como, por ejemplo, grupos de salida yodo, bromo y cloro. El grupo Pg¹ se elige de grupos protectores para un grupo ácido carboxílico, por ejemplo, un éster tal como, por ejemplo, un éster metílico, un éster etílico o un éster terc-butílico.

(Etapa 9)

Los compuestos de Fórmula (3-10) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (3-9) con un compuesto de Fórmula (1-8) en presencia de una base tal como, por ejemplo, bicarbonato potásico o bicarbonato sódico, opcionalmente con yoduro potásico o yoduro sódico, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, a una temperatura que varía de 0°C a 100°C.

En un aspecto de la presente divulgación se proporciona al menos una entidad elegida de los compuestos de Fórmula (3-10) que se definen en el Esquema 1 y sales de los mismos.

(Etapa 10)

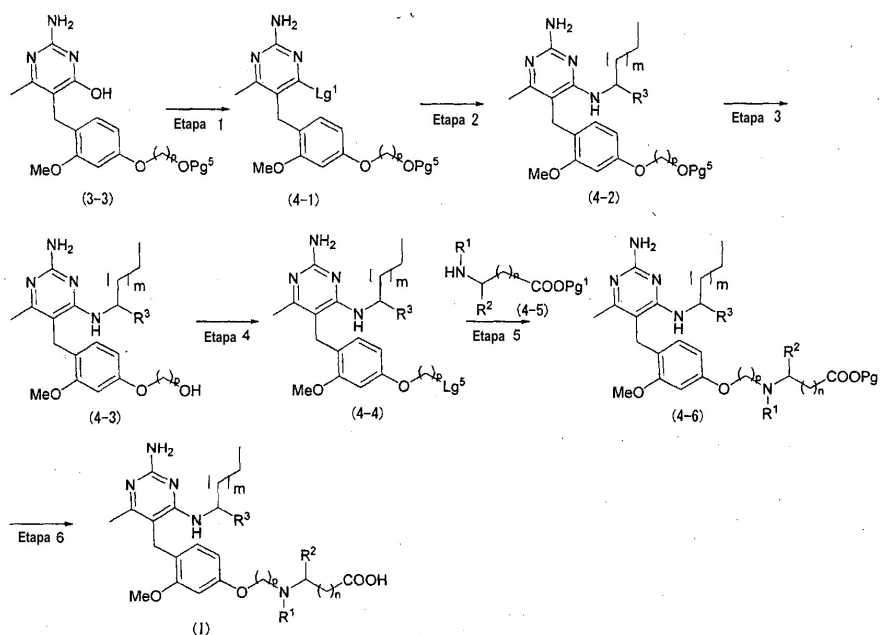
Los compuestos de Fórmula (3-11) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (3-10) con un exceso de la amina o el aminoalcohol apropiados, en donde el aminoalcohol puede tener opcionalmente su grupo alcohol protegido, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, propionitrilo, butanol o 1,4-dioxano, en presencia de ácido trifluoroacético a temperatura elevada, por ejemplo, a una temperatura que varía de 50°C a 200°C, usando calentamiento convencional o de microondas.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (3-11), según se define en la presente, y sales del mismo.

(Etapa 11)

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar al retirar un grupo protector del resto ácido carboxílico, en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidróxido sódico acuoso, a una temperatura que varía de 0°C a 40°C. En el caso en el que R³ es hidroximetilo o hidroxietilo y el grupo hidroxilo está protegido mediante un grupo protector, también se puede retirar según un método que es muy conocidos por el experto en la técnica.

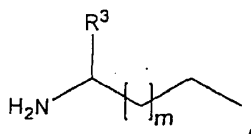
Alternativamente, un compuesto de Fórmula (I) se puede preparar mediante la secuencia mostrada en el Esquema 4:



30

Esquema 4

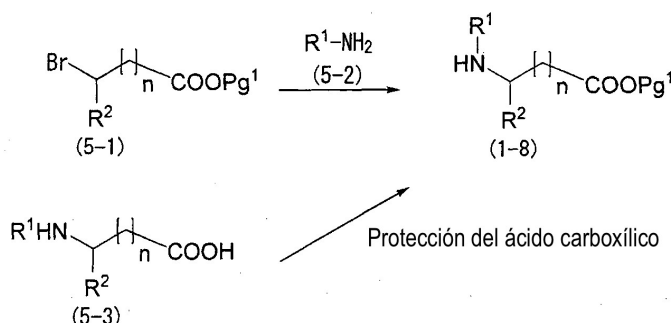
- en el que m , n , R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la Fórmula (I), p es 2 o 3 y los grupos Lg^1 y Lg^5 se pueden elegir independientemente de grupos de salida convencionales que son muy conocidos para el experto en la técnica, por ejemplo, grupos hidrocarbilsulfoniloxi sustituidos y no sustituidos, tales como, por ejemplo, grupos p-toluenosulfoniloxi, mesitilenosulfoniloxi, 2,4,6-triisopropilbencenosulfoniloxi y metanosulfoniloxi, y grupos de salida halo tales como, por ejemplo, grupos de salida yodo, bromo y cloro. El Pg^1 se elige de grupos protectores para un grupo ácido carboxílico, por ejemplo, un éster tal como un éster metílico, un éter etílico o un éster terc-butílico. El grupo Pg^5 se elige de grupos protectores para un grupo hidroxilo, por ejemplo, un grupo trialkilsililo, tal como, por ejemplo, t-butildimetilsililo.
- (Etapa 1)
- 10 Los compuestos de Fórmula (4-1) se pueden preparar mediante el método similar a la Etapa 7 del Esquema 3-1.
- En un aspecto de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (4-1) como los definidos en el Esquema 1 y sales de los mismos.
- (Etapa 2)
- Los compuestos de Fórmula (4-2) se pueden preparar mediante el método similar a la Etapa 10 del Esquema 3-2.
- 15 En un aspecto de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (4-2) como los definidos en el Esquema 1 y sales de los mismos.
- (Etapa 3)
- En el caso en el que R^3 es hidroximetilo o hidroxietilo y el grupo hidroxilo no está protegido, el grupo hidroxilo se puede proteger al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (4-2) con un anhídrido acético o cloruro de acetilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trialkilamina, por ejemplo, diisopropiletilamina o trietilamina, y una cantidad catalítica de N,N-dimetil-4-aminopiridina en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura adecuada, por ejemplo, a una temperatura que varía de 10°C a 40°C, seguido por desprotección del grupo protector Pg^5 con un agente de desprotección apropiado. En el caso en el que Pg^5 es un grupo trialkilsililo, el producto intermedio se puede hacer reaccionar con fluoruro de tetrabutilamino en THF a una temperatura que varía de 0°C a 40°C para dar los compuestos de Fórmula (4-3).
- 20
- 25 Alternativamente, en el caso de que R^3 no contenga el grupo hidroxilo libre, los compuestos de Fórmula (4-3) se pueden preparar mediante un método similar a la Etapa 6 del Esquema 3-1.
- En un aspecto de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de los compuestos de Fórmula (4-3) que se definen en el Esquema 1 y sales de los mismos.
- 30 (Etapa 4)
- Los compuestos de Fórmula (4-4) se pueden preparar mediante un método similar a la Etapa 8 del Esquema 3-1.
- En un aspecto de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de los compuestos de Fórmula (4-4) que se definen en el Esquema 1 y sales de los mismos.
- (Etapa 5)
- 35 Los compuestos de Fórmula (4-6) se pueden preparar mediante un método similar a la Etapa 9 del Esquema 3-2.
- En un aspecto de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de los compuestos de Fórmula (4-6) como los definidos en el Esquema 1 y sales de los mismos.
- (Etapa 6)
- Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar al retirar un grupo protector del resto ácido carboxílico, en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidróxido sódico acuoso, a una temperatura que varía de 0°C a 40°C. En el caso en el que R^3 es hidroximetilo o hidroxietilo y el grupo hidroxilo está protegido mediante un grupo protector, se puede retirar según un método que es muy conocido por un experto en la técnica.
- 40
- En el caso en el que el grupo hidroxilo en R^3 está protegido, este grupo protector puede ser, por ejemplo, un grupo éster alquílico, un grupo protector basado en silicio o un grupo protector basado en bencilo.
- 45 En una realización, este grupo hidroxilo en R^3 en la Fórmula (1-10), la Fórmula (2-5), la Fórmula (2-6), la Fórmula (2-7), la Fórmula (3-11) o un compuesto de la fórmula:



que es una materia prima para estos compuestos se puede proteger mediante un grupo protector basado en silicio o un grupo protector basado en bencilo. El grupo protector basado en silicio puede ser un grupo tri(alquil C₁₋₄)-sililo, por ejemplo, un grupo trimetilsililo o un grupo terc-butildimetilsililo. En una realización, R³ es terc-butildimetilsililo.

- 5 En una realización, este grupo hidroxilo en R³ puede estar protegido mediante un grupo acetilo que se puede retirar bajo la condición básica en la última etapa de cada Esquema.

Los compuestos de Fórmula (1-8) pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos convencionales conocidos para un experto en la técnica. Por ejemplo, cuando R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, los compuestos de Fórmula (1-8) se pueden preparar según el Esquema 5-1:

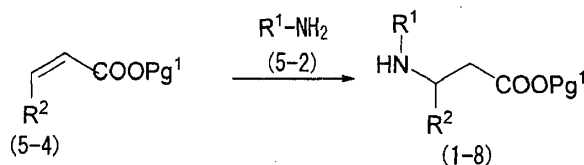


10

en el que n, R¹ y R² son como se definen en la Fórmula (I), y el grupo Pg¹ se elige de grupos protectores para un grupo ácido carboxílico, por ejemplo, un éster, tal como un éster metílico, un éster etílico o un éster terc-butílico.

- 15 Los compuestos de Fórmula (1-8) se pueden preparar mediante una reacción de un compuesto de Fórmula (5-1) con un compuesto de Fórmula (5-2) en presencia de una base, tal como, por ejemplo, una trialquilamina, por ejemplo, trietilamina o diisopropilamina, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, acetonitrilo o diclorometano, y a una temperatura adecuada, por ejemplo, a una temperatura que varía de 10°C a 40°C.

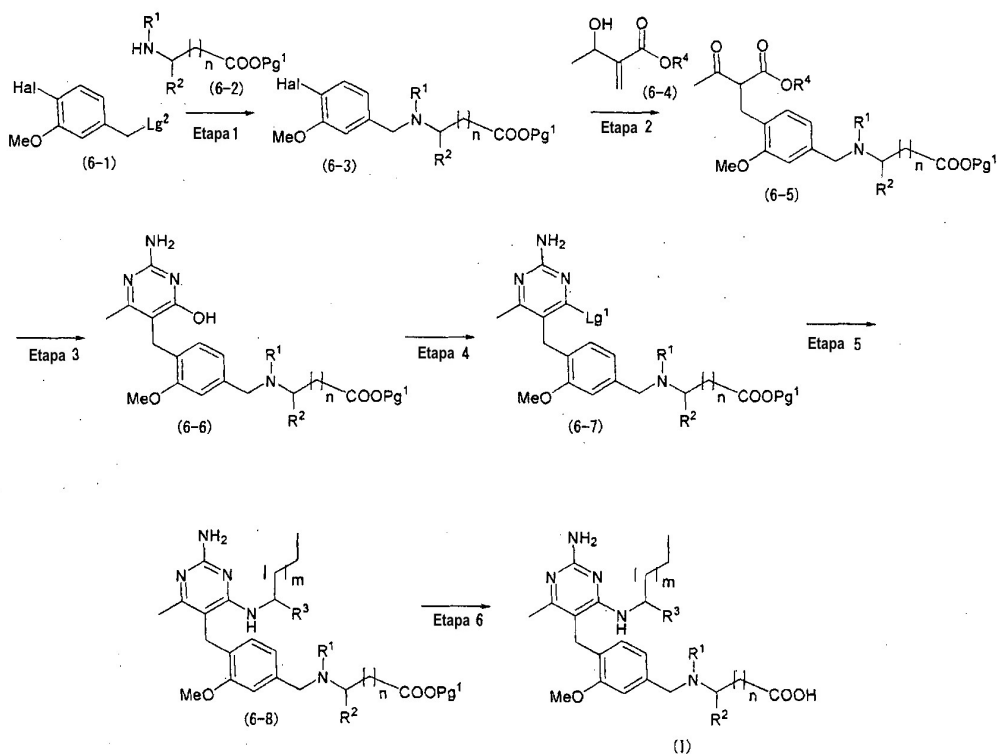
- 20 Alternativamente, los compuestos de Fórmula (1-8) se pueden preparar al proteger un ácido carboxílico de Fórmula (5-3), que está disponible comercialmente o se puede preparar mediante un método convencional conocido por el experto en la técnica. Cuando n es 1, los compuestos de Fórmula (1-8) se puede preparar mediante una reacción de alquilación como en el Esquema 5-2 posterior.



- 25 en el que R¹ y R² son como se definen en la Fórmula (I), y el grupo Pg¹ se elige de grupos protectores para un grupo ácido carboxílico, por ejemplo, ésteres tales como éster metílico, éster etílico o éster terc-butílico.

Un compuesto de Fórmula (5-4) se puede hacer reaccionar con un compuesto de Fórmula (5-2) en un disolvente adecuado tal como un alcohol, por ejemplo, etanol, para dar un compuesto de Fórmula (1-8).

Alternativamente, un compuesto de Fórmula (I) se puede preparar mediante la secuencia mostrada en el Esquema 6:



Esquema 6

en el que m , n , R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la Fórmula (I), R^4 se elige de grupos alquilo C_{1-4} , los grupos Lg^1 y Lg^2 se pueden elegir independientemente de grupos de salida convencionales que son muy conocidos para el experto en la técnica, por ejemplo, grupos hidrocarbilsulfoniloxi sustituidos y no sustituidos tales como grupos p-toluenosulfoniloxi, mesitilenosulfoniloxi, 2,4,6-triisopropilbencenosulfoniloxi y metanosulfoniloxi, y átomos de halógeno tales como yodo, bromo o cloro. El grupo Pg^1 se elige de grupos protectores para un grupo ácido carboxílico, por ejemplo, un éster tal como un éster metílico, un éster etílico o un éster terc-butílico. El Hal es bromo o yodo.

10 (Etapa 1)

El compuesto de Fórmula (6-3) se puede preparar mediante una reacción de N-alquilación estándar usando un compuesto de Fórmula (6-1) con un compuesto de Fórmula (6-2) en presencia de una base tal como bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina opcionalmente con yoduro potásico o yoduro sódico, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, dimetilformamida y dimetilacetamida a una temperatura, por ejemplo, que varía de 0°C a 100°C .

15 En una realización de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida del compuesto de Fórmula (6-3) que se define en el Esquema 6 y sales del mismo.

(Etapa 2)

20 El compuesto de Fórmula (6-5) se puede preparar mediante una reacción de Heck entre un compuesto de Fórmula (6-3) y un compuesto de Fórmula (6-4). La reacción se puede llevar a cabo usando un catalizador de paladio, tal como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno-paladio, una base tal como bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico o diciclohexilmetilamina, y una sal amónica tal como cloruro de tetrabutilamonio o bromuro de tetrabutilamonio. La reacción se puede realizar en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o dimetilacetamida a una temperatura, por ejemplo, que varía de 50°C a 150°C .

25 En un aspecto de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (6-3) como los definidos en el Esquema 6 y sales de los mismos.

(Etapa 3)

El Compuesto de Fórmula (6-6) se puede preparar mediante un método similar a la Etapa 2 del Esquema 1.

(Etapa 4)

El Compuesto de Fórmula (6-7) se puede preparar mediante un método similar a la Etapa 4 del Esquema 1.

(Etapa 5)

El Compuesto de Fórmula (6-8) se puede preparar mediante un método similar a la Etapa 7 del Esquema 1.

5 (Etapa 6)

El Compuesto de Fórmula (I) se puede preparar mediante un método similar a la Etapa 8 del Esquema 1. En el caso de que R^3 sea hidroximetilo o hidroxietilo y el grupo hidroxilo esté protegido por un grupo protector, también se puede retirar según un método que es muy conocido por un experto en la técnica.

10 Se apreciará que, en algunas de las reacciones mencionadas en la presente, puede ser necesario o deseable proteger cualesquiera grupos sensibles de los compuestos. Los casos en los que la protección es necesaria o deseable y métodos adecuados para la protección son conocidos por los expertos en la técnica. Se pueden usar grupos protectores convencionales según la práctica estándar (para ilustración, véase T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley and Sons, 1999). Así, si los reaccionantes incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en la presente.

15 Los compuestos descritos en la presente pueden ser productos intermedios útiles para la preparación de compuestos de Fórmula (I) y se pueden aislar como una base/un ácido libre o como una sal. Por lo tanto, en ciertos aspectos y realizaciones de la presente divulgación, se proporciona un producto intermedio descrito en la presente, o una sal del mismo, en donde cualquiera de los grupos variables descritos para dicho producto intermedio puede tomar cualquiera de los valores descritos en la presente en relación con ese grupo.

20 Ejemplos no limitativos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de un compuesto de la Fórmula (I) incluyen sales por adición de ácido de un compuesto de la Fórmula (I), por ejemplo, sales por adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, asparagina o glutamina. Ejemplos no limitativos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de un compuesto de la Fórmula (I) también incluyen sales por adición de base de un compuesto de la Fórmula (I), por ejemplo, sales por adición de base con una base inorgánica u orgánica tal como, por ejemplo, una sal sódica, una sal potásica, metilamina o 2-aminoetanol.

25 La al menos una entidad elegida de compuestos de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de la presente divulgación se puede administrar en la forma de un profármaco, es decir, un compuesto que se descompone en el cuerpo de un ser humano o un animal para liberar un compuesto o una sal de la presente divulgación. Un profármaco se puede usar para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de al menos una entidad de la presente divulgación. Un profármaco se puede formar cuando la al menos una entidad de la presente divulgación contiene al menos un grupo y/o sustituyente adecuado al que se puede ligar al menos un grupo modificador de propiedades. Ejemplos no limitativos de profármacos incluyen derivados de amida escindibles in vivo que se pueden formar, por ejemplo, en al menos un grupo amino en la al menos una entidad elegida de compuestos de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Según esto, la presente divulgación incluye los compuestos de la Fórmula (I) que se definen anteriormente en la presente y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos cuando se hacen disponibles mediante síntesis orgánica o cuando se hacen disponibles dentro del cuerpo de un ser humano o un animal por medio de la escisión de un profármaco de los mismos. Según esto, la presente invención incluye los compuestos de la Fórmula (I) que se producen por medios de síntesis orgánica y también estos compuestos que se producen en el cuerpo de un ser humano o un animal por medio del metabolismo de un compuesto precursor, esto es un compuesto de la Fórmula (I) puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.

35 Un ejemplo no limitativo de un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la Fórmula (I) es uno que se basa en el juicio médico razonable como adecuado para la administración al cuerpo de un ser humano o un animal sin actividades farmacológicas indeseables y sin toxicidad excesiva.

Diversas formas de profármaco se han descrito, por ejemplo, en los siguientes documentos:

- 40 a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, y cols. (Academic Press, 1985);
- b) Design of Pro-drugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- 45 c) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Pro-drugs", de H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

e) H. Bundgaard y cols., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988);

f) N. Kakeya y cols., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984);

g) T. Higuchi y V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volumen 14; y

h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

5 Un ejemplo no limitativo de un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la Fórmula (I) que posee un grupo amino es un derivado de amida escindible in vivo del mismo. Ejemplos no limitativos de amidas farmacéuticamente aceptables adecuadas procedentes de un grupo amino incluyen una amida formada con un grupo alcanoílo C₁₋₁₀, tal como, por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo benzoílo, un grupo fenilacetilo, un grupo benzoílo sustituido y un grupo fenilacetilo sustituido. Ejemplos no limitativos de sustituyentes de anillo en los grupos
10 fenilacetilo y benzoílo incluyen aminometilo, N-alquilaminometilo, N,N-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperacin-1-ilmetilo y 4-(alquil C₁₋₄)piperacin-1-ilmetilo.

15 Los efectos in vivo de un compuesto de la Fórmula (I) pueden ser ejercidos en parte por uno o más metabolitos que se forman dentro del cuerpo de un ser humano o un animal después de la administración de un compuesto de la Fórmula (I). Según se indica anteriormente en la presente, los efectos in vivo de un compuesto de la Fórmula (I) también pueden ser ejercidos por medio del metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

20 Según una realización de la presente divulgación, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad elegida de compuestos de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, según se definen anteriormente en la presente, en asociación con al menos un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede usar en el tratamiento del cáncer. La composición puede estar en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo, como un comprimido o una cápsula; para inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) como una solución, suspensión o emulsión estéril; para la administración tópica, por ejemplo, como una pomada o una crema, para la administración rectal, por ejemplo, como un supositorio.

25 La al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se podría administrar como una pulverización de aire para inhalación. La pulverización de aire (p. ej., pulverización, aerosol, preparación de polvo seco, etc.) se podría formular opcionalmente como una solución o suspensión acuosa, o como un aerosol aportado desde un envase presurizado tal como in inhalador de dosis medidas presurizado al usar, por ejemplo, un propelente licuado. También se puede usar una preparación de polvo seco. Un aerosol apropiado para la inhalación puede ser bien una suspensión o bien una solución, y típicamente contendrá la al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y cualquier propelente o propelentes adecuados tales como, por ejemplo, un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o una mezcla de los mismos. A modo de ejemplo, puede contener un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano, un heptafluoroalcano (HFA) tal como 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, o una mezcla de los mismos. Un aerosol puede contener opcionalmente un excipiente de preparación
30 adicional muy conocido por los expertos en la técnica tal como un tensioactivo (p. ej., ácido oleico o lecitina) y un codisolvente (p. ej., etanol), etc. Por ejemplo, una preparación en aerosol se podría aportar usando el inhalador conocido como "TURBUHALER™".

35 Para la administración oral, la al menos una entidad elegida de compuestos de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de la presente divulgación se puede mezclar con al menos un adyuvante y/o portador, por ejemplo, elegido de lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; almidones, por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; derivados de celulosa; aglutinantes, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o lubricantes, por ejemplo, estearato magnésico, estearato cálcico, polietilenglicoles, ceras, parafinas y similares, y a continuación comprimirse en forma de comprimidos. Si se desean comprimidos revestidos, los núcleos, preparados como se describe anteriormente, se pueden revestir con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y dióxido de titanio. Alternativamente, el comprimido se puede revestir con un polímero adecuado disuelto en un disolvente orgánico fácilmente volátil.

40 Para la preparación de cápsulas de gelatina blandas, la al menos una entidad elegida de compuestos de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de la presente divulgación se puede mezclar con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener gránulos de la al menos una entidad usando cualquiera de los susodichos excipientes para comprimidos. Además, formulaciones líquidas o semisólidas de la al menos una entidad de la presente divulgación se pueden cargar en cápsulas de gelatina duras. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden estar en la forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen la al menos una entidad de la presente divulgación, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente, estas preparaciones líquidas
45 pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina, carboximetilcelulosa como un agente espesante y/u otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

50 La al menos una entidad elegida de compuestos de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar a un sujeto tal como un animal de sangre caliente en una dosis unitaria que varía de

- 5 mg/m² a 5000 mg/m² de superficie corporal del animal, es decir, que varía aproximadamente de 0,1 mg/m² a 100 mg/kg, y esto puede proporcionar una dosis terapéuticamente eficaz. Las dosis se presentan sobre la base del peso del compuesto de Fórmula (I). Una forma de dosis unitaria tal como un comprimido o una cápsula contendrá habitualmente, por ejemplo, de 1 mg a 250 mg de ingrediente activo, p. ej., el compuesto de Fórmula (I). Por ejemplo, se puede emplear una dosis diaria en el intervalo de 1 mg/kg a 50 mg/kg. Sin embargo, la dosis diaria se variará necesariamente dependiendo del hospedador tratado, la vía particular de administración y la gravedad de la dolencia que se trate. Según esto, la dosificación óptima puede ser determinada por el médico que esté tratando a cualquier paciente particular.
- Para una información adicional sobre las vías de administración y los regímenes de dosificación, el lector se remite al Capítulo 25.3 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.
- En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas al contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben considerar según esto.
- Según se usa en la presente, el término "tratamiento" está destinado a tener su significado común de manejar una enfermedad a fin de aliviar totalmente o parcialmente uno, alguno o todos sus síntomas, o para corregir o compensar la patología subyacente.
- Según se usa en la presente, el término "profilaxis" está destinado a tener su significado común e incluye la profilaxis primaria para prevenir el desarrollo de la enfermedad y la profilaxis secundaria en la que la enfermedad ya se ha desarrollado y el paciente se protege temporalmente o permanentemente contra la exacerbación o el empeoramiento de la enfermedad o el desarrollo de nuevos síntomas asociados con la enfermedad.
- La al menos una entidad elegida de compuestos de la Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de la presente divulgación puede ser activadores eficaces de TLR7 in vitro. Según esto, se puede esperar que la al menos una entidad de la presente divulgación sea agentes potencialmente útiles en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o afecciones médicas mediadas solo o en parte por TLR7. Por ejemplo, las siguientes enfermedades y afecciones no limitativas listadas en los párrafos 1 a 8 posteriores pueden ser tratables con los compuestos de la presente divulgación.
1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias incluyendo: asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo inducida por aspirina y NSAID) e inducida por polvo, tanto intermitentes como persistentes y de todas las gravedades, y otras causas de hipersensibilidades de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis por complicación de terapia antineoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante pulmonar; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva incluyendo el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa y rinitis vasomotriz; rinitis alérgica perenne y estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfriado común, e infección debida a virus sincitial respiratorio, gripe, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus;
 2. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenosa, sarcoide cutáneo, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, alopecia androgénica, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel sin melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluyendo erupciones fijas por fármacos;
 3. ojos: blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis perenne y primaveral; iritis; uveitis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones incluyendo virales, fúngicas y bacterianas;
 4. genitourinario: 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; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);
 5. rechazo de aloinjertos: agudo y crónico después de, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de transfusión de sangre; o enfermedad del injerto contra el hospedador;

6. otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos incluyendo artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolipídico y síndrome de Sazary;

5 7. oncología: tratamiento de cánceres incluyendo tumores de vejiga urinaria, cabeza y cuello, próstata, mama, pulmón, ovárico, pancreático, de intestino y colon, colorrectal, de estómago, piel, riñón, renal, esofágico, de hígado, útero, hueso, tiroides, cerebral, de conductos biliares y cerebro y enfermedades malignas que afectan a la médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma hodgkiniano y no hodgkiniano; incluyendo la prevención y el tratamiento de una enfermedad metastásica y recidivas de tumores, y síndromes paraneoplásticos; y

10 8. enfermedades infecciosas: enfermedades virales tales como verrugas genitales, verrugas comunes, verrugas plantares, hepatitis B, hepatitis C, virus del herpes simple, molusco contagioso, viruela, virus de inmunodeficiencia humana (HIV), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV), virus varicela zóster (VZV), rinovirus, adenovirus, coronavirus, gripe, paragripe; enfermedades bacterianas tales como tuberculosis y mycobacterium avium, lepra; otras enfermedades infecciosas, tales como enfermedades fúngicas, clamidia, cándida, aspergillus, meningitis criptocócica, pneumocystis carinii, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por tripanosomas y leishmaniosis.

15 Se prevé que para los métodos de tratamiento o profilaxis mencionados en la presente, la al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administrará a un mamífero, tal como un ser humano. De forma similar, para los usos de al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o afecciones médicas mencionadas en la presente, se prevé que la al menos una entidad se administre a un mamífero, tal como un ser humano.

20 Según otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona por lo tanto al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso como un medicamento.

25 Según un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad mediada a través de TLR7. En una realización de la presente divulgación, dicha enfermedad mediada a través de TLR7 es cáncer. También se espera que el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sea útil en el tratamiento o la profilaxis de metástasis, recidivas de tumores y síndrome paraneoplástico.

30 En una realización adicional de la presente divulgación, dicho cáncer se elige de cáncer de vejiga urinaria, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de útero, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer renal, cáncer ovárico, cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer de huesos, cáncer de tiroides, cáncer de los conductos biliares, tumor cerebral, mieloma maligno y tumores linfoproliferativos. En una realización de la presente divulgación, dicha enfermedad mediada a través de TLR7 es asma, COPD, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, hepatitis B, hepatitis C, HIV, HPV, infecciones bacterianas o dermatosis.

35 Según un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona el uso de al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad mediada a través de TLR7. En una realización de la presente divulgación, dicha enfermedad mediada a través de TLR7 es cáncer. En una realización adicional de la presente divulgación, dicho cáncer se elige de cáncer de vejiga urinaria, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de útero, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer renal, cáncer ovárico, cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer de huesos, cáncer de tiroides, cáncer de los conductos biliares, tumor cerebral, mieloma maligno y tumores linfoproliferativos. En una realización de la presente divulgación, dicha enfermedad mediada a través de TLR7 es asma, COPD, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, hepatitis B, hepatitis C, HIV, HPV, infecciones bacterianas o dermatosis.

40 Según un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona el uso de al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis del cáncer. En una realización de la presente divulgación, dicho cáncer se elige de cáncer de vejiga urinaria, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de útero, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer renal, cáncer ovárico, cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de piel, tumor cerebral, mieloma maligno y tumores linfoproliferativos.

45 Según un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona el uso de al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de asma, COPD, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, hepatitis B, hepatitis C, HIV, HPV, infecciones bacterianas o dermatosis.

En un aspecto de la presente divulgación se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso en el tratamiento del cáncer.

5 Según un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un método de uso de al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el tratamiento o la profilaxis del cáncer. Según esto, por lo tanto, se proporciona un método de tratamiento o profilaxis del cáncer en un sujeto tal como un animal de sangre caliente, además tal como un ser humano, que necesite este tratamiento o profilaxis, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según se definen en la presente. En una realización de la presente divulgación, dicho cáncer se elige de cáncer de vejiga urinaria, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de útero, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer renal, cáncer ovárico, cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer de huesos, cáncer de tiroides, cáncer de conductos biliares, tumor cerebral, mieloma maligno y tumores linfoproliferativos.

15 Según un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un método de uso de al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el tratamiento o la profilaxis de asma, COPD, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, hepatitis B, hepatitis C, HIV, HPV, infecciones bacterianas o dermatosis.

20 Según un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un método de tratamiento o profilaxis de un ser humano que sufre una enfermedad en la que es beneficiosa la activación de TLR7, que comprende las etapas de administrar a una persona que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización de la presente divulgación, la enfermedad en la que es beneficiosa la activación de TLR7 es cáncer. En una realización adicional de la presente divulgación, dicho cáncer se elige de cáncer de vejiga urinaria, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de útero, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer renal, cáncer ovárico, cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer de huesos, cáncer de tiroides, cáncer de conductos biliares, tumor cerebral, mieloma maligno y tumores linfoproliferativos. En una realización de la presente divulgación, la enfermedad en la que es beneficiosa la activación de TLR7 es asma, COPD, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, hepatitis B, hepatitis C, HIV, HPV, infecciones bacterianas o dermatosis.

30 En cualquier aspecto o realización descritos en la presente, el cáncer puede ser cáncer de vejiga urinaria.

En cualquier aspecto o realización descritos en la presente, el cáncer puede ser cáncer de cabeza y cuello.

En cualquier aspecto o realización descritos en la presente, el cáncer puede ser cáncer de próstata.

En cualquier aspecto o realización descritos en la presente, el cáncer puede ser cáncer de mama.

En cualquier aspecto o realización descritos en la presente, el cáncer puede ser cáncer de pulmón.

35 En cualquier aspecto o realización descritos en la presente, el cáncer puede ser cáncer de útero.

En cualquier aspecto o realización descritos en la presente, el cáncer puede ser cáncer pancreático.

En cualquier aspecto o realización descritos en la presente, el cáncer puede ser cáncer de hígado.

En cualquier aspecto o realización descritos en la presente, el cáncer puede ser cáncer renal.

En cualquier aspecto o realización descritos en la presente, el cáncer puede ser cáncer ovárico.

40 En cualquier aspecto o realización descritos en la presente, el cáncer puede ser cáncer de colon.

En cualquier aspecto o realización descritos en la presente, el cáncer puede ser cáncer de estómago.

En cualquier aspecto o realización descritos en la presente, el cáncer puede ser cáncer de piel.

En cualquier aspecto o realización descritos en la presente, el cáncer puede ser cáncer de huesos.

En cualquier aspecto o realización descritos en la presente, el cáncer puede ser cáncer de tiroides.

45 En cualquier aspecto o realización descritos en la presente, el cáncer puede ser cáncer de los conductos biliares.

En cualquier aspecto o realización descritos en la presente, el cáncer puede ser cáncer cerebral.

En cualquier aspecto o realización descritos en la presente, el cáncer puede ser cáncer de mieloma maligno.

En cualquier aspecto o realización descritos en la presente, el cáncer puede ser tumores linfoproliferativos.

El tratamiento o la profilaxis contra el cáncer definidos en la presente se pueden aplicar como una sola terapia o pueden implicar, además de los compuestos de la presente divulgación, cirugía o radioterapia o quimioterapia convencionales.

Esta cirugía convencional se podría aplicar antes o después del tratamiento con el compuesto de la invención.

5 Esta radioterapia se podría administrar concurrentemente, simultáneamente, secuencialmente o separadamente al tratamiento con el compuesto de la invención y puede incluir una o más de la radioterapia con haces externos, radioterapia interna o radioterapia sistémica que usan una sustancia radiactiva tal como un anticuerpo monoclonal radiomarcado.

10 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y radioterapia, para el uso en el tratamiento del cáncer.

15 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente, tal como un hombre, que necesite este tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad eficaz de radioterapia.

Esta quimioterapia se podría administrar concurrentemente, simultáneamente, secuencialmente o separadamente al tratamiento con el compuesto de la invención y puede incluir una o más de las siguientes categorías no limitativas de agentes antitumorales:

20 (i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásticos y combinaciones de los mismos, que se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, miriplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalano, clorambucilo, busulfano, bendamustina, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiaurea y análogos de purina tales como fludarabina);
25 antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, amrubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de las vincas como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de polioquina); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecano y camptotecina);

30 (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), los agonistas de receptor de andrógeno MDV3100 o ARN-509 que previenen la translocación nuclear del receptor de andrógeno y su unión bien a ADN o bien a proteínas coactivadoras, inhibidores de CYP17A1 tales como abiraterona (ZYTIGA™), e inhibidores mixtos de la función del receptor de andrógeno y CYP17A1 tales como TOK-001 (galeterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina),
35 progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano), e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;

(iii) agentes antiinvasivos [por ejemplo inhibidores de la familia de c-Src cinasas como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperacina-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341), N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[6-[4-(2-hidroxi-etil)piperacina-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino]tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) y bosutinib (SKI-606) e inhibidores de metaloproteína como marimastat, inhibidores de la función del receptor del activados del plasminógeno tipo urocinasa, o anticuerpos para heparanasa;

45 (iv) inhibidores de la función de factores de crecimiento: por ejemplo estos inhibidores incluyen anticuerpos para factores de crecimiento y anticuerpos para receptores de factores de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix, C225] y cualesquiera anticuerpos para factores de crecimiento o receptores de factores de crecimiento divulgados por Stern y cols. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); estos inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina cinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidérmicos (por ejemplo inhibidores de tirosina cinasa de la familia del EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI 774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de erbB2 tirosina cinasa tales como lapatinib); inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia de factores de crecimiento insulínicos; inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas tales como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de serina/treonina
50 cinasas (por ejemplo inhibidores de la señalización de Ras/Raf tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777), inhibidor de BRAF (Vemurafenib) y lonafarnib (SCH66336)), inhibidores de la señalización celular a través de MEK (p. ej. Selumetinib) y/o AKT cinasas, inhibidores de c-kit, inhibidores de abl cinasa, inhibidores de PI3 cinasa, inhibidores de PI3 cinasa, inhibidores de CSF-1R cinasa,

inhibidores de cinasa receptora de IGF (factor de crecimiento insulinoide); inhibidores de aurora cinasa (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459), e inhibidores de cinasa dependiente de ciclina tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4;

5 (v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular [por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vascular bevacizumab (AVASTIN™) y, por ejemplo, un inhibidor de tirosina cinasa receptora de VEGF tal como vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 dentro del documento WO 00/47212), compuestos tales como los divulgados en las Solicitudes de Patente Internacional WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 10 98/13354 y compuestos que trabajan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de integrina $\alpha\beta3$ y angiostatina)];

(vi) agentes para el daño vascular tales como combretastatina A4 y compuestos divulgados en las Solicitudes de Patente Internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434, y WO 02/08213;

(vii) un antagonista del receptor de endotelina, por ejemplo zibotentano (ZD4054) o atrasentano;

15 (viii) terapias antisentido, por ejemplo las que se dirigen a las dianas listadas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

20 (ix) enfoques de terapia génica, incluyendo, por ejemplo, enfoques para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, enfoques de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigida a genes) tales como los que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y enfoques para incrementar la tolerancia de los pacientes a quimioterapia o radioterapia tales como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

25 (x) enfoques inmunoterapéuticos, incluyendo, por ejemplo, enfoques para inhibir puntos de control inmunitarios tales como el anticuerpo anti-CTLA4 ipilimumab (Yervoy™), el anticuerpo anti-CTLA4 (MEDI-1123), el anticuerpo anti-PD1 (BMS-936558 o MK3475) o el anticuerpo anti-PDL1 (BMS-936559), enfoques para estimular la respuesta inmunitaria tales como el anticuerpo anti-CD40 (HCD-122), el anticuerpo anti-OX-40 o el anticuerpo anti-4-1BB (BMS-663513 o PF-05082566), enfoques para inducir la apoptosis tales como el anticuerpo anti-TRAIL (AMG-951), el anticuerpo anti-TRAIL-R1 (HGS-ETR1) o el anticuerpo anti-TRAIL-R2 (AMG-655), enfoques ex vivo e in vivo para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de células T, enfoques que usan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, enfoques que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocinas y enfoques que usan anticuerpos antiidiotípicos, enfoques para disminuir la función de células supresoras inmunitarias tales como células T reguladoras, células supresoras derivadas de la línea mieloide o IDO (células dendríticas que expresan indolamina 2,3-desoxigenasa), y enfoques que usan vacunas para el cáncer derivadas de proteínas o péptidos derivados de antígenos asociados a tumores tales como NY-ESO-1, MAGE-3, WT1 o Her2/neu.

Según otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona un producto farmacéutico que comprende al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según se definen en la presente y al menos una sustancia antitumoral adicional según se define en la presente para el tratamiento conjunto del cáncer.

40 Según este aspecto de la presente divulgación, se proporciona un producto farmacéutico que comprende al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según se definen en la presente y al menos una sustancia antitumoral adicional según se define en la presente para el tratamiento conjunto del cáncer.

45 Según este aspecto de la presente divulgación, se proporciona un producto farmacéutico que comprende al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según se definen en la presente y al menos una sustancia antitumoral adicional para el tratamiento conjunto del cáncer

50 Según este aspecto de la presente divulgación, se proporciona una combinación adecuada para el uso en el tratamiento del cáncer que comprende al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y al menos un agente antitumoral elegido de los agentes antitumorales listados bajo (i)-(ix) anteriormente.

Según este aspecto de la invención, se proporciona una combinación adecuada para el uso en el tratamiento del cáncer que comprende un compuesto de Fórmula (I) según se define anteriormente en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno cualquiera de los agentes antitumorales listados bajo (i)-(x) anteriormente.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con al menos un agente antitumoral elegido de los listados bajo (i)-(ix) anteriormente en la presente.

5 Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno listado bajo (i)-(x) anteriormente en la presente.

10 En una realización, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y gemcitabina, para el uso en el tratamiento del cáncer. En una realización, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un anticuerpo anti-CTLA4 (tal como Yervoy™ o MEDI-1123), para el uso en el tratamiento del cáncer.

En una realización, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un anticuerpo anti-PDL1 (tal como BMS-936559), para el uso en el tratamiento del cáncer.

15 En la presente, cuando se usa el término "combinación", se ha de entender que esto se refiere a la administración simultánea, separada o secuencial. En una realización, "combinación" se refiere a la administración simultánea. En otra realización, "combinación" se refiere a la administración separada.

20 En una realización adicional, "combinación" se refiere a la administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el retraso en la administración del segundo componente no debe ser tal como para perder el efecto beneficioso de la combinación.

Según un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con un agente antitumoral elegido de los listados bajo (i)-(ix) anteriormente en la presente, en asociación con al menos un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

25 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno listado bajo (i)-(x) anteriormente en la presente, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

30 Según un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con al menos un agente antitumoral elegido de los listados bajo (i)-(ix) anteriormente en la presente, en asociación con al menos un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento del cáncer.

35 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno listado bajo (i)-(x) anteriormente en la presente, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento del cáncer.

40 Según otra característica de la presente divulgación, se proporciona el uso de al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con al menos un agente antitumoral elegido de los listados bajo (i)-(ix) anteriormente en la presente, en la fabricación de un medicamento para el uso en el cáncer en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

45 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno listado bajo (i)-(x) anteriormente en la presente, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para el uso en el tratamiento del cáncer.

Según otra característica de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con al menos un agente antitumoral elegido de los listados bajo (i)-(ix) anteriormente en la presente para el uso en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

50 Según otra característica de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno listado bajo (i)-(x) anteriormente en la presente para el uso en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente, tal como un hombre.

- 5 Por lo tanto, en una característica adicional de la presente divulgación, se proporciona un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesite este tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con al menos un agente antitumoral elegido de los listados bajo (i)-(ix) anteriormente en la presente.
- 10 Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se proporciona un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente, tal como un hombre, que necesite este tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno listado bajo (i)-(x) anteriormente en la presente.
- 15 Según un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un estuche que comprende al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con al menos un agente antitumoral elegido de los listados bajo (i)-(ix) anteriormente en la presente.
- Según un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un estuche que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado de uno listado bajo (i)-(x) anteriormente en la presente.
- Según un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un estuche que comprende:
- a) al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una primera forma de dosificación unitaria;
- 20 b) al menos un agente antitumoral elegido de los agentes antitumorales listados bajo (i)-(ix) anteriormente en la presente, en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) medios de envasado para contener al menos dichas formas de dosificación primera y segunda.
- Según un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un estuche que comprende al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con al menos un agente antitumoral adicional.
- 25 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un estuche que comprende:
- a) un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) un agente antitumoral seleccionado de uno listado bajo (i) - (x) anteriormente en la presente; en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- 30 c) medios de envasado para contener dichas formas de dosificación primera y segunda.
- Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un estuche que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral adicional.
- Según un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un estuche que comprende:
- 35 a) al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) al menos un segundo agente antitumoral en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) medios de envasado para contener dichas formas de dosificación primera y segunda.
- En un aspecto de la presente divulgación, la al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede ser útil como adyuvantes de vacunas.
- 40 Como un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, según se definen en la presente, para el uso como un adyuvante de vacuna.
- 45 Como un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona el uso de al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, según se definen en la presente, como un adyuvante de vacuna, en la fabricación de una vacuna para el tratamiento de una enfermedad o afección.
- La presente divulgación proporciona además un método para tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o afección, método que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una vacuna y al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, según se definen en la presente.

La presente divulgación proporciona además un método para incrementar la respuesta a una vacuna en un paciente, método que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una vacuna y al menos una entidad elegida de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, según se definen en la presente.

5 Procedimiento experimentales (síntesis químicas y ensayos biológicos)

En los procedimientos experimentales descritos posteriormente, se pueden usar las siguientes abreviaturas:

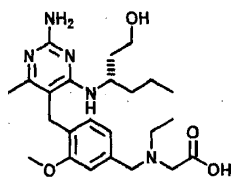
"EtOAc" = acetato de etilo; "min" = minuto(s); "THF" = tetrahidrofurano; "DMF" = N,N-dimetilformamida; "NaH" = hidruro sódico; "M" = mol/l; "h" = hora(s); "gel de aminosilice" = cromatografía en columna de desarrollo rápido usando sílice que está modificada superficialmente mediante aminopropilo (HiFlash Column Amino 40 μ M 60 A; N° Cat. WO91, WO92 o WO93 rellena con gel de sílice que está modificado superficialmente mediante aminopropilo, adquirido de Yamazen Science, Inc); "DMSO" = dimetilsulfóxido; "Mes" = mesitileno; "Ms" = metanosulfonilo; "sat." = solución acuosa saturada; "TA" = temperatura ambiente; "LC-MS" = cromatografía de líquidos con espectrometría de masas; "m/z" = relación de masa a carga medida; "M" = molaridad; "EtOH" = etanol. Los datos de resonancia magnética nuclear (^1H RMN) se obtuvieron generalmente a 300-500 MHz y usando DMSO deuterado a menos que se indique otra cosa. Las abreviaturas usadas para ^1H RMN son: "s" = singlete, "d" = doblete, "t" = triplete, "q" = cuadruplete; "m" = multiplete; "dd" = doblete de dobletes; "br s" = singlete ancho; "dt" = doblete de tripletes, "td" = triplete de dobletes, etc.

La HPLC en fase inversa preparativa ("RPHPLC") se llevó a cabo usando una columna Fenomenex Gemini™ C18 5 μ m, usando CH_3CN en una solución acuosa de NH_3 al 0,1% como eluyente. Las fracciones se recogieron después de la detección mediante espectroscopía UV a una longitud de onda tal como 220 o 254 nm.

Ejemplos

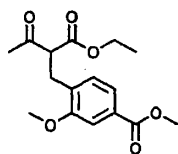
Ejemplo 1:

ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(etil)amino)acético



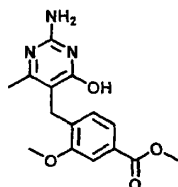
25 El compuesto del epígrafe se preparó como se describe posteriormente:

(i) 3-metoxi-4-(2-(metoxicarbonil)-3-oxobutil)benzoato de metilo



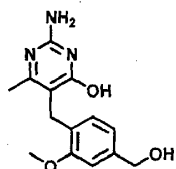
Se añadió NaH (60% en aceite mineral, 1,5 g) en porciones a lo largo de 10 min a una solución de acetoacetato de etilo (4,4 ml) en THF (60 ml) a 0°C. A continuación, la mezcla se agitó durante 10 min. A continuación, se añadió una solución de 4-(bromometil)-3-metoxibenzoato de metilo (7,5 g) en THF (40 ml) y la mezcla se calentó hasta 70°C y se agitó durante 15 h. A continuación, la mezcla se vertió en hielo/agua (300 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se concentraron a vacío para proporcionar producto en bruto. La reacción se repitió a la misma escala. Las dos partidas de producto en bruto se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de sílice para dar el compuesto del subepígrafe (15 g) como un aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 7,48 (1H, dd), 7,45 (1H, d), 7,24 (1H, d), 4,05 (2H, c), 3,95 (1H, dd), 3,86 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,10 (1H, dd), 3,00 (1H, dd), 2,17 (3H, s), 1,09 (3H, t).

(ii) 4-((2-amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibenzoato de metilo



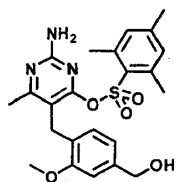
Se añadió carbonato de guanidinio (7,2 g) a una solución del producto de la etapa (i) (9,0 g) en EtOH (60 ml) y a continuación la mezcla se calentó a 80°C durante 15 h. Después de enfriar, el sólido resultante se recogió mediante filtración. A continuación, este sólido se suspendió en agua y se recogió mediante filtración. A continuación, el sólido se lavó con EtOAc y se secó para dar el compuesto del subepígrafe (5,8 g) como un sólido incoloro, que se usó sin purificación adicional; ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ = 10,78 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,45 (1H, s), 6,98 (1H, d), 6,42 (2H, s), 3,89 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,61 (2H, s), 1,93 (3H, s); LC-MS: m/z 304.

(iii) 2-amino-5-(4-(hidroximetil)-2-metoxibencil)-6-metilpirimidin-4-ol



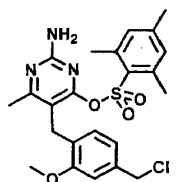
Se añadió trietilborohidruro de litio (93 ml) a una solución del producto de la etapa (ii) (5,0 g) en THF (25 ml) a lo largo de 5 min y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3,5 h. Se añadieron a la mezcla agua (60 ml) y cloruro de hidrógeno 2 M (40 ml). El disolvente orgánico se retiró mediante evaporación. Se añadió cloruro de hidrógeno 2 M (16 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se neutralizó mediante hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío a 50°C para proporcionar el compuesto del subepígrafe (4,7 g) como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO); 10,76 (1H, s a), 6,89 (1H, s), 6,77-6,70 (2H, m), 6,30 (2H, s a), 5,10 (1H, t), 4,42 (2H, d), 3,79 (3H, s), 3,51 (2H, s), 1,91 (3H, s).

(iv) 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 2-amino-5-(4-(hidroximetil)-2-metoxibencil)-6-metilpirimidin-4-ilo



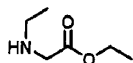
Se añadió cloruro de 2-mesitilenosulfonilo (7,2 g) a una suspensión de diisopropiletilamina (5,5 ml) y el producto de la etapa (iii) (6,1 g) en THF (200 ml) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 12 h. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de aminosilíce para proporcionar el compuesto del subepígrafe (8,6 g) como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 6,92 (2H, s), 6,86 (1H, s), 6,77 (2H, s), 4,67 (2H, s a), 4,64 (2H, d), 3,82 (3H, s), 3,81 (2H, s), 2,57 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,21 (3H, s), 1,81 (1H, t).

(v) 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 2-amino-5-(4-(clorometil)-2-metoxibencil)-6-metilpirimidin-4-ilo



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,4 ml) a una mezcla de cloruro de litio (0,74 g) y el producto de la etapa (iv) (4,0 g) en THF (45 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1,5 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto como un aceite amarillo claro, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 6,91 (2H, s), 6,83 (1H, s), 6,81-6,74 (2H, m), 4,69 (2H, s a), 4,54 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,80 (2H, s), 2,54 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,24 (3H, s).

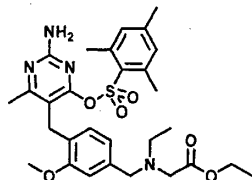
(vi) 2-(etilamino)acetato de etilo



Se añadió ácido sulfúrico (3 ml) a una solución de N-etilglicina (2,0 g) en EtOH (15 ml) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 9 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se neutralizó con hidróxido sódico 5 M e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La solución se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se

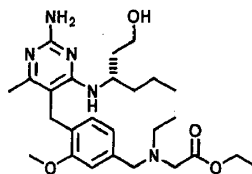
secó y se concentró bajo presión reducida. El compuesto del subepígrafe (1,4 g) se obtuvo como un aceite amarillo claro; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3); 4,17 (2H, c), 3,38 (2H, s), 2,63 (2H, c), 1,25 (3H, t), 1,10 (3H, t).

(vii) 2-((4-((2-amino-4-(mesitilsulfonilo)xi)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(etil)amino)acetato de etilo



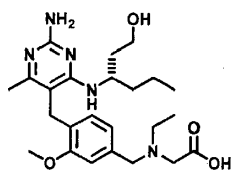
- 5 El producto de la etapa (vi) (390 mg) se añadió a la mezcla de dicarbonato potásico (410 mg), yoduro potásico (49 mg) y el producto en bruto de la etapa (v) en acetonitrilo (5 ml). Después de que la mezcla se agitara a 70°C durante 4 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido para proporcionar el compuesto del subepígrafe (490 mg) como un sólido amorfo incoloro; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3); 6,91 (2H, s), 6,87 (1H, s), 6,72 (2H, s), 4,65 (2H, s a), 4,14 (2H, c), 3,82-3,79 (5H, m), 3,70 (2H, s), 3,28 (2H, s), 2,67 (2H, c), 2,56 (6H, s), 2,28 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,25 (3H, t), 1,07 (3H, t).

(viii) 2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(etil)amino)acetato de (S)-etilo



- 15 Se añadió ácido trifluoroacético (0,066 ml) a una mezcla de (S)-3-aminohexan-1-ol (300 mg) y el producto de la etapa (vii) (490 mg) en propionitrilo (5 ml). La mezcla se calentó a 120°C durante 16 h y se enfrió hasta TA. El disolvente se retiró mediante evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de aminosilíce para proporcionar el compuesto del subepígrafe (330 mg) como una goma incolora; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3); 6,94 (1H, s), 6,88 (1H, d), 6,79 (1H, d), 4,66 (1H, d), 4,58 (2H, s a), 4,13 (2H, c), 4,11-4,06 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,70 (2H, s), 3,66 (2H, s), 3,42 (1H, ddd), 3,28-3,20 (3H, m), 2,65 (2H, c), 2,34 (3H, s), 1,82-1,74 (1H, m), 1,45-1,33 (1H, m), 1,26-1,21 (5H, m), 1,07-1,02 (5H, m), 0,73 (3H, t).

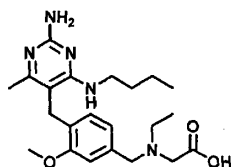
(ix) ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(etil)amino)acético



- 25 Se añadió hidróxido sódico 3 M (1 ml) a una solución del producto de la etapa (viii) (310 mg) en metanol (3 ml). La solución se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó con cloruro de hidrógeno 4 M (1 ml) y se extrajo con cloroformo/EtOH (3/1). La capa orgánica combinada se secó y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subepígrafe (300 mg) como un sólido amorfo incoloro; $^1\text{H RMN}$ (DMSO); 7,00 (1H, s), 6,79 (1H, d), 6,72 (1H, d), 5,87 (2H, s a), 5,63 (1H, d), 4,20-4,14 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,76 (2H, s), 3,60 (2H, s), 3,27 (2H, c), 3,13 (2H, s), 2,66 (2H, c), 2,02 (3H, s), 1,60-1,51 (1H, m), 1,45-1,31 (3H, m), 1,13-1,06 (2H, m), 1,00 (3H, t), 0,75 (3H, t).

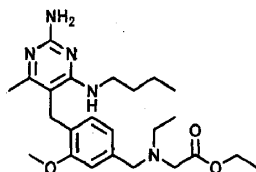
Ejemplo 2

ácido 2-((4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(etil)amino)acético



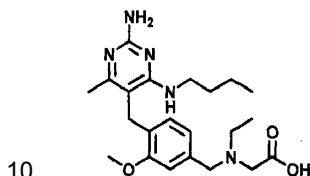
El compuesto del epígrafe se preparó mediante la secuencia de etapas descrita posteriormente:

(i) 2-((4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(etil)amino)acetato de etilo



5 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (viii) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (vii) del ejemplo 1 (150 mg) y 1-butilamina (56 mg). El compuesto del subepígrafe (77 mg) se obtuvo como un aceite amarillo; ^1H RMN (CDCl_3); 6,94 (1H, s), 6,86 (1H, d), 6,77 (1H, d), 4,84 (1H, t), 4,55 (2H, s a), 4,13 (2H, c), 3,88 (3H, s), 3,70 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,30-3,23 (4H, m), 2,66 (2H, c), 2,30 (3H, s), 1,43-1,34 (2H, m), 1,24 (3H, t), 1,19-1,12 (2H, m), 1,06 (3H, t), 0,83 (3H, t).

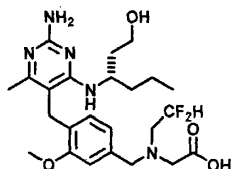
(ii) ácido 2-((4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(etil)amino)acético



10 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (ix) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (i) (71 mg). El compuesto del subepígrafe (74 mg) se obtuvo como un sólido color crema; ^1H RMN (DMSO); 7,00 (1H, s), 6,77 (1H, d), 6,65 (1H, d), 6,09 (1H, t), 5,85 (2H, s a), 3,83 (3H, s), 3,76 (2H, s), 3,58 (2H, s), 3,22 (2H, dt), 3,15 (2H, s), 2,66 (2H, c), 1,96 (3H, s), 1,44-1,34 (2H, m), 1,23-1,10 (2H, m), 1,00 (3H, t), 0,81 (3H, t).

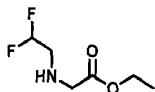
15 Ejemplo 3

ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético



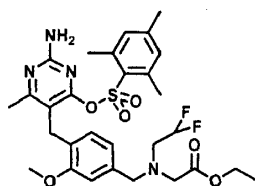
El compuesto del epígrafe se preparó mediante la secuencia de etapas descrita posteriormente:

20 (i) 2-(2,2-difluoroetilamino)acetato de etilo



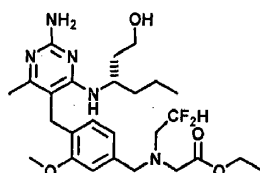
25 Se añadió 2,2-difluoroetilamina (4,0 g) a una suspensión de bromoacetato de etilo (5,4 ml), yoduro potásico (0,82 g), diisopropiltilamina (9,8 ml) en acetonitrilo (100 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 25 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del subepígrafe (7,0 g) como un aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 5,82 (1H, tt), 4,18 (2H, c), 3,46 (2H, s), 3,00 (2H, dt), 1,26 (3H, t).

(ii) 2-((4-((2-amino-4-(mesitilsulfonilo)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acetato de etilo



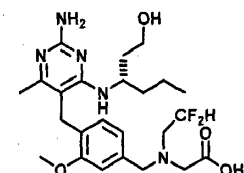
- 5 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (vii) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (i) (490 mg) y la etapa (v) del ejemplo 1 (470 mg). El compuesto del subepígrafe (520 mg) se obtuvo como un sólido amorfo incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 6,91 (2H, s), 6,83 (1H, s), 6,76-6,72 (2H, m), 5,75 (1H, tt), 4,65 (2H, s a), 4,10 (2H, c), 3,85 (2H, s), 3,79 (5H, s), 3,11-3,01 (4H, m), 2,55 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,25 (3H, t).

(iii) 2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acetato de (S)-etilo



- 10 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (viii) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (ii) (520 mg) y (S)-3-aminohexan-1-ol (300 mg). El compuesto del subepígrafe (340 mg) se obtuvo como una goma incolora; ^1H RMN (CDCl_3); 6,90-6,88 (2H, m), 6,78 (1H, d), 5,73 (1H, tt), 4,60 (1H, d), 4,55 (2H, s a), 4,15 (2H, c), 4,11-4,03 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,85 (2H, s), 3,66 (2H, s), 3,47-3,37 (3H, m), 3,25 (1H, ddd), 3,04 (2H, dt), 2,33 (3H, s), 1,83-1,73 (1H, m), 1,51-1,32 (3H, m), 1,25 (3H, t), 1,06-0,99 (2H, m), 0,73 (3H, t).

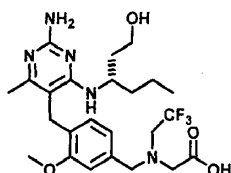
- 15 (iv) ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético



- 20 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (ix) del ejemplo a partir del producto de la etapa (iii) (330 mg). El compuesto del subepígrafe (330 mg) se obtuvo como un sólido amorfo incoloro; ^1H RMN (DMSO); 6,94 (1H, s), 6,76-6,70 (2H, m), 6,40 (2H, s a), 6,02 (1H, tt), 5,93 (1H, d), 4,24-4,17 (1H, m), 3,82 (5H, s), 3,60 (2H, s), 3,31-3,25 (4H, m), 3,03 (2H, dt), 2,02 (3H, s), 1,60-1,54 (1H, m), 1,48-1,43 (1H, m), 1,38-1,32 (2H, m), 1,12-1,03 (2H, m), 0,75 (3H, t).

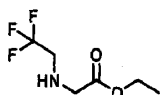
Ejemplo 4

- 25 ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)acético



El compuesto del epígrafe se preparó mediante la secuencia de etapas descrita posteriormente:

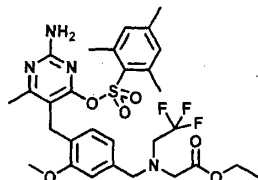
- (i) 2-(2,2,2-trifluoroetilamino)acetato de etilo



Se añadió 2,2,2-trifluoroetilamina (2,0 g) a una suspensión de bromoacetato de etilo (2,3 ml), yoduro potásico (0,34 g) en diisopropiletilamina (3,3 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 5,5 h. La mezcla se diluyó con éter dietílico (30 ml), se agitó a TA durante 30 min. La suspensión se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto del subepígrafe (2,6 g) se obtuvo como un aceite amarillo; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3); 4,19 (2H, c), 3,50 (2H, s), 3,22 (2H, c), 1,26 (3H, t).

5

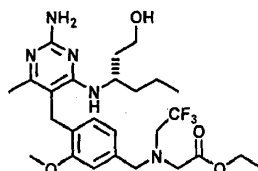
(ii) 2-((4-((2-amino-4-(mesitilsulfonilo)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)acetato de etilo



El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (vii) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (i) (190 mg) y la etapa (v) del ejemplo 1 (500 mg). El compuesto del subepígrafe (360 mg) se obtuvo como un aceite amarillo; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3); 6,91 (2H, s), 6,86 (1H, s), 6,76-6,68 (2H, m), 4,67 (2H, s a), 4,15 (2H, c), 3,95 (2H, s), 3,79 (5H, s), 3,45 (2H, s), 3,35 (2H, c), 2,53 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,04 (3H, t).

10

(iii) 2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)acetato de (S)-etilo

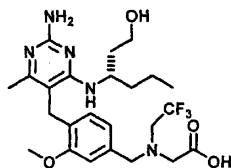


15

El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (viii) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (ii) (61 mg) y (S)-3-aminohexan-1-ol (34 mg). El compuesto del subepígrafe (24 mg) se obtuvo como una goma amarillo claro; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3); 6,93 (1H, s), 6,89 (1H, d), 6,76 (1H, d), 4,62-4,59 (3H, m), 4,15 (2H, c), 4,10-4,04 (1H, m), 3,91 (2H, s), 3,87 (3H, s), 3,66 (2H, s), 3,44 (2H, s), 3,37-3,20 (4H, m), 2,33 (3H, s), 1,82-1,69 (1H, m), 1,42-1,32 (3H, m), 1,24 (3H, t), 1,09-0,98 (2H, m), 0,73 (3H, t).

20

(iv) ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil) amino)acético



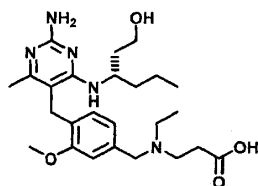
25

El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (ix) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (iii) (20 mg). El compuesto del subepígrafe (20 mg) se obtuvo como un sólido amarillo claro; $^1\text{H RMN}$ (DMSO); 6,90 (1H, s), 6,71 (2H, s), 5,79 (2H, s a), 5,52 (1H, d), 4,17-4,10 (1H, m), 3,87 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,58 (2H, s), 3,54-3,44 (2H, m), 3,23-3,17 (2H, m), 2,95 (2H, s), 2,03 (3H, s), 1,59-1,50 (1H, m), 1,45-1,23 (3H, m), 1,14-1,05 (2H, m), 0,76 (3H, t).

Ejemplo 5

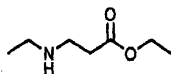
30

ácido (S)-3-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(etil)amino)propanoico



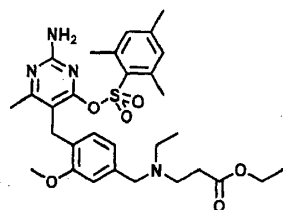
El compuesto del epígrafe se preparó mediante la secuencia de etapas descrita posteriormente:

(i) 3-(etilamino)propanoato de etilo



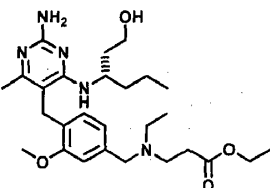
5 Una solución de etilamina (70% en agua, 5,8 ml) en EtOH (30 ml) se añadió a una suspensión de acrilato de etilo (2,0 g) en EtOH (20 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de aminosilíce para proporcionar el compuesto del subepígrafe (2,4 g) como un aceite amarillo claro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 4,13 (2H, c), 2,88 (2H, t), 2,66 (2H, c), 2,52 (2H, t), 1,24 (2H, t), 1,11 (3H, t).

(ii) 3-((4-((2-amino-4-(mesitilsulfoniloxi)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(etil)amino)propanoato de etilo



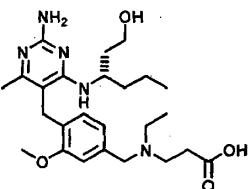
10 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (vii) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (i) y la etapa (v) del ejemplo 1 (3,1 g). El compuesto del subepígrafe (2,7 g) se obtuvo como una goma amarilla; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 6,91 (2H, s), 6,82 (1H, s), 6,70 (2H, s), 4,65 (2H, s a), 4,10 (2H, c), 3,82-3,79 (5H, m), 3,51 (2H, s), 2,79 (2H, t), 2,56 (6H, s), 2,51-2,45 (4H, m), 2,28 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,21 (3H, t), 1,01 (3H, t).

15 (iii) 3-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(etil)amino)propanoato de (S)-etilo



20 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (viii) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (ii) (2,7 g) (S)-3-amino-1-hexanol (1,6 g). El compuesto del subepígrafe (670 mg) se obtuvo como una goma incolora; ¹H RMN (CDCl₃); 6,93 (1H, s), 6,86 (1H, d), 6,76 (1H, d), 4,80-4,65 (3H, m), 4,09 (2H, c), 3,88 (3H, s), 3,65 (2H, s), 3,50 (2H, s), 3,42-3,37 (1H, m), 3,24 (1H, ddd), 2,77 (2H, t), 2,46-2,41 (4H, m), 2,02 (3H, s), 1,82-1,72 (1H, m), 1,42-1,29 (1H, m), 1,26-1,19 (5H, m), 1,07-0,96 (5H, m), 0,74 (3H, t).

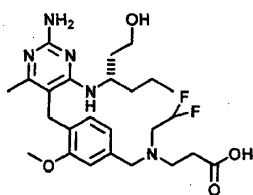
(iv) ácido (S)-3-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(etilamino)propanoico



25 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (ix) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (iii) (670 mg). El compuesto del subepígrafe (640 mg) se obtuvo como un sólido blanco; ¹H RMN (DMSO); 6,97 (1H, s), 6,79-6,70 (4H, m), 6,56-6,51 (1H, m), 4,31-4,23 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,64 (2H, s), 3,57 (2H, s), 3,33-3,26 (4H, m), 2,70 (2H, t), 2,36 (2H, t), 2,07 (3H, s), 1,60-1,49 (2H, m), 1,42-1,34 (2H, m), 1,13-1,04 (2H, m), 0,96 (3H, t), 0,76 (3H, t).

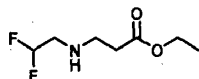
Ejemplo 6

ácido (S)-3-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)propanoico



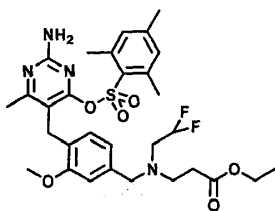
El compuesto del epígrafe se preparó mediante la secuencia de etapas descrita posteriormente:

(i) 3-(2,2-difluoroetilamino)propanoato de etilo



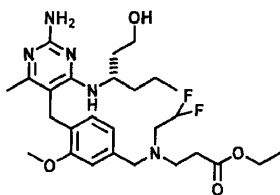
5 Se añadió 2,2-difluoroetilamina (0,50 g) a una suspensión de 3-bromopropanoato de etilo (1,1 g), yoduro potásico (0,10 g) en diisopropilamina (1,2 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 3,5 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del subepígrafe (0,69 g) como un aceite amarillo claro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 5,81 (1H, tt), 4,13 (2H, c), 2,95 (2H, dt), 2,93 (2H, t), 2,48 (2H, t), 1,24 (3H, t).

10 (ii) 3-((4-((2-amino-4-(mesitilsulfoniloxi)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)propanoato de etilo



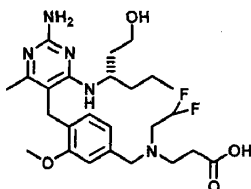
15 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (vii) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (i) y la etapa (v) del ejemplo 1 (260 mg). El compuesto del subepígrafe (310 mg) se obtuvo como un aceite amarillo claro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 6,91 (2H, s), 6,80 (1H, s), 6,74 (1H, d), 6,68 (1H, d), 5,70 (1H, tt), 4,64 (2H, br s), 4,10 (2H, c), 3,79 (5H, s), 3,65 (2H, s), 2,80 (2H, dt), 2,55 (6H, s), 2,51-2,45 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,24 (3H, t).

(iii) 3-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)propanoato de (S)-etilo



20 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (viii) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (ii) (190 mg) (S)-3-aminohexan-1-ol (110 mg). El compuesto del subepígrafe (130 mg) se obtuvo como una goma incolora; ¹H RMN (CDCl₃); 6,91 (1H, s), 6,87 (1H, d), 6,79 (1H, d), 5,72 (1H, tt), 5,69 (2H, s a), 4,19-4,15 (2H, m), 4,11 (2H, c), 3,89 (3H, s), 3,65-3,64 (4H, m), 3,45-3,40 (1H, m), 3,21 (1H, ddd), 2,90 (2H, t), 2,78 (2H, dt), 2,48-2,43 (5H, m), 1,85-1,74 (1H, m), 1,49-1,37 (1H, m), 1,32-1,17 (5H, t), 1,09-0,99 (2H, m), 0,77 (3H, t).

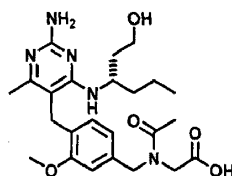
25 (iv) ácido (S)-3-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)propanoico



El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (ix) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (iii) (120 mg). El compuesto del subepígrafe (86 mg) se obtuvo como un sólido blanco; ^1H RMN (DMSO); 6,95 (1H, s), 6,75-6,68 (2H, m), 6,01 (1H, tt), 5,74 (2H, s a), 5,59 (1H, d), 4,19-4,12 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,58 (2H, s), 3,49-3,21 (2H, m), 2,79 (2H, dt), 2,71 (2H, t), 2,19 (2H, t), 2,00 (3H, s), 1,59-1,50 (1H, m), 1,43-1,27 (3H, m), 1,16-1,05 (2H, m), 0,76 (3H, t).

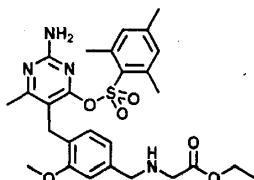
Ejemplo 7:

ácido (S)-2-(N-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)acetamido)acético



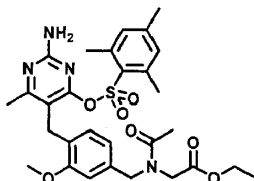
El compuesto del epígrafe se preparó mediante la secuencia de etapas descrita posteriormente:

10 (i) 2-(4-((2-amino-4-(mesitilsulfonilo)xi)-6-metilpirimidin-5-y 1)metil)-3-metoxibencilamino)acetato de etilo



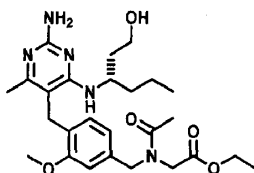
15 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (vii) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (v) del ejemplo 1 (100 mg) y glicinato de etilo. El compuesto del subepígrafe (23 mg) se obtuvo como un sólido amorfo incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 6,92 (2H, s), 6,84 (1H, s), 6,76-6,70 (2H, m), 4,68 (2H, s a), 4,18 (2H, c), 3,81 (3H, s), 3,79 (2H, s), 3,77 (2H, s), 3,39 (2H, s), 2,56 (6H, s), 2,28 (3H, s), 2,22 (3H, s), 1,26 (3H, t); LC-MS: m/z = 543.

(ii) 2-(N-(4-((2-amino-4-(mesitilsulfonilo)xi)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)acetamido)acetato de etilo



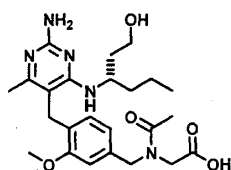
20 Se añadió anhídrido acético (6 μl) a una solución del producto de la etapa (i) (23 mg) y trietilamina (9 μl) en THF (1 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se desactivó con agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró bajo presión reducida. El compuesto del subepígrafe (25 mg) se obtuvo como una goma incolora, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional; LC-MS: m/z = 585.

25 (iii) 2-(N-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)acetamido)acetato de (S)-etilo



30 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (viii) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (ii) (25 mg) y (S)-3-aminohexan-1-ol (15 mg). El compuesto del subepígrafe (5,1 mg) se obtuvo como una goma incolora; ^1H RMN (CDCl_3); 6,93 (1H, d), 6,72-6,67 (2H, m), 4,82 (2H, s a), 4,65 (1H, d), 4,56 (2H, s), 4,18-4,08 (3H, m), 3,99 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,65 (2H, s), 3,48-3,42 (1H, m), 3,32-3,26 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,84-1,74 (1H, m), 1,46-1,35 (1H, m), 1,23 (3H, t), 1,16-0,97 (4H, m), 0,73 (3H, t); LC-MS: m/z = 502.

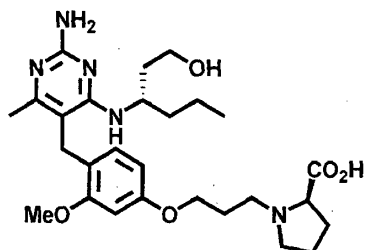
(iv) ácido (S)-2-(N-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)acetamido)acético



5 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (ix) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (iii) (330 mg). El compuesto del subepígrafe (330 mg) se obtuvo como un sólido amorfo incoloro; ^1H RMN (DMSO) ; 6,96-6,92 (4H, m), 6,81 (1H, d), 5,83 (1H, d), 4,73 (1H, d), 4,50 (1H, d), 4,21-4,10 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,80 (2H, s), 3,60 (2H, s), 3,21-3,06 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,81-1,71 (1H, m), 1,43-1,37 (1H, m), 1,31-1,09 (4H, m), 0,82 (3H, t); LC-MS: m/z = 474.

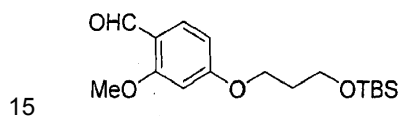
Ejemplo 8

10 ácido (R)-1-(3-(4-((2-amino-4-((S)-1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)pirrolidino-2-carboxílico



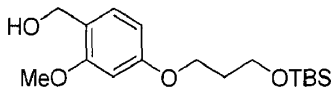
El compuesto del epígrafe se puede preparar mediante las etapas descritas posteriormente:

(i) 4-[3-(terc-butildimetilsililo)propoxi]-2-metoxibenzaldehído



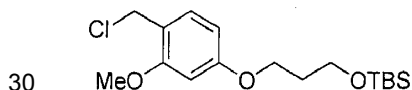
20 La mezcla de 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehído (10,0 g), (3-bromopropoxi)-terc-butildimetilsilano (25,0 g) y dicarbonato potásico (13,6 g) en DMF (100 ml) se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se diluyó con agua y salmuera y se extrajo con EtOAc y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc para dar 21,3 g del compuesto del subepígrafe como un aceite amarillo [como una mezcla con (3-bromopropoxi)-terc-butildimetilsilano].

(ii) {4-[3-(terc-butildimetilsililo)propoxi]-2-metoxifenil}metanol



25 Se añadió borohidruro sódico (1,24 g) a una solución del producto de la etapa (i) (21,3 g) en THF (100 ml), metanol (15 ml) y se agitó a TA durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con agua y salmuera y se extrajo con EtOAc y las soluciones orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc para dar el compuesto del subepígrafe (18,5 g) como un aceite incoloro; ^1H RMN: 7,14 (1H, d), 6,42-6,48 (2H, m), 4,61 (2H, d), 4,06 (2H, t), 3,84 (3H, s), 3,80 (2H, t), 2,15 (1H, t), 1,94-2,02 (2H, m), 0,89 (9H, s), 0,04 (6H, s).

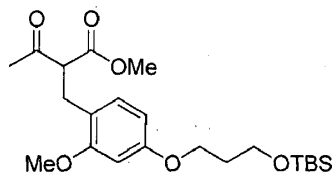
(iii) terc-butil{3-[4-(clorometil)-3-metoxifenoxi]propoxi}dimetilsilano



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,02 ml) a la mezcla del producto de la etapa (ii) (8,47 g), diisopropiletamina (13,4 ml) y cloruro de litio (3,29 g) en THF (105 ml) a TA y se agitó durante 40 min. La mezcla se diluyó con agua y salmuera y se extrajo con EtOAc. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se

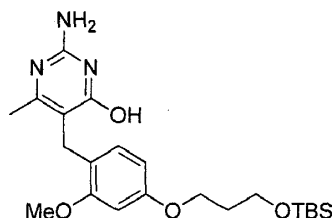
concentraron para dar 10,0 g del compuesto del subepígrafe como un aceite amarillo; ^1H RMN: 7,23 (1H, dd), 6,44-6,49 (2H, m), 4,63 (2H, s), 4,06 (2H, t), 3,85 (3H, s), 3,79 (2H, t), 1,94-2,02 (2H, m), 0,89 (9H, s), 0,04 (6H, s).

(iv) 2-[4-[3-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi]-2-metoxibencil]-3-oxobutanoato de metilo



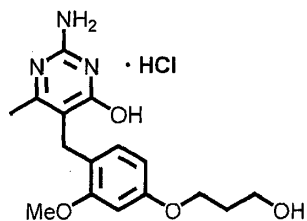
- 5 Se añadió acetoacetato de metilo (4,18 ml) a una suspensión de NaH (dispersión en aceite al 55%, 1,70 g) en DMF (60 ml) a 0°C y se agitó a t. a. durante 0,5 h. Se añadieron a la mezcla el producto de la etapa (iii) (10,0 g) en DMF (60 ml) y yoduro potásico (4,73 g) y se agitaron a 80°C durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se diluyó con y se extrajo con EtOAc y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 9,98 g del compuesto del subepígrafe como un aceite amarillo; ^1H RMN: 6,99 (1H, d), 6,42 (1H, d), 6,37 (1H, dd), 4,02 (2H, t), 3,89 (1H, t), 3,80 (3H, s), 3,79 (2H, t), 3,67 (3H, s), 2,99-3,14 (2H, m), 2,17 (3H, s), 1,92-2,00 (2H, m), 0,88 (9H, s), 0,04 (6H, s).

(v) 2-amino-5-[4-[3-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi]-2-metoxibencil]-6-metilpirimidin-4-ol



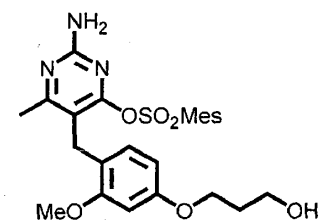
- 15 Se añadió carbonato de guanidinio (6,40 g) a una solución del producto de la etapa (iv) (11,6 g) en metanol (116 ml) y se calentó a 75°C durante 8 h. La mezcla se enfrió hasta t. a. y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua (50 ml) y se agitó durante 5,5 h. El precipitado se recogió y se lavó con agua y EtOAc para proporcionar 7,49 g del compuesto del subepígrafe como un sólido blanco; ^1H .RMN: (d_6 -DMSO) 10,75 (1H, s a), 6,71 (1H, d), 6,48 (1H, d), 6,36 (1H, dd), 6,30 (2H, s a), 3,97 (2H, t), 3,77 (3H, s), 3,73 (2H, t), 3,45 (2H, s), 1,92 (3H, s), 1,82-1,90 (2H, m), 0,85 (9H, s), 0,02 (6H, s).

20 (vi) hidrocloreto de 2-amino-5-(4-(3-hidroxi)propoxi)-2-metoxibencil)-6-metilpirimidin-4-ol



- 25 Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno concentrado (2,5 ml) a una solución del producto de la etapa (v) (4,33 g) en metanol (43 ml) a TA y se agitó durante 14 h. La mezcla se concentró y se diluyó con metanol. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol y se secó para dar 2,87 g del compuesto del subepígrafe como un sólido blanco, que se usó sin purificación adicional; ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ = 12,59 (2H, s a), 8,05 (2H, s), 6,89 (1H, d), 6,51 (1H, d), 6,36 (1H, dd), 3,97 (2H, t), 3,52 (2H, t), 3,46 (2H, s), 2,13 (3H, s), 1,78-1,86 (2H, m); LC-MS: m/z 320.

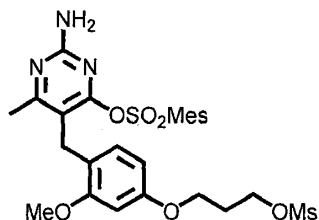
(vii) 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 2-amino-5-(4-(3-hidroxi)propoxi)-2-metoxibencil)-6-metilpirimidin-4-ilo



- 30 Se añadió cloruro de 2-mesitileno sulfonilo (2,7 g) a una suspensión de diisopropiltilamina (4,6 ml) y el producto de la etapa (vi) (2,9 g) en THF (200 ml) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 18 h. La mezcla resultante se diluyó

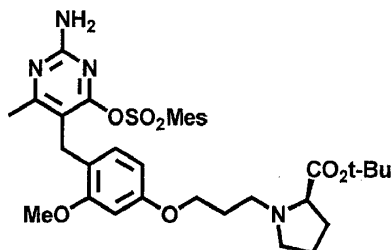
con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de aminosilíce para proporcionar el compuesto del subepígrafe (3,6 g) como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 6,92 (2H, s), 6,71 (1H, d), 6,40 (1H, d), 6,32 (1H, dd), 4,70 (2H, s a), 4,07 (2H, t), 3,88-3,82 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,73 (2H, s), 2,57 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,06-1,98 (2H, m); LC-MS: m/z 502.

(viii) 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 2-amino-5-(2-metoxi-4-(3-(metilsulfoniloxi)propoxi)bencil)-6-metilpirimidin-4-ilo



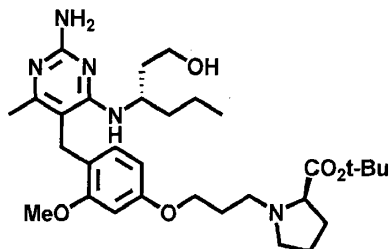
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,293 ml) a una solución de diisopropiltilamina (0,988 ml) y el producto de la etapa (vii) (0,95 g) en THF (9,5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto como un aceite amarillo claro, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 6,93 (2H, s), 6,73 (1H, d), 6,39 (1H, d), 6,31 (1H, dd), 4,76 (2H, s a), 4,43 (2H, t), 4,03 (2H, t), 3,77 (3H, s), 3,73 (2H, s), 2,98 (3H, s), 2,57 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,24-2,16 (2H, m); LC-MS: m/z 580.

(ix) 1-(3-(4-((2-amino-4-(mesitilsulfoniloxi)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)pirrolidino-2-carboxilato de (R)-terc-butilo



Se añadió pirrolidino-2-carboxilato de (R)-terc-butilo (485 mg) a la mezcla de carbonato potásico (393 mg), yoduro potásico (31 mg) y el producto en bruto de la etapa (viii) en CH₃CN (20 ml). Después de que la mezcla se agitara a 70°C durante 16 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de aminosilíce para proporcionar el compuesto del subepígrafe (975 mg) como un sólido amorfo blanco; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 6,92 (2H, s), 6,67 (1H, d), 6,39 (1H, d), 6,30 (1H, dd), 4,64 (2H, s a), 4,03-3,90 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,73 (2H, s), 3,20-3,00 (2H, m), 2,96-2,80 (1H, m), 2,66-2,50 (1H, m), 2,57 (6H, s), 2,46-2,30 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,21-1,74 (6H, m), 1,43 (9H, s); LC-MS: m/z 655.

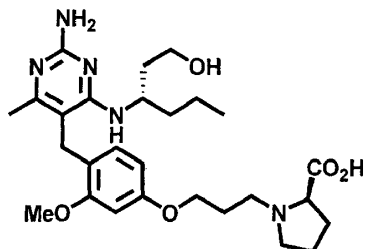
(x) 1-(3-(4-((2-amino-4-((S)-1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)pirrolidino-2-carboxilato de (R)-terc-butilo



Se añadió ácido trifluoroacético (0,091 ml) a la mezcla de (S)-3-aminohexan-1-ol (416 mg) y el producto de la etapa (ix) (775 mg) en propionitrilo (8 ml). Después de que la mezcla se calentara a 120°C durante 16 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con hidrogenocarbonato sódico sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de aminosilíce para proporcionar el compuesto del subepígrafe (520 mg) como una goma blanca; ¹H RMN (CDCl₃); 6,81 (1H, d), 6,44 (1H, d), 6,38 (1H, dd), 4,80 (2H, s a), 4,13-4,03 (1H, m),

4,03-3,90 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,59 (2H, s), 3,49-3,37 (1H, m), 3,34-3,22 (1H, m), 3,18-3,08 (1H, m), 3,08-3,00 (1H, m), 2,91-2,80 (1H, m), 2,62-2,49 (1H, m), 2,41-2,30 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,10-1,70 (8H, m), 1,44-1,34 (1H, m), 1,42 (9H, s), 1,28-0,89 (4H, m), 0,75 (3H, t); LC-MS: m/z 573.

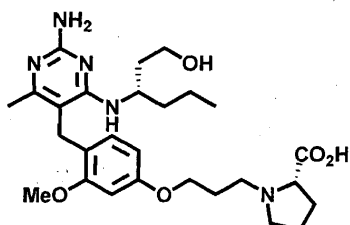
- 5 (xi) ácido (R)-1-(3-(4-((2-amino-4-((S)-1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)pirrolidino-2-carboxílico



10 Se añadió ácido trifluoroacético (6 ml) al producto de la etapa (x) (505 mg) y la mezcla se agitó a TA durante 14 h. Después de que la mezcla de reacción se concentrara, se añadieron al residuo hidróxido sódico 1 M (20 ml) y metanol (10 ml) y la mezcla se agitó en metanol durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se lavó con cloroformo. La capa acuosa se neutralizó con cloruro de hidrógeno 6 M e hidrogenodicarbonato sódico sat. y se extrajo con cloroformo/EtOH (3/1). La capa orgánica combinada se secó y se concentró. El residuo se diluyó con cloroformo, se filtró, se concentró y se diluyó con cloroformo/EtOAc. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con EtOAc y se secó para dar 450 mg del compuesto del subepígrafe como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃) ; 6,78 (1H, d), 6,48 (1H, d), 6,38 (1H, dd), 5,35-5,20 (1H, m), 4,20-3,97 (3H, m), 3,86 (3H, s), 3,55 (2H, s), 3,63-3,47 (1H, m), 3,40-3,09 (4H, m), 2,91-2,75 (1H, m), 2,60-2,45 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,30-2,02 (4H, m), 2,02-1,70 (3H, m), 1,50-1,33 (1H, m), 1,33-0,95 (5H, m), 0,77 (3H, t); LC-MS: m/z 516.

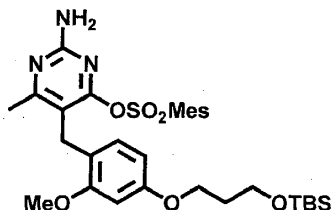
Ejemplo 9

- ácido (S)-1-(3-(4-((2-amino-4-((S)-1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)pirrolidino-2-carboxílico



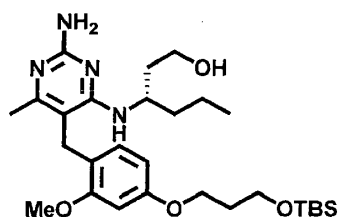
20 El compuesto del epígrafe se puede preparar mediante las etapas descritas posteriormente:

- (i) 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 2-amino-5-{4-[3-(terc-butildimetilsililo)propoxi]-2-metoxibencil}-6-metilpirimidin-4-ilo



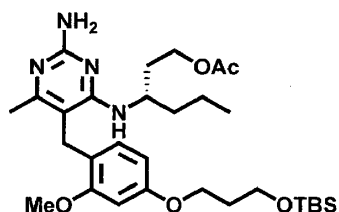
25 Se añadió cloruro de 2-mesitilenosulfonilo (4,96 g, 22,7 mmol) a una solución de N,N,N',N'-tetrametil-1,3-propanodiamina (3,79 ml, 22,7 mmol) y el producto de la etapa (v) del ejemplo 8 (6,55 g, 15,1 mmol) en THF (66 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice para dar 8,87 g del compuesto del subepígrafe como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃); 6,93 (2H, s), 6,71 (1H, d), 6,41 (1H, d), 6,33 (1H, dd), 4,66 (2H, s a), 4,02 (2H, t), 3,78 (3H, s), 3,77-3,82 (2H, m), 3,75 (2H, s), 2,59 (6H, s), 2,31 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,93-2,01 (2H, m), 0,89 (9H, s), 0,05 (6H, s); LC-MS: m/z 616.

- (ii) (S)-3-(2-amino-5-(4-(3-(terc-butildimetilsililo)propoxi)-2-metoxibencil)-6-metilpirimidin-4-ilamino)hexan-1-ol



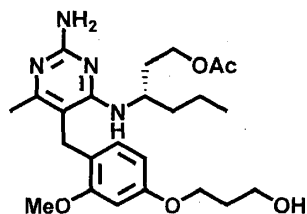
Se añadió ácido trifluoroacético (0,154 ml) a la mezcla de (S)-3-aminohexan-1-ol (586 mg) y el producto de la etapa (i) (616 mg) en propionitrilo (6 ml). Después de que la mezcla se calentara a 120°C durante 23 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con hidrogenocarbonato sódico sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de aminosilice para proporcionar el compuesto del subepígrafe (430 mg) como un aceite incoloro; ¹H RMN (CDCl₃); 6,83 (1H, d), 6,44 (1H, d), 6,39 (1H, dd), 4,79 (2H, s a), 4,15-4,04 (1H, m), 4,00 (2H, t), 3,85 (3H, s), 3,77 (2H, t), 3,60 (2H, s), 3,50-3,40 (1H, m), 3,33-3,22 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,00-1,88 (2H, m), 1,86-1,71 (1H, m), 1,48-1,32 (1H, m), 1,30-0,95 (4H, m), 0,86 (9H, s), 0,75 (3H, t), 0,01 (6H, s); LC-MS: m/z 534.

(iii) acetato de (S)-3-(2-amino-5-(4-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi)-2-metoxibencil)-6-metilpirimidin-4-ilamino)hexilo



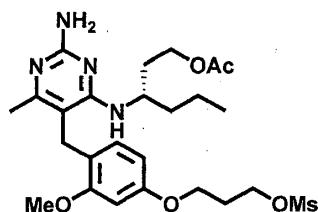
Se añadió 4-dimetilaminopiridina (cantidad cat.) a la mezcla de anhídrido acético (0,162 ml), diisopropiletilamina (0,697 ml) y el producto de la etapa (ii) (760 mg) en THF (10 ml). Después de que la mezcla se agitara a TA durante 3,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua e hidrogenodicarbonato sódico sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto como un aceite amarillo claro, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional; ¹H RMN (CDCl₃); 6,81 (1H, d), 6,44 (1H, d), 6,38 (1H, dd), 4,79 (2H, s a), 4,25-4,15 (1H, m), 3,99 (2H, t), 3,96-3,88 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,76 (2H, t), 3,58 (2H, s), 2,33 (3H, s), 1,97 (3H, s), 2,00-1,88 (2H, m), 1,86-1,71 (1H, m), 1,64-1,50 (1H, m), 1,48-1,32 (1H, m), 1,30-0,95 (3H, m), 0,86 (9H, s), 0,76 (3H, t), 0,02 (6H, s); LC-MS: m/z 576.

(iv) acetato de (S)-3-(2-amino-5-(4-(3-hidroxi)propoxi)-2-metoxibencil)-6-metilpirimidin-4-il-amino)hexilo



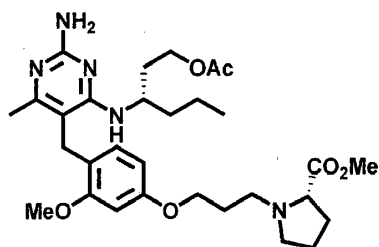
Se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (561 mg) a la mezcla del producto de la etapa (iii) en THF (14 ml). Después de que la mezcla se agitara a TA durante 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua e hidrogenocarbonato sódico sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de aminosilice para proporcionar el compuesto del subepígrafe (660 mg) como un aceite incoloro; ¹H RMN (CDCl₃); 6,82 (1H, d), 6,45 (1H, d), 6,39 (1H, dd), 4,71 (2H, s a), 4,23-4,13 (1H, m), 4,07 (2H, t), 3,85 (3H, s), 3,85-3,74 (4H, m), 3,58 (2H, s), 2,33 (3H, s), 2,15 (1H, s a), 2,04-1,97 (2H, m), 1,97 (3H, s), 1,88-1,75 (1H, m), 1,60-1,47 (1H, m), 1,45-1,32 (1H, m), 1,31-1,19 (1H, m), 1,17-1,03 (2H, m), 0,79 (3H, t); LC-MS: m/z 461.

(v) acetato de (S)-3-(2-amino-5-(2-metoxi-4-(3-(metilsulfonilo)propoxi)benzyl)-6-metilpirimidin-4-ilamino)hexilo



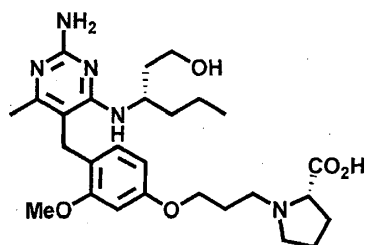
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,083 ml) a una solución de diisopropiletilamina (0,279 ml) y el producto de la etapa (iv) (0,246 g) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 h y se añadieron diisopropiletilamina (0,14 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,042 ml) adicionales. La mezcla se agitó a TA durante 2 h, se diluyó con agua e hidrogenocarbonato sódico sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto (300 mg) como un aceite amarillo claro, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional; LC-MS: m/z 539.

(vi) 1-(3-(4-((S)-1-acetoxihexan-3-ilamino)-2-amino-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)pirrolidino-2-carboxilato de (S)-metilo



Se añadió hidrocloreto de pirrolidino-2-carboxilato de (S)-metilo (44 mg) a la mezcla de carbonato potásico (74 mg), yoduro potásico (3 mg) y el producto en bruto (75 mg) de la etapa (v) en acetonitrilo (2 ml). Después de que la mezcla se agitara a 70°C durante 16 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con agua e hidrogenocarbonato sódico sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de aminosilíce para proporcionar el compuesto del subepígrafe (60 mg) como un aceite incoloro; ¹H RMN (CDCl₃); 6,80 (1H, d), 6,44 (1H, d), 6,37 (1H, dd), 4,85 (2H, s a), 4,24-4,15 (1H, m), 4,00-3,87 (4H, m), 3,85 (3H, s), 3,67 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,22-3,14 (2H, m), 2,89-2,78 (1H, m), 2,61-2,50 (1H, m), 2,42-2,30 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,16-2,05 (1H, s), 1,97 (3H, s), 1,97-1,70 (6H, m), 1,63-1,49 (1H, m), 1,46-1,32 (1H, m), 1,29-1,15 (1H, m), 1,12-0,98 (2H, m), 0,77 (3H, t); LC-MS: m/z 572.

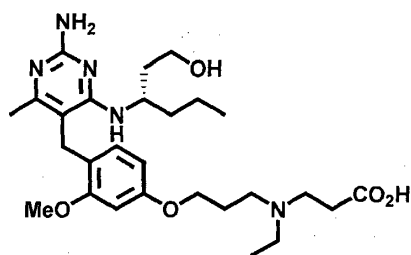
(vii) ácido (S)-1-(3-(4-((2-amino-4-((S)-1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)pirrolidino-2-carboxílico



Se añadió hidróxido sódico 1 M (2 ml) a una solución del producto (60 mg) de la etapa (vi) en metanol (2 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 9 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se lavó con cloroformo. La capa acuosa se neutralizó con cloruro de hidrógeno 2 M y se extrajo con cloroformo/EtOH (3/1). La capa orgánica combinada se secó y se concentró. El residuo se diluyó con cloroformo, se filtró, se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subepígrafe (48 mg) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃); 6,79 (1H, d), 6,48 (1H, d), 6,38 (1H, dd), 6,17 (1H, s a), 5,24 (1H, s a), 4,20-3,97 (3H, m), 3,85 (3H, s), 3,70-3,58 (1H, m), 3,55 (2H, s), 3,48-3,34 (2H, m), 3,32-3,15 (2H, m), 3,05-2,80 (1H, m), 2,75-2,55 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,30-2,07 (4H, m), 2,05-1,85 (2H, m), 1,85-1,70 (1H, m), 1,48-1,34 (1H, m), 1,33-0,98 (4H, m), 0,77 (3H, t); LC-MS: m/z 516.

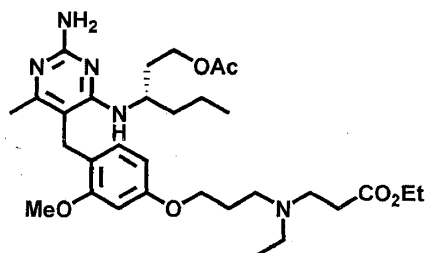
Ejemplo 10

ácido (S)-3-((3-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)(etil)amino)propanoico



El compuesto del epígrafe se puede preparar mediante las etapas descritas posteriormente:

(i) 3-((3-(4-((4-(1-acetoxihexan-3-ilamino)-2-amino-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)(etil)amino)propanoato de (S)-etilo

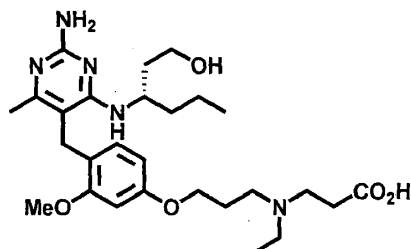


5

El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (vi) del ejemplo 9 a partir del producto de la etapa (v) del ejemplo 9 (75 mg) y el producto de la etapa (i) del ejemplo 5. El compuesto del subepígrafe (60 mg) se obtuvo como un aceite amarillo claro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 6,81 (1H, d), 6,45 (1H, d), 6,37 (1H, dd), 4,95 (2H, s a), 4,28-4,13 (1H, m), 4,09 (2H, c), 3,97-3,86 (4H, m), 3,86 (3H, s), 3,57 (2H, s), 2,77 (2H, t), 2,56 (2H, t), 2,50 (2H, c), 2,41 (2H, t), 2,35 (3H, s), 1,97 (3H, s), 1,92-1,70 (3H, m), 1,63-1,50 (1H, m), 1,46-1,32 (1H, m), 1,30-1,15 (2H, m), 1,22 (3H, t), 1,13-0,95 (2H, m), 0,99 (3H, t), 0,77 (3H, t); LC-MS: m/z 588.

10

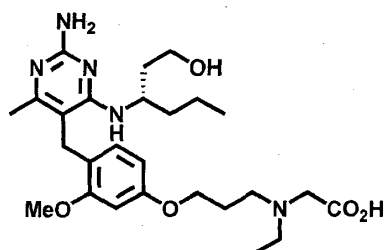
(ii) ácido (S)-3-((3-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)(etil)amino)propanoico



15 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (vii) del ejemplo 9 a partir del producto de la etapa (i) (60 mg). El compuesto del subepígrafe (47 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 6,81 (1H, d), 6,44 (1H, d), 6,37 (1H, dd), 5,61 (1H, s a), 5,06-4,92 (1H, m), 4,18-4,04 (1H, m), 3,98 (2H, t), 3,86 (3H, s), 3,58 (2H, s), 3,46-3,36 (1H, m), 3,30-3,19 (1H, m), 2,94-2,66 (6H, m), 2,47 (2H, t), 2,35 (3H, s), 2,08-1,93 (2H, m), 1,85-1,70 (1H, m), 1,48-1,35 (1H, m), 1,34-1,00 (7H, m), 0,77 (3H, t); LC-MS: m/z 518.

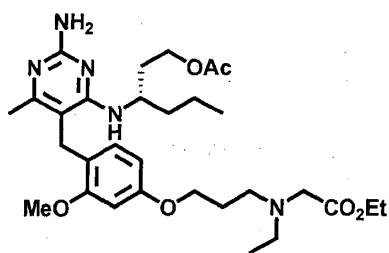
20 Ejemplo 11:

ácido (S)-2-((3-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)(etil)amino)acético



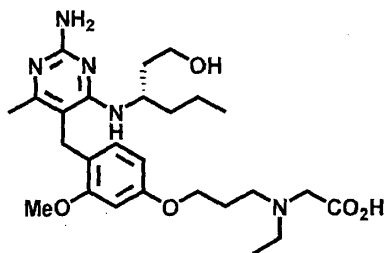
El compuesto del epígrafe se puede preparar mediante las etapas descritas posteriormente:

(i) 2-((3-(4-((4-(1-acetoxihexan-3-ilamino)-2-amino-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)(etil)amino)acetato de (S)-etilo



5 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (vi) del ejemplo 9 a partir del producto de la etapa (v) del ejemplo 9 (75 mg) y el producto de la etapa (vi) del ejemplo 1. El compuesto del subepígrafe (60 mg) se obtuvo como un aceite amarillo claro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 6,81 (1H, d), 6,44 (1H, d), 6,38 (1H, dd), 4,95 (2H, s a), 4,28-4,05 (3H, m), 4,00-3,85 (4H, m), 3,85 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,32 (2H, s), 2,77-2,62 (4H, m), 2,36 (3H, s), 1,97 (3H, s), 1,95-1,72 (3H, m), 1,63-1,50 (1H, m), 1,48-1,33 (1H, m), 1,30-1,15 (2H, m), 1,24 (3H, t), 1,11-0,98 (2H, m), 1,03 (3H, t), 0,77 (3H, t); LC-MS: m/z 574.

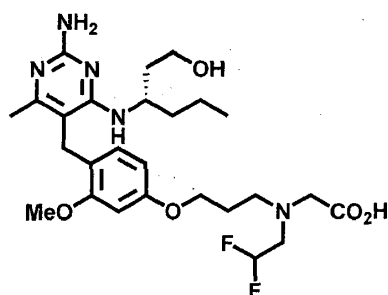
10 (ii) ácido (S)-2-((3-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)(etil)amino)acético



15 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (vii) del ejemplo 9 a partir del producto de la etapa (i) (52 mg). El compuesto del subepígrafe (44 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 6,90-6,60 (1H, m), 6,79 (1H, d), 6,47 (1H, d), 6,40 (1H, dd), 5,40 (1H, d), 4,20-4,07 (1H, m), 4,03 (2H, t), 3,85 (3H, s), 3,55 (2H, s), 3,40-3,30 (1H, m), 3,32 (2H, s), 3,24-3,14 (1H, m), 3,02-2,87 (4H, m), 2,37 (3H, s), 2,10-1,98 (2H, m), 1,85-1,70 (1H, m), 1,49-1,36 (1H, m), 1,34-0,98 (7H, m), 0,78 (3H, t); LC-MS: m/z 504.

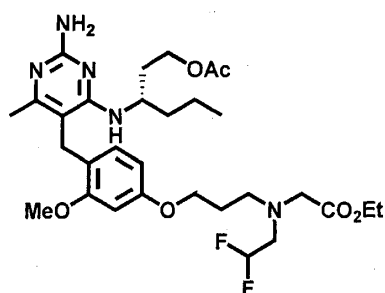
Ejemplo 12:

20 ácido (S)-2-((3-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)(2,2-difluoroetil)amino)acético



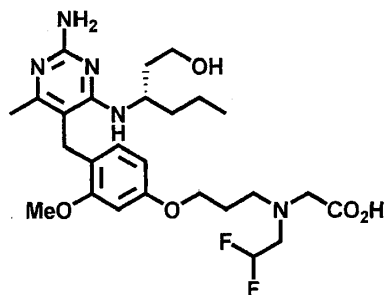
El compuesto del epígrafe se puede preparar mediante las etapas descritas posteriormente:

(i) 2-((3-(4-((4-(1-acetoxihexan-3-ilamino)-2-amino-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)(2,2-difluoroetil)amino)acetato de (S)-etilo



5 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (vi) del ejemplo 9 a partir del producto de la etapa (v) del ejemplo 9 (75 mg) y el producto de la etapa (i) del ejemplo 3 (112 mg). El compuesto del subepígrafe (44 mg) se obtuvo como un aceite amarillo claro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 6,81 (1H, d), 6,44 (1H, d), 6,37 (1H, dd), 5,77 (1H, tt), 4,97 (2H, s a), 4,28-4,09 (3H, m), 4,00-3,85 (4H, m), 3,86 (3H, s), 3,58 (2H, s), 3,45 (2H, s), 3,11-2,86 (4H, m), 2,36 (3H, s), 1,97 (3H, s), 1,95-1,74 (3H, m), 1,63-1,50 (1H, m), 1,46-1,33 (1H, m), 1,30-1,15 (5H, m), 1,12-0,98 (2H, m), 0,77 (3H, t); LC-MS: m/z 610.

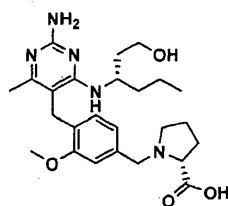
(ii) ácido (S)-2-((3-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)(2,2-difluoroetil)amino)acético



10 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (vii) del ejemplo 9 a partir del producto de la etapa (i) (44 mg). El compuesto del subepígrafe (38 mg) se obtuvo como un sólido amorfo blanco; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 6,80 (1H, d), 6,48-6,40 (2H, m), 5,89 (1H, tt), 5,89-5,73 (1H, m), 4,28-4,13 (1H, m), 4,07-3,97 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,63-3,56 (1H, m), 3,56 (2H, s), 3,40-3,30 (1H, m), 3,33 (2H, s), 3,17-2,85 (5H, m), 2,44 (3H, s), 1,96-1,85 (2H, m), 1,85-1,71 (1H, m), 1,52-1,39 (1H, m), 1,39-1,00 (4H, m), 0,81 (3H, t); LC-MS: m/z 540.

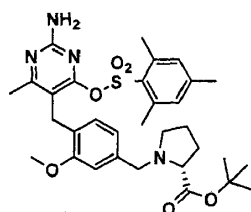
Ejemplo 13

ácido (R)-1-(4-((2-amino-4-((S)-1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)pirrolidino-2-carboxílico



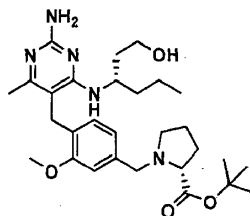
20 El compuesto del epígrafe se preparó mediante la secuencia de etapas descrita posteriormente:

(i) 1-(4-((2-amino-4-(mesitilsulfonilo)xi)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)pirrolidino-2-carboxilato de (R)-terc-butilo



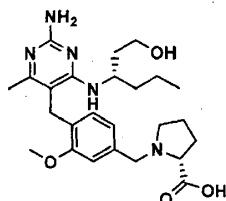
El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (vii) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (v) del ejemplo 1 (200 mg) y pirrolidino-2-carboxilato de (R)-terc-butilo (108 mg). El compuesto del subepígrafe (234 mg) se obtuvo como un sólido amorfo incoloro; LC-MS: m/z 611.

- 5 (ii) 1-(4-((2-amino-4-((S)-1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)pirrolidino-2-carboxilato de (R)-terc-butilo



El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (viii) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (i) (234 mg) y (S)-3-aminohexan-1-ol (X mg). El compuesto del subepígrafe (70 mg) se obtuvo como un sólido amorfo incoloro; LC-MS: m/z 528.

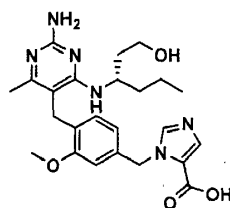
- 10 (iii) ácido (R)-1-(4-((2-amino-4-((S)-1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)pirrolidino-2-carboxílico



- 15 Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) a una solución del producto de la etapa (ii) (70 mg) en cloroformo (1,5 ml) y la mezcla se agitó a RT. Después de 12 h, se agitó metanol (10 ml) a temperatura ambiente. Después de 12 h, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadió dicarbonato potásico acuoso al 10% y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo/EtOH (3/1). La capa orgánica combinada se secó y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subepígrafe (50 mg) como un sólido blanco; ^1H RMN (metanol- d_4) ; 7,23 (1H, d), 7,02-6,97 (2H, m), 4,47 (1H, m), 4,34 (2H, s), 3,97 (3H, s), 3,85-3,80 (3H, m), 3,64 (1H, m), 3,45-3,41 (2H, m), 2,44 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,11 (2H, m), 1,96 (1H, m), 1,74-1,20 (7H, m), 0,87 (3H, t); LC-MS: m/z 472.

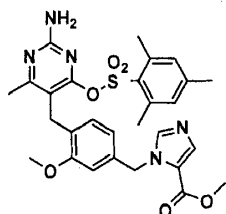
- 20 Ejemplo 14:

ácido (S)-1-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)-1H-imidazol-5-carboxílico



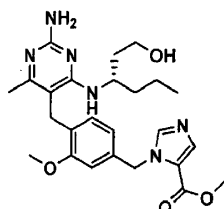
El compuesto del epígrafe se preparó mediante la secuencia de etapas descrita posteriormente:

- 25 (i) 1-(4-((2-amino-4-(mesitilenosulfonilo)xi)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo



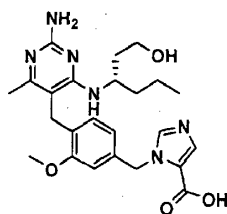
El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (vii) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (v) del ejemplo 1 (500 mg) y 1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (199 mg). El compuesto del subepígrafe (90 mg) se obtuvo como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 7,73 (1H, s), 7,61 (1H, s), 6,89 (2H, s), 6,83 (1H, d), 6,61 (1H, s), 6,55 (1H, d), 5,42 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,68 (5H, s), 2,46 (3H, s), 2,42 (6H, s), 2,26 (3H, s); LC-MS: m/z 566.

- 5 (ii) 1-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)-1H-imidazol-5-carboxilato de (S)-metilo



- 10 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (viii) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (i) (90 mg) y (S)-3-aminohexan-1-ol (56 mg). El compuesto del subepígrafe (53 mg) se obtuvo como un aceite incoloro; LC-MS: m/z 483.

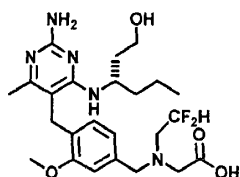
(iii) ácido (S)-1-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)-1H-imidazol-5-carboxílico



- 15 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (ix) del ejemplo 1 a partir del producto de la etapa (ii) (53 mg). El compuesto del subepígrafe (16 mg) se obtuvo como un sólido amorfo incoloro; LC-MS: m/z 469.

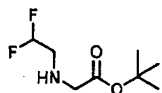
Ejemplo 15: Procedimiento alternativo para

- 20 ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético



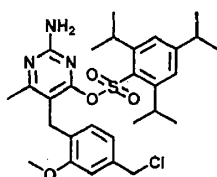
El compuesto del epígrafe se preparó mediante la secuencia de etapas descrita posteriormente:

- (i) 2-(2,2-difluoroetilamino)acetato de terc-butilo



- 25 Se añadió bromoacetato de terc-butilo (2,72 g) a una suspensión de 2,2-difluoroetilamina (1,46 g) y carbonato potásico (2,48 g) en acetonitrilo (5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 24 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y hexano (10 ml). La suspensión se lavó con la mezcla de NaHCO_3 acuoso (20 ml) y salmuera (10 ml). Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante destilación a vacío (12hPa, 78-80°C) para proporcionar el compuesto del subepígrafe (1,85 g) como un aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3); 5,82 (1H, tt, J=4,4, 56 Hz), 3,45 (2H, s), 2,98 (2H, dt, J=4,4, 15,1 Hz), 1,45 (9H, s).

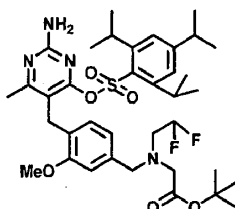
- (ii) 2,4,6-triisopropilbencenosulfonato de 2-amino-5-(4-clorometil-2-metoxibencil)-6-metilpirimidin-4-ilo



Se añadió cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (8,3 g) a una solución de 2-amino-5-(4-hidroximetil-2-metoxibencil)-6-metilpirimidin-4-ol (5,0 g) y N,N-diisopropiletilamina (11,7 g) en tetrahidrofurano (50 g) y se sometió a reflujo durante 10 h. Después de enfriar hasta TA, se añadió cloruro de litio (2,3 g) a la mezcla de reacción y se agitó durante 0,5 h, se añadió gota a gota a lo largo de 0,25 h cloruro de metanosulfonilo (4,2 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. Se añadió agua (25 g) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (25 g). La capa orgánica se lavó con agua (25 ml) y se concentró a vacío. Se añadió tolueno (20 g) al residuo y se concentró a vacío para obtener un sólido pardo claro. El sólido se precipitó con tolueno (30 g) para obtener el compuesto del subepígrafe (6,8 g).

¹H-RMN(300 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (2H, s), 6,90-6,82 (3H, m), 5,16 (2H, s a), 4,55 (2H, s), 4,10 (2H, septuplete, J=6,8Hz), 3,82 (3H, s), 3,81 (2H, s), 2,91 (1H, septuplete, J=6,8Hz), 2,32 (3H, s), 1,25 (6H, d, J=7,2Hz), 1,19 (12H, d, J=6,8Hz)

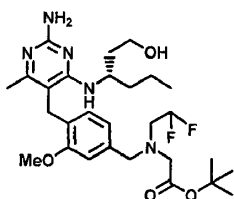
(iii) 2-((4-((2-amino-4-metil-6-(2,4,6-triisopropilfenilsulfoniloxi)pirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acetato de terc-butilo



La mezcla del producto de la etapa (i) (209 mg), la etapa (ii) (500 mg), carbonato sódico (283 mg) y yoduro potásico (44 mg) en acetonitrilo (4,0 g) se sometió a reflujo durante 7 h. Después de enfriar hasta TA, se añadió agua (7,5 ml) a la mezcla y se extrajo con una mezcla de EtOAc (10 ml) y n-heptano (4 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se precipitó con n-heptano (18 g) para proporcionar el compuesto del subepígrafe (537 mg).

¹H-RMN(300 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (2H, s), 6,83 (1H, s), 6,78 (1H, d, J=7,6Hz), 6,71 (1H, dd, J=7,6Hz, 1,2Hz), 5,74 (1H, tt, J=4,4, 56 Hz), 4,73 (2H, s a), 4,17-4,08 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,80-3,77 (5H, m), 3,33 (2H, s), 3,04 (2H, dt, J=4,4, 15 Hz), 2,93-2,85 (1H, m), 2,23 (3H, s), 1,45 (9H, s), 1,18 (6H, d, J=6,8Hz), 1,12 (12H, d, J=6,8Hz)

(iv) 2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acetato de (S)-terc-butilo



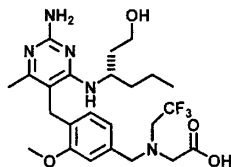
La mezcla del producto de la etapa (iii) (300 mg), (S)-3-amino-1-hexanol (98 mg) y ácido trifluoroacético (24 mg) en monoclorobenceno (1,5 ml) se sometió a reflujo durante 8 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se diluyó con tolueno (4 ml) y THF (1 ml). La mezcla se lavó con LiOH acuoso al 0,5% (10 ml) tres veces y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del subepígrafe (210 mg) como un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl₃); 6,91-6,76 (2H, m), 6,78 (1H, d, J=7,6 Hz), 5,73 (1H, tt, J=4,4, 56 Hz), 4,87 (1H, s a), 4,69 (2H, s a), 4,15-4,05 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,85 (2H, s), 3,66 (1H, s), 3,48-3,42 (2H, m), 3,30-3,07 (3H, m), 3,03 (2H, dt, J=4,4, 15 Hz), 2,35 (3H, s), 1,83-1,75 (1H, m), 1,43-0,99 (15H, m), 0,74 (3H, t, J=7,6 Hz).

(v) ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético

La mezcla del producto de la etapa (iv) (13 mg) en HCl 3 N (1 ml) se agitó a 50°C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió hasta TA y el pH de la mezcla se ajustó entre pH 5 y pH 6 con NaOH acuoso 1 N. La mezcla se extrajo con

etanol/cloroformo (1/3) y la capa orgánica se secó y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del subepígrafe (12 mg) como un polvo incoloro.

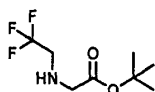
Ejemplo 16: Procedimiento alternativo de ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)acético



5

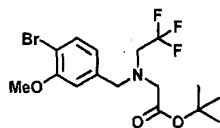
El compuesto del epígrafe se preparó mediante la secuencia de etapas descrita posteriormente:

(i) 2-(2,2,2-trifluoroetilamino)acetato de terc-butilo



10 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (i) del ejemplo 15 a partir de bromoacetato de terc-butilo (13,6 g) y 2,2,2-trifluoroetilamina (8,9 g). El compuesto del subepígrafe (11 g) se obtuvo como un aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 3,39 (2H, s), 3,20 (2H, q, J=9,4 Hz), 1,44 (9H, s).

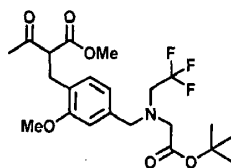
(ii) 2-((4-bromo-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)acetato de terc-butilo



15 La mezcla de 1-bromo-4-(bromometil)-2-metoxibenceno (200 mg), el producto de la etapa (i) (228 mg), carbonato potásico (179 mg) y yoduro potásico (35 mg) en N,N-dimetilacetamida (2 ml) se agitó a 75°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y la mezcla se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del subepígrafe (166 mg) como un aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆); 7,51 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,12 (1H, d, J=1,6 Hz), 6,82 (1H, dd, J=1,6, 8,0 Hz), 3,89 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,50 (2H, q, J=10 Hz), 3,35 (2H, s), 1,41 (9H, s).

20

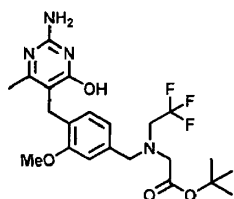
(iii) 2-(4-(((2-terc-butoxi-2-oxoetil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-2-metoxibencil)-3-oxobutanoato de metilo



25 La mezcla del producto de la etapa (ii) (110 mg), 3-hidroxi-2-metilenobutanoato de metilo (70 mg), N-metilciclohexilamina (105 mg), cloruro de tetrabutilamonio (8 mg) y dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfina)ferroceno-paladio (19 mg) en N,N-dimetilacetamida (1 ml) se agitó a 100°C durante 8 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso (10 ml). La capa orgánica se secó, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del subepígrafe (81 mg) como un aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆); 7,01 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,86 (1H, s), 6,75 (1H, d, J=7,6 Hz), 3,91-3,84 (3H, m), 3,75 (3H, s), 3,57 (3H, s), 3,48 (2H, q, J=10 Hz), 3,04-2,89 (2H, m), 2,13 (3H, s), 1,42 (9H, s). MS:APCI 462 (M+1).

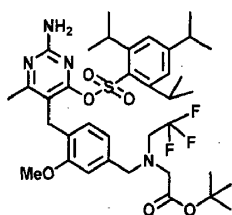
30

(iv) 2-((4-((2-amino-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)acetato de terc-butilo



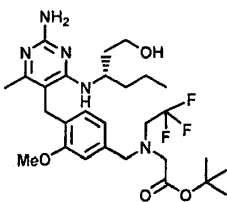
- 5 La mezcla del producto de la etapa (iii) (75 mg) y carbonato de guanidina (50 mg) en MeOH (1 ml) se agitó a 65°C durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta TA y el pH de la mezcla se ajustó alrededor de pH 8 con ácido acético y se agitó durante 0,5 h. El residuo se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del subepígrafe (35 mg) como un polvo incoloro; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆); 10,71 (1H, s), 6,87-6,84 (1H, m), 6,79-6,77 (1H, m), 6,71-6,68 (1H, m), 6,28 (2H, s), 3,85 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,52-3,45 (4H, m), 1,92 (3H, s), 1,41 (9H, s).

(v) 2-((4-((2-amino-4-metil-6-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonilo)pirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)acetato de terc-butilo



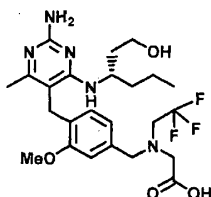
- 10
- 15 La mezcla del producto de la etapa (iv) (28 mg), cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (30 mg) y DABCO (5,5 mg) en THF (1 ml) se agitó a 40°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc (10 ml). La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso (10 ml). La capa orgánica se secó, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del subepígrafe (28 mg) como un aceite incoloro; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (2H, s), 6,88 (1H, d, J=1,2Hz), 6,79 (1H, d, J=7,6Hz), 6,71 (1H, dd, J=7,6Hz, 1,2Hz), 4,73 (2H, s), 4,15 (2H, septuplete, J=6,8Hz), 3,92 (2H, s), 3,82 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,39-3,32 (4H, m), 2,91 (1H, septuplete, J=7,2Hz), 2,25 (3H, s), 1,47 (9H, s), 1,25 (6H, d, J=6,8Hz), 1,19 (12H, d, J=6,4Hz)

20 (vi) 2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)acetato de (S)-terc-butilo



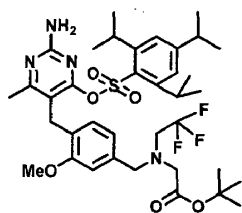
- 25 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (iv) del ejemplo 15 a partir del producto de la etapa (v) del Ejemplo 16 (25 mg). El compuesto del subepígrafe (12 mg) se obtuvo como un aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD); 7,01 (1H, s), 6,87-6,85 (1H, m), 6,81-6,78 (1H, m), 4,23-4,20 (1H, m), 3,92 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,72 (2H, s), 3,44-3,30 (6H, m), 2,24 (3H, s), 1,85-1,70 (1H, m), 1,46-1,30 (13H, m), 1,23-1,08 (2H, m), 0,81-0,77 (3H, m).

(vii) ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil) amino)acético



- 30 El compuesto del subepígrafe se sintetizó mediante el método de la etapa (v) del ejemplo 15 a partir del producto de la etapa (vi) (12 mg). El compuesto del subepígrafe (11 mg) se obtuvo como un polvo incoloro.

Ejemplo 17: Procedimiento alternativo para 2-((4-((2-amino-4-metil-6-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonilo)pirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)acetato de terc-butilo



- 5 La mezcla de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonato de 2-amino-5-(4-clorometil-2-metoxibencil)-6-metilpirimidin-4-ilo (6,0 g), 2-(2,2,2-trifluoroetilamino)acetato de terc-butilo (2,7 g), carbonato sódico (3,4 g) y yoduro potásico (0,5 g) en acetonitrilo (48 g) se sometió a reflujo durante 8 h. Después de enfriar hasta TA, se añadió agua (30 g) a la mezcla y se extrajo con tolueno (48 g). La capa orgánica se lavó con agua (30 g) y se concentró a vacío. El residuo se precipitó con n-heptano (18 g) para proporcionar el compuesto del subepígrafe (12,2 g).

Ejemplo 18: Preparación de la forma B del compuesto del Ejemplo 3

- 10 Se añadió NaOH ac. 3 M (4,2 ml) a una solución del producto de la etapa (iii) del ejemplo 3 (1,38 g) en MeOH (12,5 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se neutralizó con HCl ac. 4 M (5,0 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (5,0 ml). La suspensión resultante se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen. A continuación, los cristales precipitados se filtraron y se lavaron con agua enfriada (15 ml). Después del secado a vacío, se obtuvo la Forma B del ejemplo 3 (1,0 g) como un sólido blanco.

- 15 Ejemplo 19: Preparación de la forma A del compuesto del Ejemplo 3

El compuesto del Ejemplo 18 (45 mg) se mezcló con agua (1 ml) y acetona (0,2 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. A continuación, se añadió agua (0,5 ml) y la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, los cristales precipitados se filtraron. Después del secado a vacío, se obtuvo la Forma A del ácido del ejemplo 3 (38 mg) como un sólido blanco.

- 20 Ejemplo 20: Preparación de la forma E del Compuesto del Ejemplo 3

El compuesto del Ejemplo 19 (5 mg) se disolvió mediante EtOH (50 ml) a 90°C. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, los cristales precipitados se filtraron y se sometieron a una condición de 93% de HR durante 3 días. Se obtuvo la forma E del ejemplo 3 (2 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 21: Preparación de la forma A del Compuesto del Ejemplo 4

- 25 Se añadió NaOH 3 N (0,5 ml) a la solución del producto de la etapa (iii) del ejemplo 4 (170 mg) en MeOH (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N (1,4 ml), se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado (0,3 ml) y se extrajo con CHCl₃/EtOH (v/v = 3/1). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se añadió EtOAc (20 ml) al residuo y se sometió a ultrasonidos. La mezcla se agitó bajo una condición de reflujo durante 5 min y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado se recogió mediante filtración. Se obtuvo la Forma A del compuesto ácido del ejemplo 4 (143 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 22: Calorimetría de barrido diferencial (DSC) del compuesto obtenido en el Ejemplo 18-21.

- 35 Se investigó la respuesta calorimétrica de la muestra de prueba para incrementar la temperatura usando un calorímetro de barrido diferencial (DSC) TA Instruments Q1000. Las medidas se realizaron de 10 a 250°C con una velocidad de aumento de 10°C por minuto. De aproximadamente 0,5 a 5 mg de la muestra de prueba se pusieron en una cazuela de aluminio con tapa (rizada y perforada) bajo un flujo de nitrógeno gaseoso (50 ml/min).

El resultado se muestra en la Figura 1-4. Un pico endotérmico y un pico exotérmico aparecían a partir de 260°C.

Ejemplo 23: Análisis de rayos X del polvo del compuesto obtenido en el Ejemplo 18-21.

- 40 Se usó para el análisis un sistema Panalytical X'pert Alpha 1 con radiación de CuK α monocromática (45 kV y 40 mA). La óptica primaria contenía una protección metálica y una ranura de divergencia automática. Se prepararon muestras planas sobre las placas de fondo cero que se hicieron girar durante las medidas. La óptica secundaria contenía ranuras de Soller, una ranura antidispersión automática y un monocromador. La señal difractada se detectó con un detector (X' Celerator). Los patrones de difracción se recogieron a 4° \leq 2 θ (zeta) \leq 30-40° en un modo de barrido continuo con una exposición de 100 segundos por 0,017°. Los datos brutos se almacenaron electrónicamente.

Los resultados se muestran en la Figura 5-8 y la Tabla 1-4

Tabla 1 Datos de XRD del Ejemplo 18 (Forma B).

Pos. [2θ]	espaciamento d [\AA]	intensidad relativa [%]
6,5405	13,50317	100
9,5427	9,26071	6,19
10,1255	8,72892	75,35
10,9117	8,10168	58,65
13,0489	6,77919	10,92
13,9263	6,35398	16,1
15,2431	5,80793	15,96
16,4823	5,37392	8
16,777	5,28021	24,4
17,0169	5,2063	17,93
17,5125	5,06006	11,74
17,9973	4,92482	15,27
18,3734	4,82485	13,12
18,6586	4,75175	10,63
19,2222	4,61369	43,79
19,5965	4,52639	11,33
20,0458	4,42594	9,6
20,4279	4,34401	10,49
20,8812	4,25072	32,04
22,1453	4,01086	14,91
22,8051	3,89628	7,87
23,637	3,761	55,76
24,2084	3,67352	12,39
25,1576	3,53702	13,37

ES 2 644 702 T3

Pos. [°2θ]	espaciamento d [Å]	intensidad relativa [%]
25,6668	3,46799	15,53
25,9557	3,43004	27,97
26,5107	3,35948	14,07
27,4235	3,24969	17,76
30,814	2,89941	5,88

Tabla 2 Datos de XRD del Ejemplo 19 (Forma A).

Pos. [°2θ]	espaciamento d [Å]	intensidad relativa [%]
7,8835	11,20558	38,83
10,9385	8,08194	45,5
12,3678	7,15094	68,29
13,1016	6,75202	14,38
14,6608	6,03724	17,09
15,7499	5,62214	25,46
16,0343	5,52306	10,08
16,3252	5,4253	14,29
16,9925	5,21372	49,92
17,763	4,98927	43,88
18,3066	4,84233	10,49
18,588	4,76965	40,3
19,1668	4,62689	32,82
19,6059	4,52424	20,27
20,9633	4,23426	100
21,5335	4,12342	12,96
21,937	4,04846	31,4
22,5622	3,93768	20,21
23,3569	3,80547	19,35

ES 2 644 702 T3

Pos. [2θ]	espaciamento d [Å]	intensidad relativa [%]
23,8257	3,73164	44,83
24,4437	3,63867	57,1
25,787	3,45209	41,09
27,3243	3,26126	10,13
28,8489	3,09229	10,23
29,8528	2,99055	19,07
30,9551	2,88652	13,15
31,2064	2,86385	11,54
31,7293	2,81783	10,8
31,9519	2,79871	15,59
37,4073	2,40213	10,72

Tabla 3 Datos de XRD del Ejemplo 20 (Forma E)

Pos. [2θ]	espaciamento d [Å]	intensidad relativa [%]
8,1575	10,82981	100
11,2091	7,88743	5,81
11,5525	7,65373	6,57
11,9207	7,41815	26,96
12,8753	6,87017	48,08
14,6921	6,02448	9,64
15,0144	5,89585	5,33
15,5873	5,68043	8,02
15,8084	5,60147	8,22
16,3069	5,43135	12,71
17,4032	5,09159	7,27
18,2706	4,85179	16,74
19,2195	4,61433	5,18

ES 2 644 702 T3

Pos. [°2θ]	espaciamento d [Å]	intensidad relativa [%]
19,853	4,4685	10,6
20,0704	4,42058	11,12
20,8876	4,24944	10,7
21,3279	4,16269	10,49
21,8003	4,07355	7,31
22,0481	4,02832	5,39
22,7843	3,89979	20,23
23,1742	3,83505	9,78
23,9179	3,71747	18,89
24,5882	3,61762	11,8
24,9957	3,55956	27,96
25,402	3,50353	13,89
25,9936	3,42513	6,99

Tabla 4 Datos de XRD del Ejemplo 21 (Forma A)

Pos. [°2θ]	espaciamento d [Å]	intensidad relativa [%]
7,8637	11,23377	16,54
10,9314	8,08713	71,64
12,2995	7,1905	69,75
13,0374	6,78512	15,64
14,6241	6,05231	9,45
15,7034	5,63871	44,31
16,2899	5,43698	12,05
16,8872	5,24598	49,59
17,7791	4,98477	57,52
18,2426	4,85916	20,16
18,5466	4,7802	56,98

Pos. [°2 θ]	espaciamiento d [Å]	intensidad relativa [%]
19,0971	4,64362	28,99
19,5228	4,54331	15,32
20,9586	4,23519	100
21,4725	4,13499	15,31
21,9023	4,0548	51,87
22,5885	3,93316	15,63
23,2747	3,81872	35,35
23,7843	3,73804	33,87
24,2659	3,66493	19,29
24,5021	3,63014	52,36
25,7954	3,45099	37,51
27,2366	3,27157	14,86
28,8434	3,09287	9,74
29,8817	2,98772	16,53
31,6801	2,8221	12,73
31,9161	2,80177	9,19
36,6275	2,45146	9,52
37,0775	2,42274	10,56

Ejemplo 24: Ensayo de TLR7 humano

TLR7 humano recombinante se expresó establemente en una línea celular HEK293 que ya expresaba establemente el plásmido indicador pNiFty2-SEAP; la integración del gen indicador se mantuvo mediante selección con el antibiótico zeocina. La secuencia variante más común de TLR7 humano (representada por la secuencia EMBL AF240467) se clonó en el vector de expresión de células de mamífero pUNO y se transfectó en esta línea celular indicadora. Se seleccionaron transfectantes con expresión estable usando el antibiótico blastidina. En esta línea celular indicadora, la expresión de fosfatasa alcalina secretada (SEAP) se controla mediante el promotor compuesto NFkB/ELAM-1 que comprende cinco sitios NFkB combinados con el promotor ELAM-1 proximal. La señalización de TLR conduce a la translocación de NFkB y la activación del promotor da como resultado la expresión del gen SEAP. La activación específica para TLR7 se evaluó al determinar el nivel de SEAP producida después de la incubación durante la noche a 37°C con el compuesto estándar en presencia de dimetilsulfóxido (DMSO) al 0,1% (v/v). La inducción dependiente de la concentración de la producción de SEAP por los compuestos se expresó como la concentración del compuesto que producía la mitad del nivel máximo de inducción de SEAP para ese compuesto (EC₅₀). La actividad de TLR7 para compuestos de la presente divulgación se evaluó usando el ensayo de TLR7 humano y los resultados se muestran en la Tabla 5 posterior en la que el grado de activación de TLR7 para cada compuesto se expresa como un valor pEC₅₀.

Tabla 5

Compuesto del Ej. N°	TLR7 (pEC ₅₀)	Compuesto del Ej. N°	TLR7 (pEC ₅₀)
1	6,8	8	6,9
2	6,1	9	6,7
3	7,1	10	6,6
4	7,0	11	6,7
5	7,3	12	7,0
6	6,6	13	6,7
7	6,6	14	5,7

Ejemplo 25: Ensayo de TLR8 humano

La línea celular HEK 293 TLR8/NF-κB/SEAPorter™ (Imgenex Corporation) es una línea celular cotransfectada establemente que expresa TLR8 humano de longitud completa y el gen indicador de fosfatasa alcalina secretada (SEAP) bajo el control transcripcional de un elemento de respuesta NF-κB. La expresión de TLR8 en esta línea celular se ha probado mediante citometría de flujo. Los transfectantes con expresión estable se seleccionaron usando el antibiótico blasticidina y geneticina. La señalización de TLR conduce a la translocación de NF-κB y la activación del promotor da como resultado la expresión del gen SEAP. La activación específica para TLR8 se evaluó al determinar el nivel de SEAP producida después de la incubación durante la noche de las células a 37°C con el compuesto estándar en presencia de dimetilsulfóxido (DMSO) al 0,1% (v/v). La inducción dependiente de la concentración de la producción de SEAP por los compuestos se expresó como la concentración de compuesto que producía la mitad del nivel máximo de inducción de SEAP para ese compuesto (EC₅₀). La actividad de TLR8 para los compuestos de la presente divulgación se evaluó usando el ensayo de TLR8 humano y los resultados se muestran en la Tabla 6 posterior en la que el grado de activación de TLR8 para cada compuesto se expresa como un valor de pEC₅₀.

15 Tabla 6

Compuesto del Ej. N°	TLR8 pEC ₅₀	Compuesto del Ej. N°	TLR8 pEC ₅₀
1	<5	8	<5
2	<5	9	<5
3	<5	10	<5
4	<5	11	<5
5	<5	12	<5
6	<5	13	<5
7	<5	14	<5

Ejemplo 26: Análisis de hERG - Método 1

Cultivo celular

Las células de ovario de hámster chino K1 (CHO) que expresan hERG descritas por (Persson, Carlsson, Duker, & Jacobson, 2005) se hicieron crecer hasta la semiconfluencia a 37°C en un ambiente humidificado (5% de CO₂) en medio de Ham F-12 que contenía L-glutamina, 10% de suero de ternero fetal (FCS) y 0,6 mg/ml de higromicina (todos disponibles de Sigma-Aldrich). Antes del uso, la monocapa se lavó usando una parte alícuota de 3 ml precalentada (37°C) de Versene 1: 5.000 (Invitrogen). Después de la aspiración de esta solución, el matraz se incubó a 37°C en una incubadora con 2 ml adicionales de Versene 1:5.000 durante un periodo de 6 minutos. A

20

continuación, las células se separaron del fondo del matraz mediante un golpeo suave y a continuación se añadieron al matraz 10 ml de solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco que contenía calcio (0,9 mM) y magnesio (0,5 mM) (PBS; Invitrogen) y se aspiraron a un tubo de centrifuga de 15 ml antes de la centrifugación (50 g, durante 4 min). El sobrenadante resultante se descartó y la pella se resuspendió suavemente en 3 ml de PBS. Se retiró una parte alícuota de 0,5 ml de suspensión celular y el número de células viables (basado en la exclusión con azul de tripano) se determinó en un lector automático (Cedex; Innovatis) de modo que el volumen de la resuspensión celular se pudiera ajustar con PBS para dar la concentración final deseada. Es la concentración de células en ese punto del ensayo lo que se apunta cuando se hace referencia a esta parámetro. Células CHO-Kv1.5, que se usaron para ajustar la desviación de voltaje en IONWORKS™ HT, se mantuvieron y se prepararon para el uso del mismo modo.

10 Electrofisiología

Los principios y el funcionamiento de este dispositivo han sido descritos por (Schroeder, Neagle, Trezise & Worley, 2003). Brevemente, la tecnología se basa en una placa de 384 pocillos (PATCHPLATE™) en la que se intentó un registro en cada pocillo al usar succión hasta la posición y el mantenimiento de una célula en un pequeño orificio que separa dos cámaras de fluido aisladas. Una vez que hubo tenido lugar el sellado, la solución de la cara inferior del PATCHPLATE™ se cargó a una que contenía anfotericina B. Esto permeabiliza el parche de la membrana celular que cubre el orificio en cada pocillo y, en efecto, permitía que se hiciera un registro de fijación zonal de células enteras perforadas.

Se usó una β -test IONWORKS™ HT de Essen Instrument. No hay capacidad de calentar las soluciones en este dispositivo y de ahí que se haga funcionar a \sim t. a. (\sim 21°C), como sigue. El depósito de la posición del "Buffer" se cargó con 4 ml de PBS y el de la posición "Cells" con la suspensión de células CHO-hERG descrita anteriormente. Una placa de 96 pocillos (fondo en V, Greiner Bio-one) que contenía los compuestos que se iban a probar (a 3 veces por encima de su concentración de prueba final) se puso en la posición "Plate 1" y una PATCHPLATE™ se fijó en la estación PATCHPLATE™. Cada placa de compuestos se dispuso en 12 columnas para permitir que se construyeran diez curvas de concentración-efecto de 8 puntos; las dos columnas restantes de la placa se recogieron con vehículo (concentración final DMSO al 0,33%), para definir los valores de referencia del ensayo y una concentración de bloqueo supramáxima de cisaprida (concentración final 10 μ M) para definir el 100% de nivel de inhibición. El cabezal hidráulico (cabezal F) de IONWORKS™ HT añadió a continuación 3,5 μ l de PBS a cada pocillo de la PATCHPLATE™ y su cara inferior se perfundió con solución "interna" que tenía la siguiente composición (en mM): gluconato K (100 partes), KCl (40 partes), MgCl₂ (3,2 partes), EGTA (3 partes) y HEPES (5 partes, pH 7,25-7,30 usando KOH 10 M). Después del cebado y el desburbujeo, el cabezal electrónico (cabezal E) se movió a continuación alrededor de la PATCHPLATE™ realizando una prueba de agujeros (es decir, aplicando un impulso de voltaje para determinar si el orificio en cada pocillo está abierto). El cabezal F distribuyó a continuación 3,5 μ L de la suspensión celular descrita anteriormente en cada pocillo de la PATCHPLATE™ y se les dieron a las células 200 segundos para alcanzar y sellar el orificio en cada pocillo. Después de esto, el cabezal E se movió alrededor de la PATCHPLATE™ para determinar la resistencia al sellado obtenida en cada pocillo. Posteriormente, la solución de la cara inferior de la PATCHPLATE™ se cambió a solución "de acceso" que tiene la siguiente composición (en mM): KCl (140 partes), EGTA (1 parte), MgCl₂ (1 parte), y HEPES (20 partes, pH 7,25-7,30 usando KOH 10 M) más 100 μ g/ml de anfotericina B (Sigma-Aldrich). Después de dejar 9 minutos para que tuviera lugar la perforación del parche, el cabezal E se movió alrededor de los 48 pocillos de la PATCHPLATE™ de una vez para obtener las medidas de corriente de hERG antes del compuesto. El cabezal F añadía a continuación 3,5 μ l de solución procedente de cada pocillo de la placa de compuesto a 4 pocillos de la PATCHPLATE™ (la concentración de DMSO final es 0,33% en todos los pocillos). Esto se consiguió al mover desde el pocillo más diluido hasta el más concentrado de la placa de compuestos para minimizar el impacto de cualquier salto de compuesto. Después de aproximadamente 3,5 min de incubación, el cabezal E se movió a continuación alrededor de los 384 pocillos de la PATCHPLATE™ para obtener medidas de corriente de hERG posteriores al compuesto. De este modo, se pueden producir curvas de concentración no acumulativa-efecto en la que, con tal de que se alcancen los criterios de aceptación en un porcentaje suficiente de pocillos (véase posteriormente), el efecto de cada concentración de compuesto de prueba se basaba en el registro de entre 1 y 4 células.

La corriente de hERG anterior y posterior al compuesto se provocó mediante un solo impulso de voltaje que consistía en un período de 20 segundos manteniendo a -70 mV, una etapa de 160 milisegundos hasta -60 mV (para obtener una estimación de la fuga), una etapa de 100 milisegundos de nuevo hasta -70 mV, una etapa de 1 segundo hasta +40 mV, una etapa de 2 segundos hasta -30 mV y finalmente una etapa de 500 milisegundos hasta -70 mV. Entre los impulsos de voltaje de antes y después del compuesto, no había fijación del potencial de membrana. Las corrientes se sustrajeron de la fuga basándose en la estimación de la corriente provocada durante la etapa de +10 mV al principio del protocolo de impulsos de voltaje. Cualesquiera desviaciones del voltaje en IONWORKS™ HT se ajustaron de uno de dos modos. Cuando se determinaba la potencia del compuesto, se aplicó un aumento de voltaje despolarizante a células CHO-Kv1.5 y se apuntó el voltaje al que había un punto de inflexión en la representación de la corriente (es decir, el punto en el que se observa la activación del canal con un protocolo de aumento). El voltaje al que se producía esto se ha determinado previamente usando el mismo comando de voltaje en electrofisiología convencional y se encontró que era -15 mV (datos no mostrados); así, un potencial de desviación se podía introducir en el software IONWORKS™ HT usando este valor como un punto de referencia. Cuando se determinan las propiedades electrofisiológicas básicas de hERG, cualquier desviación se ajustó al determinar el potencial inverso

de corriente de cola en de hERG en IonWorks™ HT, compararlo con el encontrado en la electrofisiología convencional (-82 mV) y a continuación realizar el ajuste de desviación necesario en el software IONWORKS™ HT. La señal de corriente se muestrea a 2,5 kHz.

5 La magnitud de corriente de hERG antes y después del barrido se midió automáticamente a partir de las representaciones sustraídas de la fuga por el software IonWorks™ HT al tomar un promedio de 40 ms de la corriente durante el período de mantenimiento inicial a -70 mV (corriente de referencia) y sustraer esto del pico de la respuesta de corriente de cola. Los criterios de aceptación para las corrientes provocadas en cada pocillo son: resistencia al sellado antes del barrido > 60 MΩ, amplitud de la corriente de cola de hERG antes del barrido >150 pA; resistencia al sellado después del barrido > 60 MΩ. El grado de inhibición de la corriente de hERG se puede evaluar al dividir la corriente de hERG posterior al barrido por la corriente de hERG anterior al barrido respectiva para cada pocillo. Referencias: Persson, F. y cols, J Cardiovasc. Electrophysiol., 16, 329-341 (2005), y Schroeder, K. y cols, J Biomol Screen., 8, 50-64, (2003).

Ejemplo 27: Análisis de hERG - Método 2

15 La corriente de potasio de hERG se midió en células de ovario de hámster chino K1 (CHO) que expresan establemente hERG. Los experimentos se realizaron usando un sistema de fijación zonal plana automático QPATCH HT (Sophion Bioscience A/S). La aplicación de presión para formar gigasellados y la configuración de la fijación zonal de células enteras se establecieron usando el software de ensayo QPATCH. Los experimentos de fijación zonal se realizaron en modo de fijación de voltaje y las corrientes de células enteras se registraron a partir de células individuales. Se aplicó en siguiente protocolo de estimulación para investigar los efectos de los compuestos sobre el canal de potasio de hERG: El potencial de membrana se mantuvo a -80 mV y se despolarizó repetitivamente (cada 20 s) hasta +20 mV durante 5 s después de que el impulso hasta -50 mV durante 20 ms sirviera para definir los valores de referencia, seguido por una etapa de repolarización hasta -50 mV durante 5 s para evaluar la amplitud de la corriente de cola. Los experimentos se efectuaron a temperatura ambiente (22±2°C).

25 Los efectos de los compuestos se determinaron a partir de aplicaciones acumulativas de 4 concentraciones crecientes y se calcularon como porcentaje de corriente bloqueada. Los puntos de datos se ajustaron con la ecuación de Hill para calcular las concentraciones de inhibición semimáxima. La solución de prueba incluye:

Solución extracelular (mM): 2 mM de CaCl₂, 1 mM de MgCl₂, 10 mM de HEPES, 4 mM de KCl, 145 mM de NaCl y 10 mM de glucosa; y solución intracelular (mM): 5,4 mM de CaCl₂, 1,8 mM de MgCl₂, 10 mM de HEPES, 31 mM de KOH, 10 mM de EGTA, 120 mM de KCl, y 4 mM de ATP.

30 Los resultados de los análisis de hERG se muestran en la Tabla 7:

Tabla 7

Ej. N°	hERG (Método 1) μM	hERG (Método 2) μM
1	>33	>10
2		>10
3	>33	>10
4		>10
5	>33	>10
6	>33	>10
7		>10
8		>10
9		>10

Ejemplo 28: Estudios de crecimiento de tumores en Renca, un modelo tumoral de carcinoma renal singeneico murino

Los experimentos se efectuaron sobre ratones hembra (genotipo Balb/C, al menos 5 semanas de edad). Las células tumorales de ratón Renca (Cancer Chemother Pharmacol. 1995; 36 (1): 7-12) fueron suministradas amablemente por el Dr. T. Fujioka del Department of Urology, Iwate Medical University School of Medicine. Células tumorales de ratón Renca (5×10^4) fueron implantadas subcutáneamente en el costado de los ratones el día 0. Los ratones se trataron bien con vehículo de fármaco (metilcelulosa al 0,5%), bien con el compuesto del Ejemplo 3 (0,3 mg/kg una vez a la semana) o bien con el compuesto del Ejemplo 4 (3 mg/kg una vez a la semana) administrados oralmente (p.o.) los días 1, 8 y 15. Los volúmenes de los tumores se evaluaron al menos dos veces por semana mediante medidas bilaterales con calibre de nonio. La inhibición del crecimiento de los tumores desde el inicio del tratamiento se evaluó mediante una comparación de las diferencias en el grado de crecimiento de los tumores entre los grupos tratados con control y compuesto del Ejemplo 3, según se muestra en la Figura 9.

La inhibición del crecimiento de los tumores desde el inicio del tratamiento se evaluó mediante una comparación de las diferencias en el grado de crecimiento de los tumores entre los grupos tratados con control y compuesto del Ejemplo 4, según se muestra en la Figura 10.

La Figura 9 y la Figura 10 muestran que el compuesto del Ejemplo 3 y 4 inhibía el crecimiento de los tumores a través de la administración oral.

Ejemplo 29: Estudios de metástasis en LM8, un modelo tumoral de osteosarcoma murino

Los experimentos fueron realizados sobre ratones hembra (genotipo C3H, al menos 5 semanas de edad). Las células tumorales de ratón LM8 (RCB1450) fueron adquiridas de RIKEN. Células tumorales de ratón LM8 (3×10^6) fueron implantadas subcutáneamente en el costado de los ratones en día 0. Los ratones del grupo de radioterapia sola (RT) y el grupo de combinación fueron anestesiados y recibieron radioterapia (2 Gy) los días 11, 12, 13, 14 y 15. Los ratones del grupo de combinación también fueron tratados con cualquiera de los fármacos: un compuesto del Ejemplo 3 (10 mg/kg una vez a la semana) o un compuesto del Ejemplo 4 (5 mg/kg una vez al mes) administrados intravenosamente (i.v.) los días 11, 18, 25 y 32. Los ratones fueron sometidos a eutanasia el día 36 y los pulmones se aislaron. Cada pulmón se secó y se observó la metástasis.

En comparación con el grupo de control, la metástasis pulmonar se inhibía significativamente en el grupo tratado con RT y el grupo de combinación. En comparación con el grupo de RT, la metástasis pulmonar se inhibía significativamente en el grupo de combinación, según se muestra en la Figura 11.

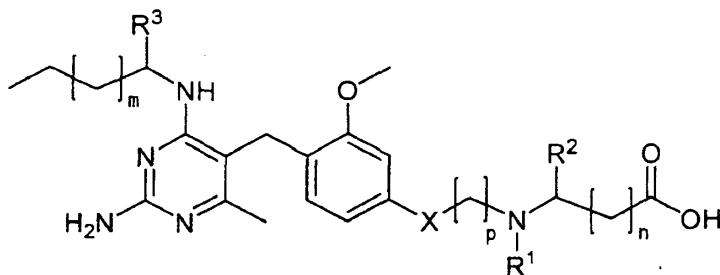
Ejemplo 30: Estudios de supervivencia en CT26, un modelo tumoral de carcinoma de colon singeneico murino

Los experimentos fueron realizados sobre ratones hembra (genotipo Balb/C, al menos 5 semanas de edad). Las células tumorales de ratón CT26 (CRL-2638) se adquirieron de ATCC. Las células tumorales de ratón CT26 (1×10^6) fueron implantadas subcutáneamente en el costado de los ratones en día 0. Los ratones del grupo de radioterapia sola (RT) y el grupo de combinación fueron anestesiados y recibieron radioterapia (2 Gy) los días 7, 8, 9, 10 y 11. Los ratones del grupo de combinación también fueron tratados con un compuesto del Ejemplo 3 (30 mg/kg una vez a la semana) administrado oralmente (p.o.) o el Ejemplo 4 (5 mg/kg una vez a la semana) administrado intravenosamente (i. v.) los días 7, 14, 22 y 27. Los volúmenes de los tumores se evaluaron al menos dos veces por semana mediante medidas bilaterales con calibre de nonio. El período de supervivencia se determinó mediante el tiempo empleado para que los tumores alcanzaran 4 veces el volumen en el momento del tratamiento. Los ratones del grupo de tratamiento de combinación sobrevivían significativamente más que el grupo de control o tratamiento con RT, Figura 12 y 13.

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

en el que:

5 n es 0, 1, o 2;

m es 1 o 2;

p es 1, 2, o 3, con la condición de que cuando X sea oxígeno, p sea 2 o 3, y cuando X sea un enlace sencillo, p sea 1;

X es oxígeno o un enlace sencillo;

10 R¹ se elige de hidrógeno, grupos alquilo C₁₋₄, grupos alquil(C₁₋₃)-(CH₂)- en los que el resto alquilo C₁₋₃ está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, grupos alquilo C₁₋₄ sustituidos con ciano, grupos alcoxi(C₁₋₃)-alquilo(C₂₋₄), grupos cicloalquilo C₃₋₆, grupos alquil(C₁₋₄)-carbonilo, y formilo;

R² se elige de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄;

15 o R¹ y R² junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están ligados forman un anillo de heterociclilo saturado o insaturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional elegido de N, O y S, en donde dicho heteroátomo N puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

R³ se elige de hidrógeno, hidroximetilo y 2-hidroxietilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que m es 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R³ es 2-hidroxietilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que R² es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto según la reivindicación 4 o 5, en el que X es un enlace sencillo y p es 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, en el que X es oxígeno y p es 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el que n es 0 o 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno y los átomos de carbono a los que están ligados forman un anillo de heterociclilo saturado o insaturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, en donde dicho heteroátomo N puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto según la reivindicación 9, en el que R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno y los átomos de carbono a los que están ligados forman un anillo de heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros que contiene

opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, en donde dicho heteroátomo N puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto según la reivindicación 10, en el que el anillo de heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros es pirrolidina, piperidina, morfolina o piperacina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 12. El compuesto según la reivindicación 9, en el que R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno y los átomos de carbono a los que están ligados forman un anillo de heterociclilo insaturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, en donde dicho heteroátomo N puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 13. El compuesto según la reivindicación 12, en el que el anillo de heterociclilo insaturado de 5 o 6 miembros es imidazol; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que n es 0, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en el que X es oxígeno y p es 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 16. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en el que X es un enlace sencillo y p es 1.

17. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R¹ es alquilo C₁₋₄, alquil(C₁₋₃)-(CH₂)- en donde el alquilo C₁₋₃ está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, alquilo C₁₋₄ sustituido con ciano, alcoxi(C₁₋₃)-alquilo(C₂₋₄), cicloalquilo C₃₋₆, alquil(C₁₋₄)-carbonilo o formilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 18. El compuesto según la reivindicación 17, en el que R¹ es etilo, 2-monofluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o acetilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto según la reivindicación 18, en el que R¹ es etilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o acetilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metil-pirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(etil)amino)acético;

25 ácido 2-((4-((2-amino-4-(butilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(etil)amino)acético;

ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metil-pirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)acético;

ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metil-pirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)acético;

30 ácido (S)-3-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metil-pirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(etil)amino)propanoico;

ácido (S)-3-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metil-pirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)amino)propanoico;

35 ácido (S)-2-(N-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metil-pirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)acetamido)acético;

ácido (R)-1-(3-(4-((2-amino-4-((S)-1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)pirrolidino-2-carboxílico;

ácido (S)-1-(3-(4-((2-amino-4-((S)-1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metilpirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)pirrolidino-2-carboxílico;

40 ácido (S)-3-((3-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metil-pirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)(etil)amino)propanoico;

ácido (S)-2-((3-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metil-pirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)(etil)amino)acético;

45 ácido (S)-2-((3-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metil-pirimidin-5-il)metil)-3-metoxifenoxi)propil)(2,2-difluoroetil)amino)acético;

ácido (R)-1-(4-((2-amino-4-((S)-1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metil-pirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)pirrolidino-2-carboxílico;

(S)-1-(4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metil-pirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)-1H-imidazol-5-carboxílico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

21. Ácido 2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metil-pirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)-amino)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 22. Ácido 2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metil-pirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)-amino)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metil-pirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2-difluoroetil)-amino)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 24. Ácido (S)-2-((4-((2-amino-4-(1-hidroxihexan-3-ilamino)-6-metil-pirimidin-5-il)metil)-3-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)-amino)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento del cáncer.

26. Una composición farmacéutica que comprende

15 al menos una entidad elegida de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y

al menos un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

27. Al menos una entidad elegida de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica mediada solo o en parte por TLR7 en un sujeto.

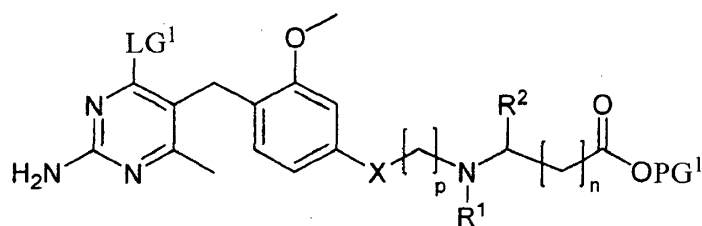
20 28. La al menos una entidad para el uso según la reivindicación 27, en la que la enfermedad o afección médica mediada solo o en parte por TLR7 es cáncer.

25 29. La al menos una entidad para el uso según la reivindicación 28, en la que el cáncer se elige de cáncer de vejiga urinaria, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de útero, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer renal, cáncer ovárico, cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer cerebral, mieloma maligno y tumores linfoproliferativos.

30. La al menos una entidad para el uso según la reivindicación 27, en la que la enfermedad o la afección médica mediada solo o en parte por TLR7 es asma, COPD, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, hepatitis B, hepatitis C, HIV, HPV, infecciones bacterianas o dermatosis.

30 31. Un método para preparar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal farmacéutica del mismo, que comprende una etapa de (1) y (2) :

(1) poner en contacto un compuesto de Fórmula (II):



(II)

en el que n es 0, 1 o 2;

p es 1, 2 o 3, con la condición de que p sea 2 o 3 cuando X sea oxígeno y p sea 1 cuando X sea un enlace sencillo;

35 X es oxígeno o un enlace sencillo;

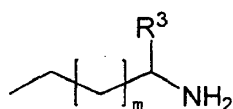
R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquil(C₁₋₃)-(CH₂)- en donde el alquilo C₁₋₃ está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, alquilo C₁₋₄ sustituido con ciano, alcoxi(C₁₋₃)-alquilo(C₂₋₄), cicloalquilo C₃₋₆, alquil(C₁₋₄)-carbonilo o formilo;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

o R¹ y R² junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están ligados forma un anillo de heterociclilo saturado o insaturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, en donde dicho heteroátomo N puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

LG¹ es un grupo de salida; y

- 5 PG¹ es un grupo protector de ácido carboxílico;
con un compuesto de Fórmula (III):

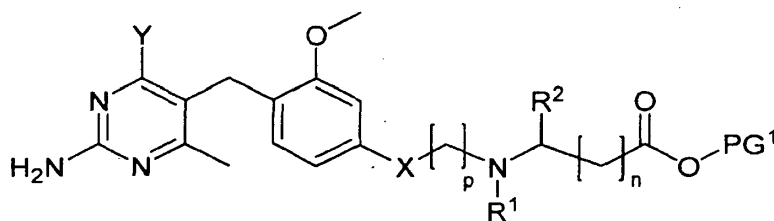


(III)

en el que m es 1 o 2; y R³ es hidrógeno, hidroximetilo o 2-hidroxietilo;
en presencia de una base, y

- 10 (2) retirar el grupo protector del compuesto obtenido en la etapa (1), y
(3) formar una sal farmacéuticamente aceptable si es necesario.

32. Un compuesto de Fórmula (IV):



(IV)

en el que:

- 15 n es 0, 1 o 2;
p es 1, 2 o 3, con la condición de que p sea 2 o 3 cuando X sea oxígeno y p sea 1 cuando X sea un enlace sencillo;
X es oxígeno o un enlace sencillo;
R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquil(C₁₋₃)-(CH₂)- en donde el alquilo C₁₋₃ está sustituido con 1, 2 o 3 átomos de flúor, alquilo C₁₋₄ sustituido con ciano, alcoxi(C₁₋₃)-alquilo(C₂₋₄), cicloalquilo C₃₋₆, alquil(C₁₋₄)-carbonilo o formilo;
- 20 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
o R¹ y R² junto con los átomos de nitrógeno y carbono a los que están ligados forman un anillo de heterociclilo saturado o insaturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, en donde dicho heteroátomo N puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;
- Y es hidroxilo o un grupo de salida; y
- 25 PG¹ es a grupo protector de ácido carboxílico;
o una sal del mismo.

Fig. 1

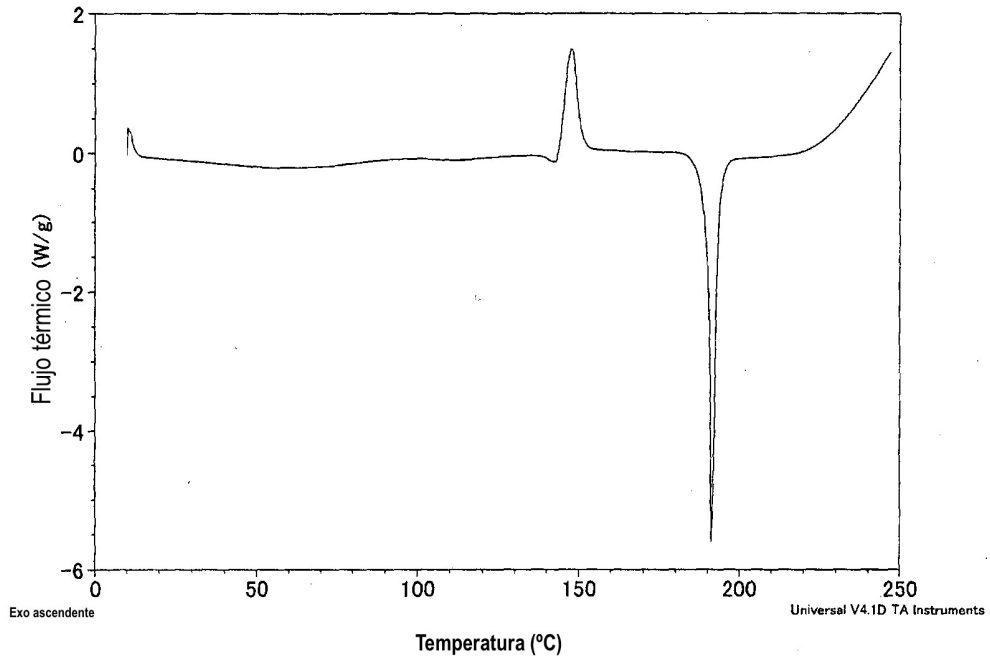


Fig. 2

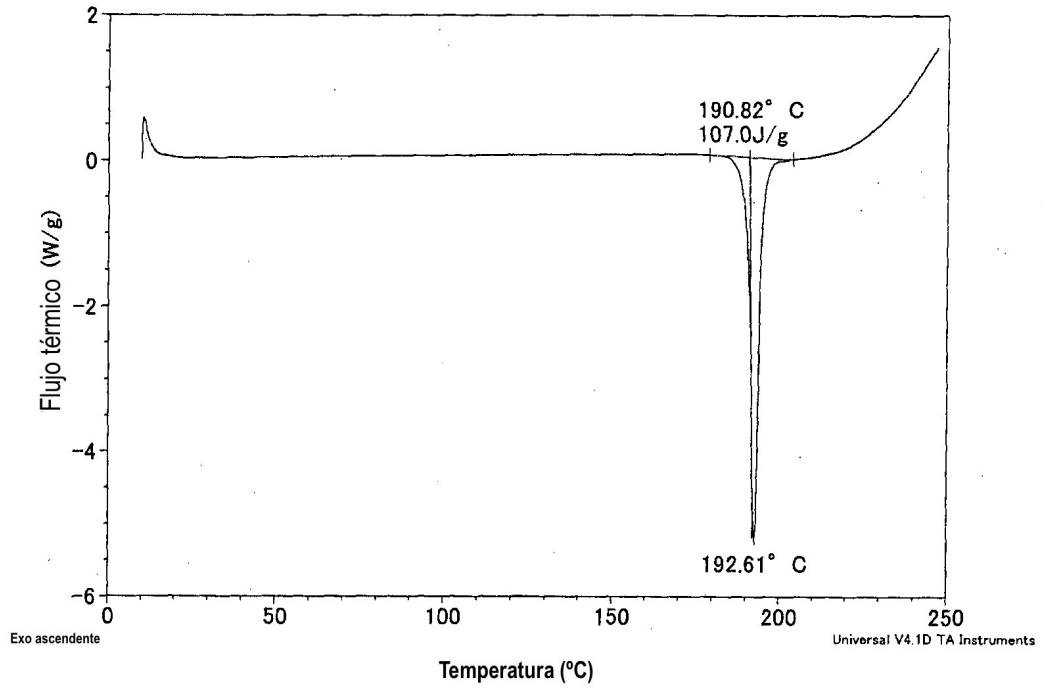


Fig. 3

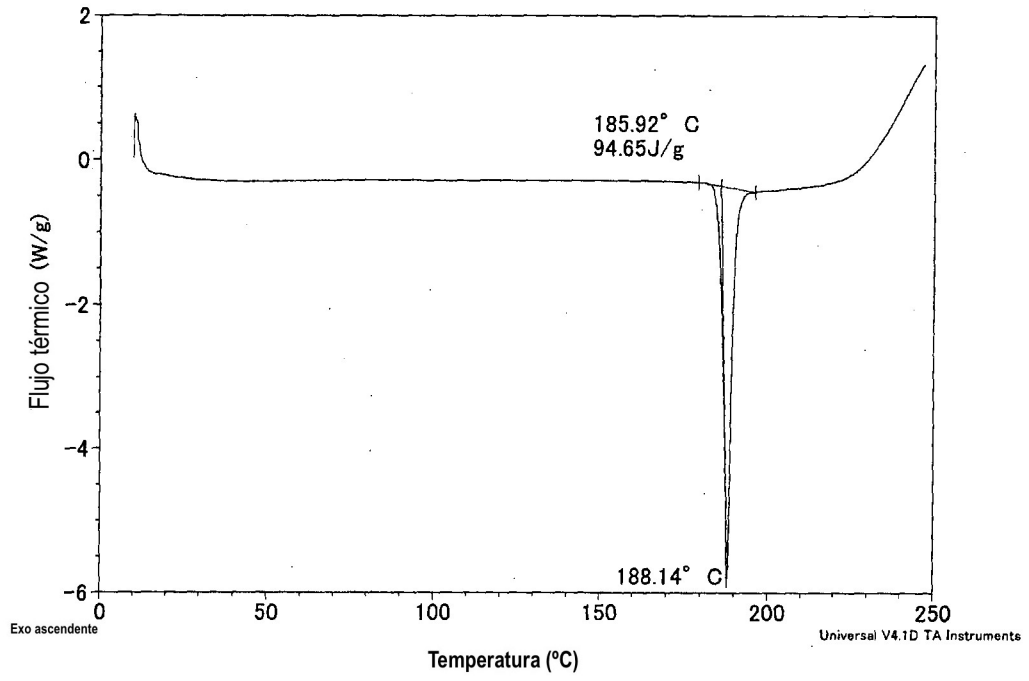


Fig. 4

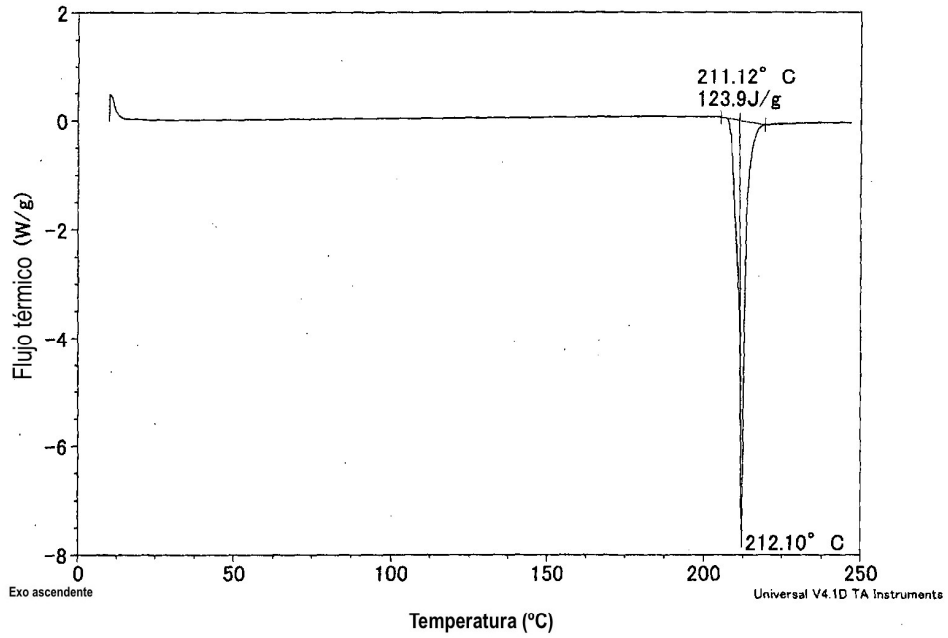


Fig. 5

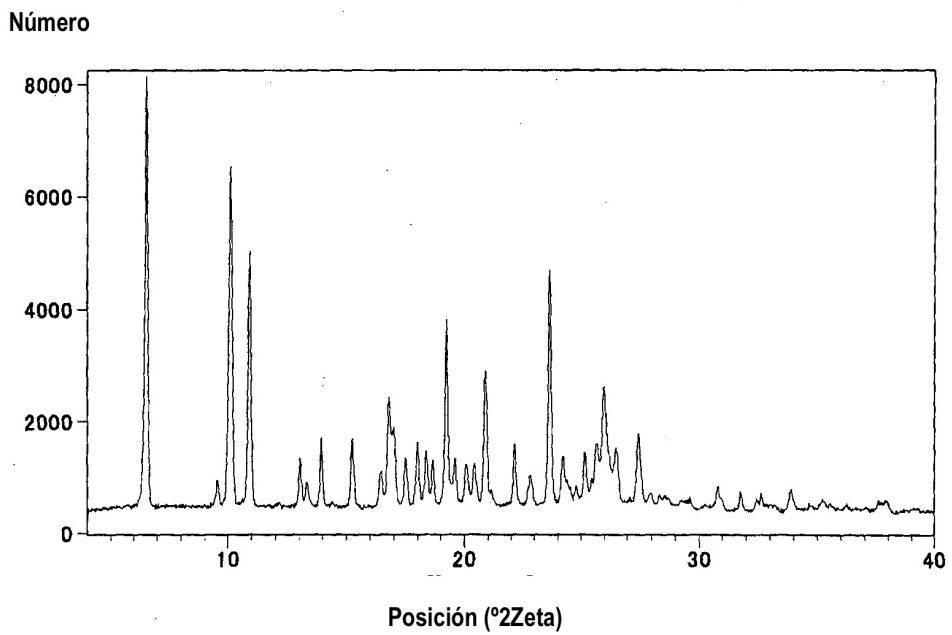


Fig. 6

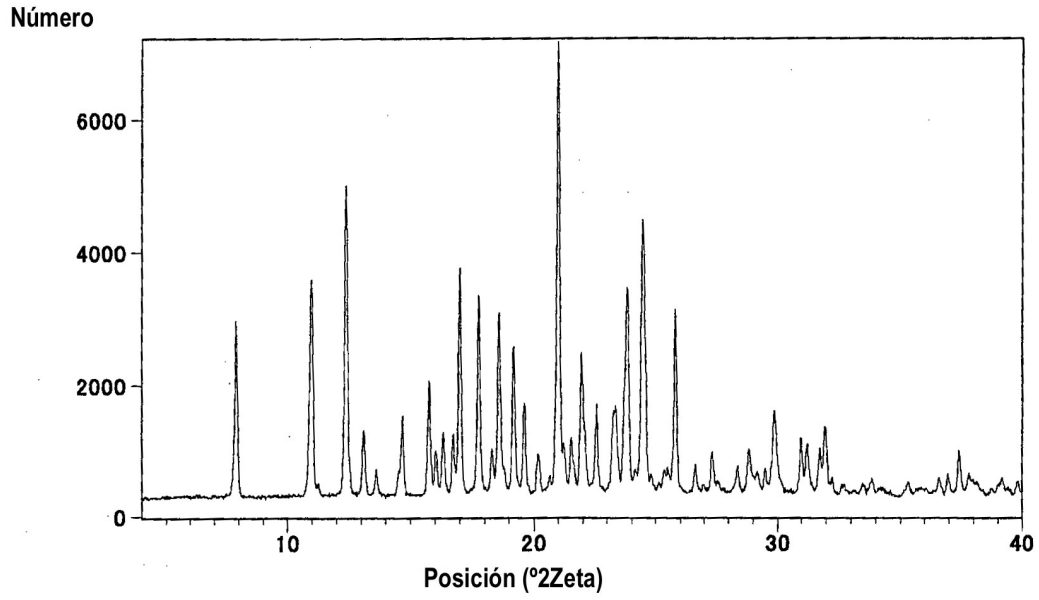


Fig. 7

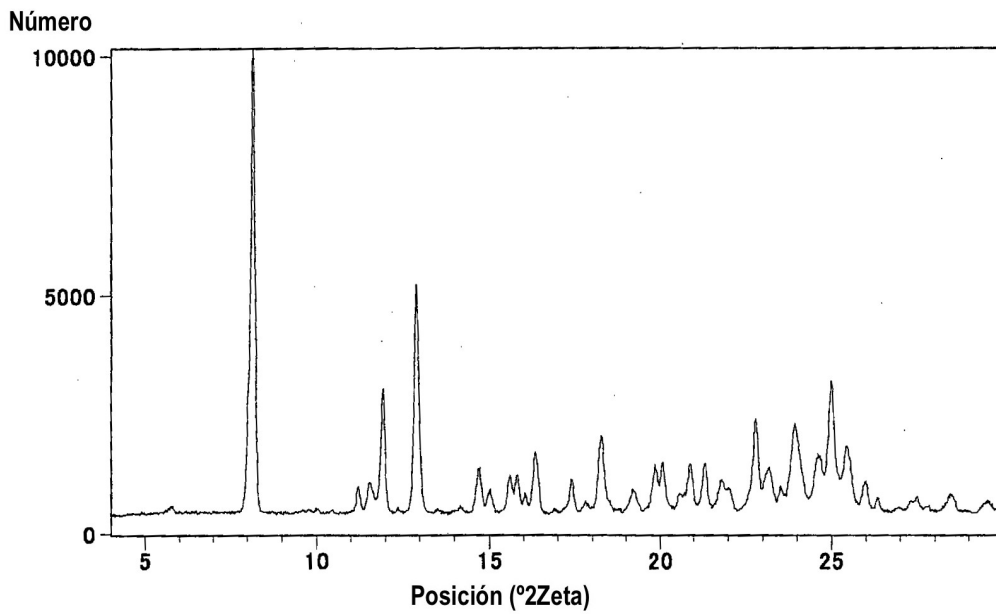


Fig. 8

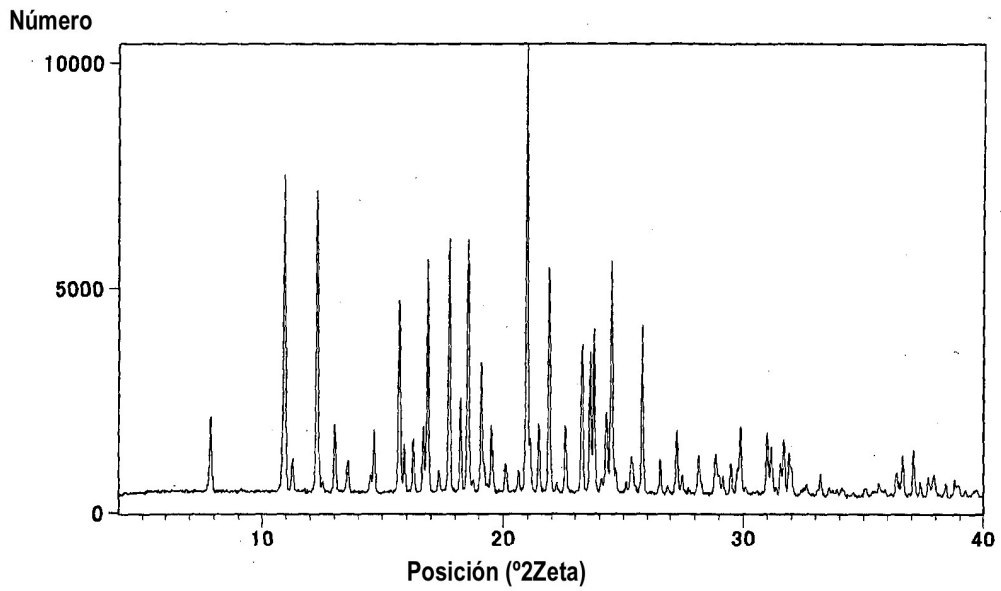


Fig. 9

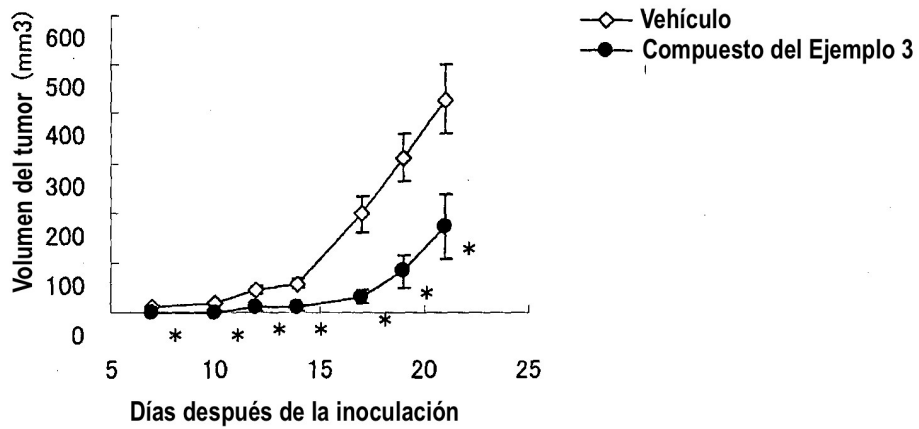


Fig. 10

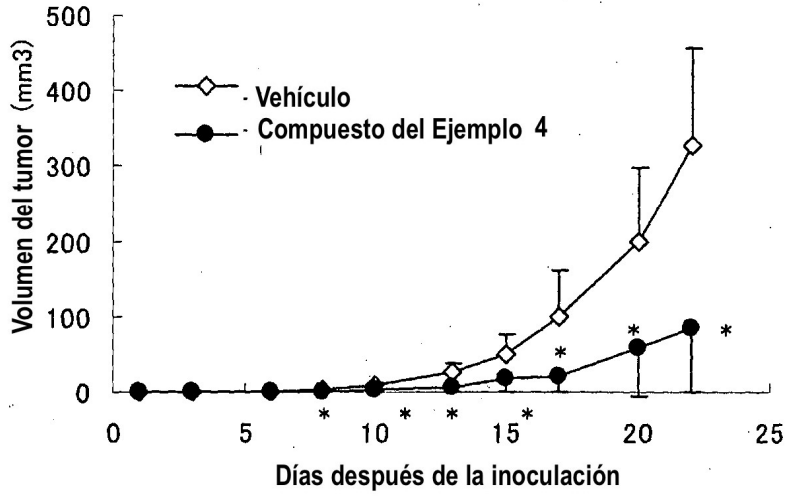


Fig. 11

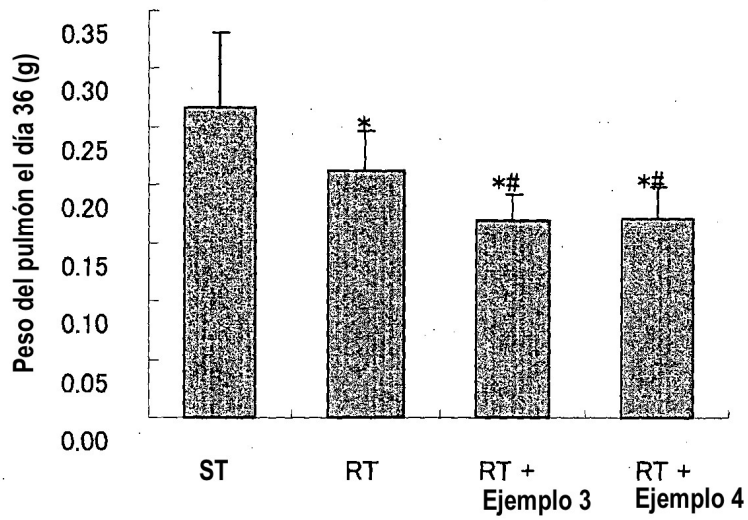


Fig. 12

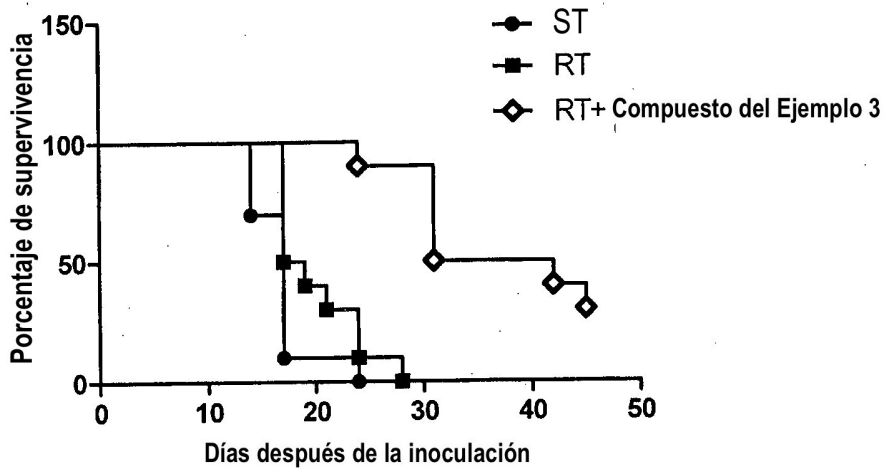


Fig. 13

