

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 226**

51 Int. Cl.:

**C07F 9/6574** (2006.01)

**C07H 19/20** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

**A61P 37/04** (2006.01)

**A61K 39/39** (2006.01)

**A61K 31/7084** (2006.01)

**A61K 31/665** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.06.2015 PCT/EP2015/062281**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2015 WO15185565**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2015 E 15729108 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 3152217**

54 Título: **Dinucleótidos cíclicos como moduladores de STING**

30 Prioridad:

**04.06.2014 GB 201409911**

**29.01.2015 GB 201501466**

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

**30.11.2018**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY  
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)  
980 Great West Road, Brentford  
Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**BIGGADIKE, KEITH;  
CHAMPIGNY, AURELIE CECILE;  
COE, DIANE MARY;  
NEEDHAM, DEBORAH y  
TAPE, DANIEL TERENCE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 692 226 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

Dinucleótidos cíclicos como moduladores de STING

Nuevos compuestos

**Campo de la invención**

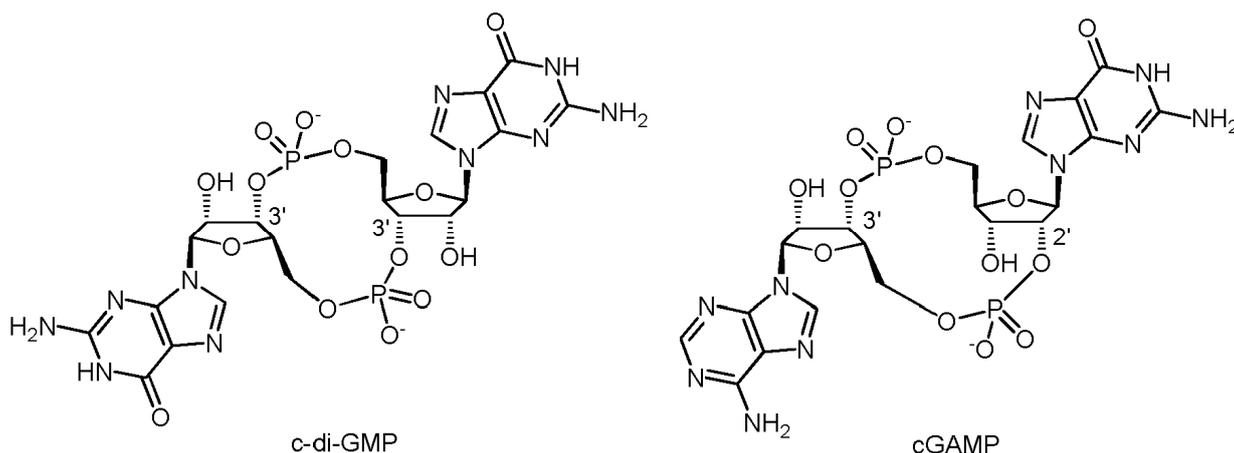
5 La presente invención se refiere a compuestos, composiciones, combinaciones y medicamentos que contienen dichos compuestos y a los procedimientos para su preparación. La invención también se refiere a dichos compuestos, combinaciones, composiciones y medicamentos, para uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que la modulación de STING (Stimulator of Interferon Genes) es beneficiosa, por ejemplo en enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas, cáncer y como adyuvantes de vacunas.

**Antecedentes de la invención**

Los vertebrados están constantemente amenazados por la invasión de microorganismos y han desarrollado mecanismos de defensa inmunológica para eliminar patógenos infecciosos. En los mamíferos, este sistema inmunitario comprende dos ramas; inmunidad innata e inmunidad adaptativa. El sistema inmunitario innato es la primera línea de defensa iniciada por los Receptores de Reconocimiento de Patrones (RRP) que detectan ligandos de los patógenos, así como también los patrones moleculares asociados al daño (Takeuchi O. *et al.*, *Cell*, 2010: 140, 805-820). Se ha identificado un número creciente de estos receptores, incluidos los receptores tipo Toll (TLR), los receptores de lectina tipo C, los receptores tipo I (RIG-I) génicos inducibles por el ácido retinoico y los receptores tipo NOD (NLR) y también los detectores de ADN bicatenario. La activación de los RRP conduce al aumento de los genes que intervienen en la respuesta inflamatoria, incluidos los interferones tipo 1, las citocinas proinflamatorias y las quimiocinas que suprimen la replicación de patógenos y facilitan la inmunidad adaptativa.

La proteína adaptadora STING (Stimulator of Interferon Genes), también conocida como TMEM 173, MPYS, MITA y ERIS, ha sido identificada como una molécula de señalización principal en la respuesta inmunitaria innata a los ácidos nucleicos citosólicos (Ishikawa H. y Barber G. N., *Nature*, 2008: 455, 674-678; documento WO2013/1666000). La activación de STING da como resultado un aumento de las vías de IRF3 y NFκB que conducen a la inducción de Interferón-β y otras citocinas. STING es crítica para las respuestas al ADN citosólico de origen patógeno o del anfitrión, y de ácidos nucleicos raros llamados dinucleótidos cíclicos (DNC)

Los DNC se identificaron por primera vez como mensajeros secundarios bacterianos responsables del control de numerosas respuestas en la célula procarionótica. Los DNC bacterianos, como c-di-GMP, son moléculas simétricas caracterizadas por dos enlaces 3',5' fofodiéster.



La activación directa de STING por DNC bacterianos se ha confirmado recientemente por cristalografía de rayos X (Burdette D. L. y Vance R. E., *Nature Immunology*, 2013: 14, 19-26). Los DNC bacterianos y sus análogos han atraído por consiguiente el interés como posibles adyuvantes de vacunas (Libanova R. *et al.*, *Microbial Biotechnology* 2012: 5, 168-176; documentos WO2007/054279 y WO2005/087238).

Más recientemente, la respuesta al ADN citosólico se ha dilucidado y se ha demostrado que conlleva la generación, por una enzima llamada GMP-AMP sintasa cíclica (cGAS, anteriormente conocida como C6orf150 o MB21D1), de una nueva molécula de señalización de DNC de mamífero identificada como cGAMP, que luego activa STING. A diferencia de las DNC bacterianas, cGAMP es una molécula asimétrica caracterizada por sus enlaces mixtos de fofodiéster de 2', 5' y 3',5'. (Gao P. *et al.*, *Cell*, 2013: 153, 1-14). La interacción de cGAMP (II) con STING también se ha demostrado por cristalografía de rayos X (Cai X. *et al.*, *Molecular Cell*, 2014: 54, 289-296). Las DNC que

tienen un enlace mixto 2',5' y 3',5' fosfodiéster se describen en Tezuka *et al. Chemistry Letters* 41, 1723-1725, 9 (2012), Luo *et al. Molecular Biosystems* 9, 1535 (2013), Shanahan *et al. Journal of the American Chemical Society* 133, 15578-15592 (2011) y Libanova *et al., Microbial Biotechnology*, 5 168-176 (2011).

El interferón se describió por primera vez como una sustancia que podría proteger a las células de la infección vírica (Isaacs y Lindemann, *J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci.* 1957: 147, 258-267). En el hombre, los interferones de tipo I son una familia de proteínas relacionadas codificadas por genes en el cromosoma 9 y que codifican al menos 13 isoformas de interferón alfa (IFN $\alpha$ ) y una isoforma de interferón beta (IFN $\beta$ ). El IFN $\alpha$  biotecnológico fue el primer producto biológico aprobado y se ha convertido en un tratamiento importante en las infecciones víricas y en el cáncer. Además de la actividad antivírica directa en las células, se sabe que los interferones son potentes moduladores de la respuesta inmunitaria, que actúan sobre las células del sistema inmunitario.

La administración de un compuesto de molécula pequeña que podría estimular la respuesta inmunitaria innata, incluida la activación de interferones de tipo I y otras citocinas, podría convertirse en una estrategia importante para el tratamiento o la prevención de enfermedades humanas, incluidas las infecciones víricas. Este tipo de estrategia inmunomoduladora tiene potencial para identificar compuestos que pueden ser útiles no solo en enfermedades infecciosas sino también en cáncer (Krieg. *Curr. Oncol. Rep.*, 2004: 6 (2), 88-95), enfermedades alérgicas (Moisan J. *et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2006: 290, L987-995), otras afecciones inflamatorias como la enfermedad del intestino irritable (Rakoff-Nahoum S., *Cell.*, 2004, 23, 118 (2): 229-41) y como adyuvantes de vacunas (Persing *et al. Trends Microbiol.* 2002: 10 (10 Suppl.), S32-7).

Las enfermedades alérgicas están relacionadas con una respuesta inmunitaria a los alérgenos con sesgo Th2. Las respuestas Th2 están relacionadas con concentraciones elevadas de IgE, que, por sus efectos sobre los mastocitos, favorece una hipersensibilidad a los alérgenos, lo que produce los síntomas observados, por ejemplo, en la rinitis alérgica y el asma. En individuos sanos, la respuesta inmunitaria a los alérgenos es más equilibrada con una respuesta mixta de Th2/Th1 y linfocitos T reguladores. Se ha demostrado que la inducción de interferones de tipo 1 produce la reducción de las citocinas de tipo Th2 en el entorno local y favorece las respuestas de Th1/Treg. En este contexto, la inducción de interferones tipo 1 mediante, por ejemplo, la activación de STING, puede ofrecer ventajas en el tratamiento de enfermedades alérgicas como el asma y la rinitis alérgica (Huber J. P. *et al. J. Immunol.* 2010: 185, 813-817).

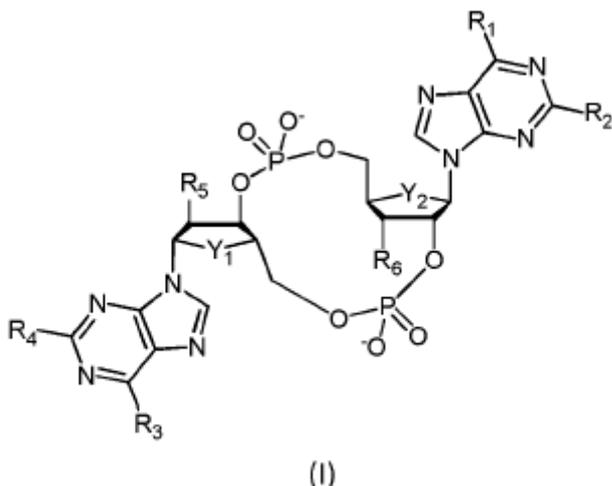
Se ha demostrado que determinados compuestos de la invención se unen a STING e producen interferones de tipo 1 y otras citocinas en incubación con PBMC humanas. Los compuestos que producen interferones humanos pueden ser útiles en el tratamiento de diversos trastornos, por ejemplo, el tratamiento de enfermedades alérgicas y otras afecciones inflamatorias, como la rinitis alérgica y el asma, el tratamiento de enfermedades infecciosas y el cáncer, y también pueden ser útiles como adyuvantes de vacunas. Determinados compuestos de la invención pueden unirse a STING pero actúan como antagonistas y éstos podrían ser útiles en el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades autoinmunitarias.

Determinados compuestos de la invención pueden ser potentes inmunomoduladores y, por consiguiente, se debe tener cuidado en su manejo.

Se prevé que el tratamiento de STING con agentes de activación o inhibidores puede ser un enfoque prometedor para el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que la modulación de la vía del IFN tipo 1 es beneficiosa, incluidas enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas, cáncer y como adyuvantes de vacunas.

**Compendio de la invención**

En un aspecto se proporciona un compuesto de fórmula (I)



en donde

5  $Y_1$  e  $Y_2$  son independientemente  $CH_2$  u  $O$ ; y al menos uno si  $Y_1$  e  $Y_2$  es  $CH_2$

$R_1$  es  $OH$  y  $R_2$  es  $NH_2$  o  $R_1$  es  $NH_2$  y  $R_2$  es  $H$ ;

$R_3$  es  $OH$  y  $R_4$  es  $NH_2$  o  $R_3$  es  $NH_2$  y  $R_4$  es  $H$ ;

$R_5 = OH, F$ ;

$R_6 = OH, F$ ;

10 Incluidos sus tautómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más de los excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en tratamientos.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la modulación STING es beneficiosa.

20 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de inflamación, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas, cáncer y como adyuvantes de vacunas.

En un aspecto adicional de la presente invención, se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la modulación STING es beneficiosa en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 En un aspecto adicional de la presente invención, se describe un método de tratamiento de la inflamación, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas y cáncer en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la modulación de STING es beneficiosa.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de inflamación, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas y cáncer.

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional.

5 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional y uno o más de los excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional para su uso en tratamientos.

10 En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que es beneficiosa la modulación de STING.

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional para uso en el tratamiento de inflamación, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas y cáncer.

15 En un aspecto adicional de la presente descripción, se describe un método para el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la modulación de STING es beneficiosa en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional.

20 En un aspecto adicional de la presente descripción, se describe un método de tratamiento de enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas y cáncer en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional.

En un aspecto adicional, se proporciona además un adyuvante de vacuna que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 En un aspecto adicional, se proporciona además una composición inmunógena que comprende un antígeno o una composición antigénica y un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, se proporciona además una composición inmunógena que comprende un antígeno o una composición antigénica y un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades.

30 En un aspecto adicional, se proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de una composición inmunógena que comprende un antígeno o composición antigénica, para el tratamiento o prevención de enfermedades.

35 En un aspecto adicional, se describe además un método para tratar o prevenir una enfermedad que comprende la administración a una persona que padece o es susceptible de padecer una enfermedad, una composición inmunógena que comprende un antígeno o una composición antigénica y un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, se proporciona además una composición de vacuna que comprende un antígeno o una composición antigénica y un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades.

40 En un aspecto adicional, se proporciona además una composición de vacuna que comprende un antígeno o una composición antigénica y un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades.

En un aspecto adicional, se proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de una composición de vacuna que comprende un antígeno o una composición antigénica, para el tratamiento o prevención de enfermedades.

45 En un aspecto adicional, se describe además un método para tratar o prevenir una enfermedad que comprende la administración a una persona que padece o es susceptible a la enfermedad, una composición de vacuna que comprende un antígeno o una composición antigénica y un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

#### **Descripción detallada de la invención**

50 Como se emplea en la presente memoria, "un compuesto de la invención" incluye todos los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como se emplea en la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se está buscando, por ejemplo, por un investigador o médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido dicha cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efectos secundarios, o una disminución del ritmo de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

El término "profilaxis" incluye prevención y se refiere a una medida o procedimiento que consiste en prevenir en lugar de curar o tratar una enfermedad. Prevenir se refiere a una reducción en el riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad que ocasiona que al menos un síntoma clínico de la enfermedad no se desarrolle en un sujeto que pueda estar expuesto a un agente causante de la enfermedad o un sujeto predispuesto a la enfermedad antes del inicio de la enfermedad.

Como se emplea en la presente memoria, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y formas galénicas que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación u otro problema o complicación, acorde con una relación razonable de riesgo/beneficio.

Como se emplea en la presente memoria, "excipientes farmacéuticamente aceptables" incluyen todos los diluyentes, portadores, aglutinantes, fluidificantes y otros componentes de formulaciones farmacéuticas con los que se administra el compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma sólida o líquida. En forma sólida, el compuesto de la invención puede existir en un continuo de estados sólidos que van desde totalmente amorfo a completamente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de un orden de gran alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede presentar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Por lo general, dichos materiales no dan patrones distintivos de difracción de rayos X y, aunque presentan las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Al calentarse, se produce un cambio de las propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, generalmente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna regular ordenada a nivel molecular y proporciona un patrón distintivo de difracción de rayos X con picos definidos. Dichos materiales cuando se calientan lo suficiente también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, generalmente de primer orden ("punto de fusión").

Los compuestos de la invención pueden tener la capacidad de cristalizar en más de una forma, una característica, que se conoce como polimorfismo, y se entiende que dichas formas polimórficas ("polimorfos") están dentro del alcance de la descripción. El polimorfismo generalmente puede ocurrir como respuesta a cambios en la temperatura o la presión, o ambos, y también puede producir variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos se pueden distinguir por varias características físicas conocidas en la técnica, tales como los patrones de difracción de rayos X, la solubilidad y el punto de fusión.

El compuesto de fórmula (I) puede existir en formas solvatadas y no solvatadas. Como se emplea en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I) o una sal) y un disolvente. Dichos disolventes para los fines de la invención no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. El experto en la materia apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables para compuestos cristalinos en donde las moléculas de disolvente se incorporan a la red cristalina durante la cristalización. Las moléculas de disolvente incorporadas pueden ser moléculas de agua o no acuosas, tales como moléculas de etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y de acetato de etilo. La red cristalina incorporada con moléculas de agua se denomina generalmente "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La presente descripción incluye todos estos solvatos.

También se observa que los compuestos de fórmula (I) pueden formar tautómeros. Los "tautómeros" se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto concreto y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio mediante el movimiento de electrones  $\pi$  y un átomo (generalmente H). Por ejemplo, las enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente mediante tratamiento con ácido o base. Se entiende que todos los tautómeros y mezclas de tautómeros de los compuestos de la presente invención están incluidos dentro del alcance de los compuestos de la presente invención. Para claridad absoluta, en los compuestos de fórmula (I) cuando  $R^1$  o  $R^3$  representan OH, los compuestos formarán el tautómero ceto (=O).

En un aspecto de la presente invención, al menos uno de  $Y_1$  e  $Y_2$  es  $CH_2$ .

En un aspecto de la presente invención,  $Y_1$  es CH e  $Y_2$  es O.

En un aspecto de la presente invención  $Y_1$  es O e  $Y_2$  es CH.

En un aspecto de la presente invención, Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> son ambos CH.

En un aspecto de la presente invención, R<sup>3</sup> es NH<sub>2</sub> y R<sup>4</sup> es H.

En un aspecto de la presente invención R<sup>2</sup> es NH<sub>2</sub> y R<sup>1</sup> es OH.

En un aspecto de la presente invención, R<sup>3</sup> es NH<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> es H, R<sup>2</sup> es NH<sub>2</sub> y R<sup>1</sup> es OH.

- 5 En un aspecto de la presente invención, R<sup>3</sup> es NH<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> es H, R<sup>2</sup> es NH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> es OH, R<sup>5</sup> es OH y R<sup>6</sup> es OH.

Aunque los aspectos para cada variable generalmente se han enumerado anteriormente por separado para cada variable, esta invención incluye aquellos compuestos en los que varios o cada aspecto en la fórmula (I) se selecciona de cada uno de los aspectos enumerados anteriormente. Por lo tanto, esta invención pretende incluir todas las combinaciones de aspectos para cada variable.

- 10 Ejemplos de compuestos de la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

(1S, 6R, 8R, 9S, 10R, 15R, 17R, 18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1H-purin-9-il)-8-(6-amino-9 H-purin-9-il)-3,9,12,18-tetrahidroxi-2,4,11,13-tetraoxa-3λ<sup>5</sup>,12λ<sup>5</sup>-difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecano-3,12-diona

(1R, 6R, 8R, 9S, 10R, 15R, 17R, 18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1H-purin-9-il)-8-(6-amino-9 H-purin-9-il)-3,9,12,18-tetrahidroxi-2,4,11,13,16-pentaoxa-3λ<sup>5</sup>, 12λ<sup>5</sup>-difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecano-3,12-diona

- 15 (1S, 6R, 8R, 9R, 10S, 15R, 17R, 18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1H-purin-9-il)-8-(6-amino-9 H-purin-9-il)-3,9,12,18-tetrahidroxi-2,4,7,11,13-pentaoxa-3λ<sup>5</sup>,12λ<sup>5</sup>-difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecano-3,12-diona

(1S, 6R, 8R, 9R, 10S, 15R, 17R, 18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1H-purin-9-il)-8-(6-amino-9 H-purin-9-il)-9-fluoro-3,12,18-trihidroxi-2,4,7,11,13-pentaoxa-3λ<sup>5</sup>, 12λ<sup>5</sup>-difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecano-3,12-diona

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma de una sal.

- 20 Generalmente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales incluidas en la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales atóxicas de los compuestos de esta invención. Para un estudio de las sales adecuadas, véase Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácido.

- 25 Se puede formar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado (tal como bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, p-toluensulfónico, bencensulfónico, metansulfónico, etansulfónico, naftalensulfónico tal como 2-naftalensulfónico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que normalmente se aísla, por ejemplo, por cristalización y filtración. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede comprender o ser, por ejemplo, una sal de hidrobromuro, 30 hidrocioruro, sulfato, nitrato, fosfato, p-toluensulfonato, bencensulfonato, metansulfonato, etansulfonato, naftalensulfonato (p. ej., 2-naftalensulfonato).

Se pueden usar otras sales no farmacéuticamente aceptables, p. ej., trifluoroacetatos, por ejemplo en el aislamiento de compuestos de la invención, y se incluyen dentro del alcance de esta invención.

- 35 La descripción incluye dentro de su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de los compuestos de fórmula (I).

- Si bien es posible que, para su uso en terapia, el compuesto de la invención se pueda administrar como producto químico en bruto, es posible presentar el compuesto de la invención como principio activo en forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un principio activo. Por consiguiente, la invención proporciona además 40 composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El o los excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y no ser perjudiciales para el receptor del mismo. Según otro aspecto de la invención, también se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que incluye el agente, o sus sales farmacéuticamente aceptables, con uno o más excipientes farmacéuticamente 45 aceptables. La composición farmacéutica puede ser para uso en el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las afecciones descritas en la presente memoria.

- En general, el compuesto de la invención se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto realmente administrado generalmente será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluida la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el 50 peso y la respuesta de cada paciente, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas galénicas unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por cada dosis. La expresión "formas galénicas unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para pacientes humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente, vehículo o portador farmacéutico adecuado. Las formas galénicas unitarias típicas incluyen ampollas o jeringuillas previamente medidas y cargadas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas.

Las composiciones de dosis unitarias preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo. Dichas dosis unitarias por consiguiente pueden administrarse una o más veces al día. Dichas composiciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluida bucal o sublingual), rectal, inhalada, intranasal, tópica (incluida bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluida subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones pueden prepararse por cualquier método conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, asociando el principio activo con el o los vehículos o excipientes.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o batidos; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente activo del fármaco puede combinarse con un excipiente inerte, oral, atóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan reduciendo el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclando con un excipiente farmacéutico preparado de manera similar, como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo, como se describió anteriormente, y rellenando vainas formadas de gelatina. Antes de la operación de llenado pueden agregarse a la mezcla en polvo excipientes incluidos fluidificantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido. También se puede agregar un agente disgregante o disolvente como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse a la mezcla excipientes incluidos aglutinantes, fluidificantes, lubricantes, agentes edulcorantes, aromatizantes, agentes disgregadores y colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas galénicas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregadores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar-agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o pegando, agregando un lubricante y disgregador y presionando en comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, debidamente triturado, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución tal como parafina, un acelerador de resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciendo con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzando a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede introducir en la prensa de comprimidos y el resultado son barras imperfectamente formadas partidas en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar que se peguen a los moldes formadores de comprimidos mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime luego en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un excipiente inerte suelto y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o formación de barras. Se puede proporcionar un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en una capa de sellado de laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden agregar colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosis unitarias.

Pueden prepararse líquidos orales tales como soluciones, suspensiones, jarabes y elixires en forma de dosis unitarias, de modo que una cantidad determinada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Pueden prepararse jarabes disolviendo el compuesto en una solución acuosa debidamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico atóxico. Pueden formularse suspensiones dispersando el compuesto en un vehículo atóxico. También se pueden agregar disolventes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos para el sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Cuando proceda, las composiciones de las dosis unitarias para administración oral pueden microencapsularse. La composición también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, recubriendo o incorporando el material en partículas en polímeros, cera o similares.

5 Los compuestos de la invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

10 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, atomizaciones, aerosoles o aceites.

15 Para tratamientos de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las composiciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica. Cuando se formula en una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en el ojo incluyen colirios en los que el principio activo se disuelve o se pone en suspensión en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

20 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas en la boca incluyen tabletas, pastillas y colutorios.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.

Las formas galénicas para administración nasal o inhalada pueden formularse convenientemente como aerosoles, soluciones, gotas de suspensión, geles o polvos secos.

25 Las composiciones para administración intranasal incluyen composiciones acuosas administradas a la nariz mediante gotas o mediante bomba presurizada. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o portador para este propósito. Las composiciones para la administración en el pulmón o la nariz pueden contener uno o más excipientes, por ejemplo uno o más agentes de suspensión, uno o más conservantes, uno o más tensioactivos, uno o más agentes ajustadores de la tonicidad, uno o más cosolventes, y pueden incluir componentes para controlar el pH de la composición, por ejemplo un sistema amortiguador. Además, las composiciones pueden contener otros excipientes tales como antioxidantes, por ejemplo metabisulfito de sodio, y agentes enmascaradores del sabor. Las composiciones también pueden administrarse a la nariz u otras regiones del aparato respiratorio mediante nebulización.

35 Las composiciones intranasales pueden permitir que los compuestos de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se suministren a todas las áreas de las cavidades nasales (el tejido diana) y, además, pueden permitir que los compuestos de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables permanezcan en contacto con el tejido diana durante períodos de tiempo más prolongados. Un régimen de dosificación adecuado para las composiciones intranasales sería que el paciente inhale lentamente por la nariz una vez que la cavidad nasal se haya limpiado. Durante la inhalación, la composición se administraría en una fosa nasal mientras que la otra se comprime manualmente. Este procedimiento se repetiría a continuación para la otra fosa nasal. Normalmente, una o dos atomizaciones por orificio nasal se administrarán por el procedimiento anterior una, dos o tres veces al día, idealmente una vez al día. De particular interés son las composiciones intranasales adecuadas para administración una vez al día.

45 El agente o los agentes de suspensión, si están incluidos, generalmente estarán presentes en una cantidad de 0,1 a 5% (p/p), tal como de 1,5% a 2,4% (p/p), referido al peso total de la composición. Los ejemplos de agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros a, Avicel® (celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica), carboximetilcelulosa sódica, cera de abejas, tragacanto, bentonita, metilcelulosa, goma de xantano, carbopol y polietilenglicoles.

50 Las composiciones para la administración en los pulmones o la nariz pueden contener uno o más excipientes que pueden protegerse de la contaminación y el crecimiento microbiano o fúngico mediante la inclusión de uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes antimicrobianos o conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros a, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de lauralconio y cloruro de miristilpicolinio), agentes mercuriales (por ejemplo nitrato fenilmercurio), acetato fenilmercurio y timerosal), agentes alcohólicos (por ejemplo, clorobutanol, alcohol feniletílico y alcohol bencílico), ésteres antibacterianos (por ejemplo, ésteres del ácido parahidroxibenzoico), agentes quelantes como el edetato disódico (EDTA) y otros agentes antimicrobianos como clorhexidina, clorocresol,

ácido sórbico y sus sales (como el sorbato de potasio) y polimixina. Los ejemplos de agentes antifúngicos o conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros a, benzoato de sodio, ácido sórbico, propionato de sodio, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno. El/los conservante(s), si se incluye(n), puede(n) estar presente(s) en una cantidad de 0,001 a 1% (p/p), tal como de 0,015% a 0,5% (p/p) referidos al peso total de la composición.

Las composiciones (por ejemplo, en las que al menos un compuesto está en suspensión) pueden incluir uno o más tensioactivos que funcionan para facilitar la disolución de las partículas de medicamento en la fase acuosa de la composición. Por ejemplo, la cantidad de tensioactivo utilizada es una cantidad que no producirá espuma durante la mezcla. Los ejemplos de tensioactivos farmacéuticamente aceptables incluyen alcoholes, ésteres y éteres grasos, tales como monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (Polisorbato 80), éteres de macrogol y poloxámeros. El tensioactivo puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 0,01 a 10% (p/p), tal como de 0,01 a 0,75% (p/p), por ejemplo alrededor de 0,5% (p/p), referido en el peso total de la composición.

Se pueden incluir uno o más agentes ajustadores de tonicidad para conseguir tonicidad con líquidos corporales, por ejemplo, líquidos de la cavidad nasal, lo que produce niveles reducidos de irritación. Los ejemplos de agentes ajustadores de tonicidad farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros a, cloruro de sodio, dextrosa, xilitol, cloruro de calcio, glucosa, glicerina y sorbitol. Un agente ajustador de tonicidad, si está presente, puede incluirse en una cantidad de 0,1 a 10% (p/p), tal como de 4,5 a 5,5% (p/p), por ejemplo alrededor de 5,0% (p/p), referido en el peso total de la composición.

Las composiciones de la invención pueden amortiguarse mediante la adición de agentes amortiguadores adecuados, tales como citrato de sodio, ácido cítrico, trometamol, fosfatos tales como fosfato disódico (por ejemplo, el dodecahidrato, heptahidrato, dihidrato y formas anhidras) o fosfato de sodio y una de sus mezclas.

Un agente amortiguador, si está presente, puede incluirse en una cantidad de 0,1 a 5% (p/p), por ejemplo 1 a 3% (p/p) referido al peso total de la composición.

Los ejemplos de agentes enmascaradores del sabor incluyen sucralosa, sacarosa, sacarina o una de sus sales, fructosa, dextrosa, glicerol, jarabe de maíz, aspartamo, acesulfamo K, xilitol, sorbitol, eritritol, glicirricinato de amonio, taumatina, neotamo, manitol, aceite de eucalipto, alcanfor, un agente saborizante natural, un agente saborizante artificial y una de sus combinaciones.

Se pueden incluir uno o más cosolventes para ayudar a la solubilidad del compuesto o compuestos del medicamento y/u otros excipientes. Los ejemplos de codisolventes farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros a, propilenglicol, dipropilenglicol, etilenglicol, glicerol, etanol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG300 o PEG400) y metanol. En una realización, el cosolvente es propilenglicol.

El o los cosolvente(s), si está(n) presente(s), se puede incluir en una cantidad de 0,05 a 30% (p/p), tal como de 1 a 25% (p/p), por ejemplo de 1 a 10% (p/p) referido al peso total de la composición.

Las composiciones para administración por inhalación incluyen mezclas acuosas, orgánicas o acuosas/orgánicas, polvo seco o composiciones cristalinas administradas al aparato respiratorio mediante una bomba o inhalador a presión, por ejemplo, inhaladores de polvo seco de reserva, inhaladores de polvo seco en dosis unitaria, inhaladores de polvo seco en multidosis predosificadas, inhaladores nasales o inhaladores en aerosol, nebulizadores o insufladores presurizados. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este propósito y pueden estar provistas de excipientes convencionales tales como agentes amortiguadores, agentes modificadores de tonicidad y similares. Las composiciones acuosas también pueden administrarse en la nariz y otras regiones del aparato respiratorio por nebulización. Dichas composiciones pueden ser soluciones o suspensiones acuosas o aerosoles suministrados desde envases presurizados, como un inhalador de dosis medida, con el uso de un propulsor licuado adecuado.

Las composiciones para administración por vía tópica a la nariz (por ejemplo, para el tratamiento de la rinitis) o al pulmón, incluyen composiciones en aerosol presurizadas y composiciones acuosas administradas en las cavidades nasales con bomba presurizada. Las composiciones que no están presurizadas y son adecuadas para administración tópica a la cavidad nasal son de especial interés. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o excipiente con este fin. Las composiciones acuosas para la administración en el pulmón o la nariz pueden proporcionarse con excipientes convencionales tales como agentes amortiguadores, agentes modificadores de tonicidad y similares. Las composiciones acuosas también se pueden administrar a la nariz por nebulización.

Normalmente, puede usarse un dosificador de líquidos para administrar una composición fluida a las cavidades nasales. La composición fluida puede ser acuosa o no acuosa, pero normalmente acuosa. Un dosificador de fluidos de este tipo puede tener una boquilla dosificadora o un orificio dosificador a través del cual se dosifica una dosis medida de la composición fluida tras la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bombeo del dosificador de fluidos. Dichos dosificadores de fluidos están provistos generalmente de un depósito de múltiples dosis medidas de la composición del fluido, pudiendo dosificarse las dosis tras sucesivas actuaciones sobre la bomba. La boquilla u orificio dosificador puede configurarse para su inserción en las fosas nasales del usuario para dosificar por atomización la composición fluida en la cavidad nasal. Un dosificador de fluido del tipo mencionado

anteriormente se describe e ilustra en el número de publicación de la solicitud de patente internacional WO 2005/044354 (Grupo Glaxo Limited). El dosificador tiene un alojamiento que aloja un dispositivo de descarga de fluido con una bomba de compresión montada en un recipiente para contener una composición de fluido. El alojamiento tiene al menos una palanca lateral operable con los dedos que se puede mover hacia dentro con respecto al alojamiento para mover el recipiente hacia arriba en el alojamiento por medio de una leva para hacer que la bomba comprima y bombee una dosis medida de la composición fuera de un vástago a través de una boquilla nasal de la carcasa. En una realización, el dosificador de fluido es del tipo general ilustrado en las figuras 30-40 del documento WO 2005/044354.

Las composiciones acuosas que contienen un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden administrarse mediante una bomba como se describe en el número de la publicación de la solicitud de patente internacional WO2007/138084 (Glaxo Group Limited), por ejemplo, como se describe con referencia a las figuras 22-46 de la misma, o como se describe en el número de solicitud de patente del Reino Unido GB0723418.0 (Glaxo Group Limited), por ejemplo, como se describe con referencia a las figuras 7-32 de la misma. La bomba puede accionarse mediante un accionador como se describe en las figuras 1-6 de GB0723418.0.

Las composiciones en polvo seco para administración tópica al pulmón por inhalación pueden, por ejemplo, presentarse en cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina, o blísteres, por ejemplo, de hoja de aluminio laminado, para usar en un inhalador o insufador. Las composiciones de mezcla en polvo contienen generalmente una mezcla en polvo para la inhalación del compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una base en polvo adecuada (vehículo/diluyente/sustancia excipiente) como mono-, di- o polisacáridos (por ejemplo, lactosa o almidón). Las composiciones en polvo seco también pueden incluir, además del fármaco y del portador, un excipiente más (por ejemplo, un agente ternario, como un éster de azúcar, por ejemplo, octaacetato de celobiosa, estearato de calcio o estearato de magnesio).

En una realización, una composición adecuada para administración por inhalación puede incorporarse en diversos recipientes de dosis sellados provistos en envases de medicamentos montados dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. Los recipientes pueden romperse, desprenderse, o si no abrirse de uno en uno, y las dosis de la composición en polvo seco administrarse por inhalación en una boquilla del dispositivo de inhalación, como se conoce en la técnica. El paquete de medicamento puede tomar varias formas diferentes, por ejemplo, una forma de disco o una tira alargada.

Los dispositivos de inhalación representativos son los dispositivos DISKHALER™ y DISKUS™, comercializados por GlaxoSmithKline.

También se puede proporcionar una composición inhalable en polvo seco como la mayoría de un depósito en un dispositivo de inhalación, proveyendo al dispositivo a continuación de un mecanismo de medición para medir una dosis de la composición desde el depósito hasta un canal de inhalación donde la dosis medida puede ser inhalada por un paciente que inhala en una boquilla del dispositivo. Ejemplos de dispositivos comercializados de este tipo son TURBUHALER™ (AstraZeneca), TWISTHALER™ (Schering) y CLICKHALER™ (Innovata).

Un método de administración adicional para una composición inhalable de polvo seco es para proporcionar dosis medidas de la composición en cápsulas (una dosis por cápsula) que luego se cargan en un dispositivo de inhalación, normalmente a petición del paciente. El dispositivo tiene medios para romper, perforar o si no abrir la cápsula, de modo que la dosis pueda ser arrastrada hacia el pulmón del paciente cuando inhalen en la boquilla del dispositivo. Como ejemplos comercializados de dichos dispositivos, se pueden mencionar ROTAHALER™ (GlaxoSmithKline) y HANDIHALER™ (Boehringer Ingelheim).

Las composiciones en aerosol presurizadas adecuadas para inhalación pueden ser una suspensión o una solución y pueden contener un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un propelente adecuado tal como un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o una de sus mezclas, especialmente hidrofluoroalcanos, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una de sus mezclas. La composición de aerosol puede contener opcionalmente excipientes de composición adicionales bien conocidos en la técnica, tales como tensioactivos, p. ej., ácido oleico, lecitina o un ácido oligoláctico o uno de sus derivados, p. ej., como se describe en los documentos WO 94/21229 y WO 98/34596 (Minnesota Mining and Manufacturing Company) y cosolventes, p. ej., etanol. Las composiciones presurizadas generalmente se retendrán en un depósito (por ejemplo, un depósito de aluminio) cerrado con una válvula (p. ej., una válvula dosificadora) y se ajustarán en un actuador provisto de una boquilla.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse como óvulos vaginales, amortiguadores, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parental incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos que hacen la composición isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en contenedores de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse

en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección improvisadas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

- 5 Debe entenderse que además de los ingredientes especialmente mencionados anteriormente, las composiciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

- 10 Moléculas de ARN complementario o de ARN interferente pueden administrarse al mamífero necesitado de las mismas. Alternativamente, pueden administrarse montajes incluidos las mismas. Dichas moléculas y montajes pueden usarse para interferir con la expresión de la proteína de interés, p. ej., la histona desmetilasa y, como tal, modificar la desmetilación de la histona. Generalmente, la administración es por medios conocidos en la técnica.

- 15 Moléculas de ARN complementario o de ARN interferente pueden administrarse a células *in vitro* o *in vivo*, p. ej., a tumores de un mamífero. Pueden usarse sin limitaciones nódulos de administración, incluidos: administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraarterial, local durante la intervención quirúrgica, endoscópica, subcutánea y por vía oral. Los vectores pueden seleccionarse para las propiedades deseables para cualquier aplicación concreta. Los vectores pueden ser víricos o plásmidos. Los vectores adenovíricos son útiles a este respecto. Pueden usarse activadores específicos de tejidos, específicos de tipo celular o si no regulables para controlar la transcripción de las moléculas de polinucleótido inhibidoras. También se pueden usar portadores no víricos tales como liposomas o nanoesferas.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden formularse con vacunas como adyuvantes para modular su actividad. Dichas composiciones pueden contener anticuerpo(s) o fragmento(s) de anticuerpo o un componente antigénico que incluye, entre otros, proteínas, ADN, bacterias vivas o muertas y/o virus o partículas seudovíricas, junto con uno o más componentes con actividad adyuvante incluidos, entre otros, sales de aluminio, emulsiones de aceite y agua, proteínas de choque térmico, preparados con lípido A y derivados, glucolípidos, otros agonistas de TLRtales como ADN CpG o agentes similares, citocinas tales como GM-CSF, IL-12 o agentes similares.

Una cantidad terapéuticamente eficaz del agente dependerá de una serie de factores incluidos, por ejemplo, la edad y el peso del sujeto, el tratamiento que requiere el cuadro clínico concreto y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y en última instancia, será a discreción del médico asistente o veterinario. En particular, el sujeto a tratar es un mamífero, especialmente un ser humano.

- 30 El agente puede administrarse en una dosis diaria. Esta cantidad puede administrarse en una sola dosis al día o más, generalmente en un número (como dos, tres, cuatro, cinco o seis) de subdosis al día, de manera que la dosis total diaria sea la misma.

Lo adecuado es que la cantidad del compuesto de la invención administrada según la presente invención sea una cantidad seleccionada de entre 0,01 mg a 1 g al día (calculada como compuesto libre o sin sal).

- 35 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y el/los otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) puede(n) administrarse juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración puede ocurrir de manera simultánea o sucesiva, en cualquier orden, por cualquier vía conveniente en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas.

- 40 Las cantidades del o de los compuesto(s) de fórmula (I) o de su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y el (los) otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) y los momentos relativos de administración se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado. Los compuestos de la presente invención y otros agentes terapéuticos pueden emplearse en combinación mediante administración simultánea en una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos. Alternativamente, la combinación puede administrarse por separado en composiciones farmacéuticas separadas, incluyendo cada una uno de los compuestos sucesivamente en donde, por ejemplo, el compuesto de la invención se administra primero y el otro segundo y viceversa. Dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo (p. ej., simultáneamente) o distanciada en el tiempo. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma galénica, p. ej., un compuesto puede administrarse por vía tópica y el otro puede administrarse por vía oral. Lo adecuado es que ambos
- 50 compuestos se administren por vía oral.

- 55 Las combinaciones pueden presentarse como un conjunto de combinación. Por la expresión "conjunto de combinación" o "conjunto de componentes", como se emplea en la presente memoria, se entiende la composición o composiciones farmacéuticas que se usan para administrar la combinación según la invención. Cuando ambos compuestos se administran simultáneamente, el conjunto de combinación puede contener ambos compuestos en una única composición farmacéutica, tal como un comprimido, o en composiciones farmacéuticas separadas. Cuando los compuestos no se administran simultáneamente, el conjunto de combinación contendrá cada compuesto en composiciones farmacéuticas separadas en un solo envase o en composiciones farmacéuticas separadas en envases separados.

El conjunto de combinación también se puede suministrar con instrucciones, como la dosis y las instrucciones de administración. Dichas dosis e instrucciones de administración pueden ser del tipo que se le suministran a un médico, por ejemplo, con una etiqueta del producto farmacéutico, o pueden ser del tipo que proporciona un médico, como las instrucciones a un paciente.

- 5 Cuando la combinación se administra por separado de una manera secuencial en la que una se administra en primer lugar y la otra en segundo lugar o viceversa, dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o alejada en el tiempo. Por ejemplo, se incluye la administración del otro agente de varios minutos a varias docenas de minutos después de la administración del primer agente, y la administración del otro agente de varias horas a varios días después de la administración del primer agente, en donde el lapso de tiempo no es limitado, por ejemplo, un agente puede administrarse una vez al día, y el otro agente puede administrarse 2 o 3 veces al día, o un agente puede administrarse una vez a la semana, y el otro agente puede administrarse una vez al día y similares.

- 10 Quedará claro para un experto en la materia que, cuando proceda, el o los ingrediente(s) terapéutico(s) se pueden usar en forma de sales, por ejemplo, como sales de metales alcalinos o aminas o como sales de adición de ácidos, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo hidratos, para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las características físicas, tales como la solubilidad, del ingrediente terapéutico. También quedará claro que, cuando proceda, los ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma ópticamente pura.

- 15 Cuando se combinen en la misma composición, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la composición y pueden formularse para su administración. Cuando se formulan por separado, pueden proporcionarse en cualquier composición conveniente, convenientemente, de una manera tal como se conoce para dichos compuestos en la técnica.

Cuando el compuesto de fórmula (I) se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, afección o trastorno, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se usa solo. Los expertos en la materia apreciarán fácilmente las dosis apropiadas.

- 25 En una realización, el mamífero en los métodos y usos de la presente invención es un ser humano.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que la modulación de STING es beneficiosa. Estas incluyen inflamaciones, enfermedades alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas y cáncer.

- 30 Como moduladores de la respuesta inmunitaria, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles, como independientes o en combinación como adyuvantes en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que la modulación de STING es beneficiosa.

En un aspecto, la enfermedad o afección es la inflamación, alergia y trastornos autoinmunitarios.

Las enfermedades autoinmunitarias relacionadas incluyen, entre otras a, lupus eritematoso diseminado, soriasis, diabetes mellitus dependiente de insulina (DMID), dermatomiositis y síndrome de Sjögren (SS).

- 35 La inflamación representa un grupo de respuestas vasculares, celulares y neurológicas al traumatismo. La inflamación se puede caracterizar como el movimiento de células inflamatorias como los monocitos, neutrófilos y granulocitos en los tejidos. Esto se suele asociar a una reducción de la función de la barrera endotelial y edema en los tejidos. La inflamación puede clasificarse como aguda o crónica. La inflamación aguda es la respuesta inicial del cuerpo a los estímulos dañinos y se logra mediante el aumento del movimiento de plasma y leucocitos desde la sangre hacia los tejidos lesionados. Una cascada de episodios bioquímicos propaga y madura la respuesta inflamatoria, involucrando al sistema vascular local, el sistema inmunológico y varias células dentro del tejido lesionado. La inflamación prolongada, conocida como inflamación crónica, conduce a un cambio progresivo en el tipo de células que están presentes en el sitio de la inflamación y se caracteriza por la destrucción y curación simultáneas del tejido del proceso inflamatorio.

- 45 Cuando ocurre como parte de una respuesta inmunitaria a la infección o como una respuesta aguda al traumatismo, la inflamación puede ser beneficiosa y normalmente remite espontáneamente. Sin embargo, la inflamación puede ser perjudicial en diversas condiciones. Esto incluye la producción de excesiva inflamación en respuesta a agentes infecciosos, lo que puede ocasionar un daño importante a los órganos y la muerte (por ejemplo, en el contexto de la infección). Además, la inflamación crónica generalmente es perjudicial y está en la raíz de numerosas enfermedades crónicas, causando daños graves e irreversibles a los tejidos. En tales entornos, la respuesta inmunitaria a menudo se dirige contra los tejidos propios (autoinmunidad), aunque las respuestas crónicas a entidades extrañas también pueden conducir daños transitorios a los tejidos propios.

El objetivo de la terapia antiinflamatoria es, por lo tanto, reducir esta inflamación, inhibir la autoinmunidad cuando existe y permitir que progresen el proceso fisiológico o la cicatrización y la reparación de los tejidos.

- 55 Los agentes pueden usarse para tratar la inflamación de cualquier tejido y órganos del cuerpo, incluida la

inflamación musculoesquelética, la inflamación vascular, la inflamación neural, la inflamación del sistema digestivo, la inflamación ocular, la inflamación del sistema reproductivo y otra inflamación, como se ejemplifica a continuación.

La inflamación musculoesquelética se refiere a cualquier afección inflamatoria del sistema musculoesquelético, especialmente aquellas afecciones que afectan las articulaciones del esqueleto, incluidas las articulaciones de la mano, la muñeca, el codo, el hombro, la mandíbula, la columna vertebral, el cuello, la cadera, la rodilla, el tobillo y el pie y las afecciones que afectan los tejidos, tales como los tendones, que conectan los músculos a los huesos. Los ejemplos de inflamación musculoesquelética que pueden tratarse con compuestos de la invención incluyen artritis (incluidas, por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis soriasica, espondilitis anquilosante, artritis infecciosa crónica y aguda, artritis relacionada con la gota y pseudogota y artritis idiopática juvenil), tendinitis, sinovitis, tenosinovitis, bursitis, fibrositis (fibromialgia), epicondilitis, miositis y osteítis (incluidas, por ejemplo, enfermedad de Paget, osteítis púbrica y osteítis fibrosa quística).

La inflamación ocular se refiere a la inflamación de cualquier estructura del ojo, incluidos los párpados. Los ejemplos de inflamación ocular que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen blefaritis, blefarochalasis, conjuntivitis, dacrioadenitis, queratitis, queratoconjuntivitis sicca (ojo seco), escleritis, triquiasis y uveítis.

Los ejemplos de inflamación del sistema nervioso que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, meningitis, neuromiotomía, narcolepsia, esclerosis múltiple, mielitis y esquizofrenia.

Los ejemplos de inflamación de la vasculatura o del sistema linfático que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen arteriosclerosis, artritis, flebitis, vasculitis y linfangitis.

Los ejemplos de afecciones inflamatorias del sistema digestivo que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen colangitis, colecistitis, enteritis, enterocolitis, gastritis, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria del intestino (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), ileitis y proctitis.

Ejemplos de afecciones inflamatorias del sistema reproductor que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen cervicitis, corioamionitis, endometritis, epididimitis, onfalitis, ovaritis, orquitis, salpingitis, absceso tubo-ovárico, uretritis, vaginitis, vulvitis y vulvodinia.

Los agentes pueden usarse para tratar afecciones autoinmunitarias que tienen un componente inflamatorio. Dichas afecciones incluyen alopecia universal diseminada aguda, enfermedad de Behcet, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, disautonomía, encefalomiелitis, espondilitis anquilosante, anemia aplásica, hidradenitis supurativa, hepatitis autoinmunitaria, ovaritis autoinmunitaria, celiaquía, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus tipo 1, arteritis de células gigantes, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Hashimoto, púrpura de Schönlein-Henoch, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso, colitis microscópica, poliarteritis microscópica, enfermedad mixta de tejido conectivo, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de opsoclon-mioclono, neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, poliarteritis nodular, polimialgia, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, síndrome de Sjögren, arteritis temporal, granulomatosis de Wegener, anemia hemolítica autoinmunitaria, cistitis intersticial, enfermedad de Lyme, morfea, soriasis, sarcoidosis, escleroderma, colitis ulcerosa y vitíligo.

Los agentes pueden usarse para tratar enfermedades de hipersensibilidad mediadas por linfocitos T que tienen un componente inflamatorio. Dichas enfermedades incluyen hipersensibilidad de contacto, dermatitis de contacto (incluida la debida a la hiedra venenosa), urticaria, alergias en la piel, alergias respiratorias (fiebre del heno, rinitis alérgica) y enteropatía sensible al gluten (celiaquía).

Otras afecciones inflamatorias que pueden tratarse con los agentes incluyen, por ejemplo, apendicitis, dermatitis, dermatomiositis, endocarditis, fibrositis, gingivitis, glositis, hepatitis, hidradenitis supurativa, iritis, laringitis, mastitis, miocarditis, nefritis, pancreatitis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, neumonitis, prostatitis, pielonefritis y estomatitis, rechazo del trasplante (que involucra órganos tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (p. ej., células de los islotes), médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos cutáneos, homoinjertos cutáneos y xenoinjertos de la válvula cardíaca, enfermedad del suero y enfermedad de injerto contra anfitrión), pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de Sexary, hiperplasia suprarrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia relacionada con el cáncer, pénfigo, dermatitis vesicular herpetiforme, eritema multiforme grave, dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zóster oftálmico, iritis y oiridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, quimioterapia para tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica (autoinmunitaria) adquirida, leucemia y linfomas en adultos, leucemia infantil aguda, enteritis regional, vasculitis autoinmunitaria, esclerosis múltiple, neumopatía obstructiva crónica, rechazo de trasplantes de órganos sólidos, septicemia. Los tratamientos preferidos incluyen el tratamiento del rechazo del trasplante, la artritis reumatoide, la artritis soriasica, la esclerosis múltiple, la diabetes tipo 1, el asma, la enfermedad inflamatoria intestinal, el lupus eritematoso diseminado, la soriasis, la neumopatía crónica y la inflamación que acompaña a las

enfermedades infecciosas (p. ej., septicemia).

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de la inflamación, alergias y enfermedades autoinmunitarias.

- 5 En un aspecto adicional, se describe un método para tratar la inflamación, alergias y enfermedades autoinmunitarias que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 En un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de inflamación, alergias y enfermedades autoinmunitarias.

En un aspecto la enfermedad a tratar es el asma.

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en combinación con uno o más agentes que pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo; inmunoterapia con antígenos, antihistaminas, esteroides, AINE, broncodilatadores (p. ej., agonistas beta 2, agonistas adrenérgicos, agentes anticolinérgicos, teofilina), metotrexato, moduladores de leucotrienos y agentes similares; terapia de anticuerpos monoclonales tales como antiIgE, antiTNF, antiIL-5, antiIL-6, antiIL-12, antiIL-1 y agentes similares; tratamientos de receptores, p. ej., entanercept y agentes similares; inmunoterapias no específicas para antígenos (p. ej., interferón u otras citocinas/quimiocinas, moduladores del receptor de citocinas/quimiocinas, agonistas o antagonistas de citocinas, 20 agonistas de TLRy agentes similares).

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamación o enfermedades autoinmunitarias.

25 En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamación o enfermedades autoinmunitarias para su uso en tratamientos.

30 En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamación o enfermedades autoinmunitarias, para su uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamación o enfermedades autoinmunitarias.

En un aspecto adicional, se proporciona el uso de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamación o enfermedades autoinmunitarias en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamaciones o enfermedades autoinmunitarias.

35 En un aspecto adicional, se describe un método para tratar enfermedades alérgicas, inflamaciones o enfermedades autoinmunitarias que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamaciones o enfermedades autoinmunitarias.

40 En un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamaciones o enfermedades autoinmunitarias y uno o más de excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, la enfermedad a tratar con dicha combinación es el asma.

45 En un aspecto, la enfermedad o afección a tratar es el cáncer.

50 Los ejemplos de enfermedades de cáncer y afecciones en las que los compuestos de fórmula (I), o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables pueden tener efectos antitumorales potencialmente beneficiosos incluyen, entre otros, cánceres de pulmón, huesos, páncreas, piel, cabeza y cuello, útero, ovarios, estómago, colon, mama, esófago, intestino delgado, intestinos, sistema endocrino, glándula tiroides, glándula paratiroides, glándula suprarrenal, uretra, próstata, pene, testículos, uréter, vejiga, riñón o hígado; cáncer rectal; cáncer de la región anal; carcinomas de las trompas de Falopio, endometrio, cuello uterino, vagina, vulva, pelvis renal, células renales; sarcoma de tejidos blandos; mixoma; rabdomioma; fibroma; lipoma; teratoma; colangiocarcinoma; hepatoblastoma; angiosarcoma; hemangioma; hepatoma; fibrosarcoma; condrosarcoma; mieloma; leucemia crónica o aguda; linfomas linfocíticos; linfoma primario del SNC; neoplasias del SNC; tumores de columna

vertebral; carcinomas de células escamosas; sarcoma sinovial; mesoteliomas pleurales malignos; glioma del tronco encefálico; adenoma pituitario; adenoma bronquial; hamartoma condromatoso; mesotelioma; enfermedad de Hodgkin o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

- 5 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de una o más enfermedades que afectan a mamíferos que se caracterizan por la proliferación celular en el área de trastornos relacionados con la neovascularización y/o la permeabilidad vascular incluidos los trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos incluidas la artritis (artritis reumatoide) y la restenosis; trastornos fibróticos incluidas la cirrosis hepática y la aterosclerosis; los trastornos proliferativos de las células mesangiales incluyen la glomerulonefritis, la nefropatía diabética, la nefrosclerosis maligna, los síndromes de microangiopatía trombótica, las retinopatías proliferativas, el rechazo de trasplantes de órganos y las glomerulopatías; y los trastornos metabólicos incluyen la soriasis, la diabetes mellitus, la curación de heridas crónicas, la inflamación y las enfermedades neurodegenerativas.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento del cáncer.

- 15 En un aspecto adicional, se describe un método para tratar el cáncer que comprende administrar a un ser humano que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

- 20 En una realización, el compuesto de la invención se puede emplear con otros métodos terapéuticos de tratamiento del cáncer. En particular, en la terapia antineoplásica, se contempla la politerapia con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales, anticuerpos, así como tratamientos quirúrgicos y/o de radiación distintos de los mencionados anteriormente.

En una realización, la terapia contra el cáncer adicional es quirúrgica y/o radioterapia.

En una realización, la terapia contra el cáncer adicional es al menos un agente antineoplásico adicional.

- 25 En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente antineoplásico.

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente antineoplásico, para su uso en terapia.

- 30 En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente antineoplásico, para su uso en el tratamiento del cáncer.

En un aspecto adicional, se proporciona el uso de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente antineoplásico, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

- 35 En un aspecto adicional, se describe un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente antineoplásico.

- 40 En un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional, en particular al menos un agente antineoplásico y uno o más portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Cualquier agente antineoplásico que tenga actividad frente a un tumor susceptible que se esté tratando puede utilizarse en la combinación. Los agentes antineoplásicos típicos útiles incluyen, entre otros a, agentes antimicrotubulares tales como diterpenoides y alcaloides de las vincas; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de la topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como purina y análogos de pirimidina y compuestos antifolato; inhibidores de topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la vía de transducción de señales; inhibidores de angiogenia de tirosina no receptores; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de señalización del ciclo celular.

- 50 Agentes antimicrotubulares o antimitóticos:

Los agentes antimicrotubulares o antimitóticos son agentes específicos de fase activos contra los microtúbulos de células tumorales durante la fase M o la fase de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes antimicrotubulares incluyen, entre otros a, diterpenoides y alcaloides de las vincas.

Los diterpenoides, que proceden de fuentes naturales, son agentes anticancerosos específicos de fase que operan en las fases G<sub>2</sub>/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β-tubulina de los microtúbulos, mediante la unión con esta proteína. El desmontaje de la proteína parece entonces inhibirse, deteniéndose la mitosis y siguiendo la muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, entre otros, paclitaxel y su análogo docetaxel.

Paclitaxel, 13-éster de 4,10-diacetato 2-benzoato de 5β, 20-epoxi-1,2α, 4,7β, 10β, 13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona con (2R, 3S)-N-benzoil-3-feniloserina; es un producto diterpénico natural aislado del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y está disponible en el mercado en forma de solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia taxanos de los terpenos. Paclitaxel se ha aprobado para uso clínico en el tratamiento del cáncer de ovario refractario en los Estados Unidos (Markman *et al.*, *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64:583, 1991; McGuire *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 111:273,1989) y para el tratamiento del cáncer de mama (Holmes *et al.*, *J. Nat. Cancer Inst.*, 83:1797,1991). Es un posible candidato para el tratamiento de neoplasias en la piel (Einzig *et al.*, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire *et al.*, *Sem. Oncol.*, 20:56, 1990). El compuesto también presenta potencial para el tratamiento de la nefropatía poliquística (Woo *et al.*, *Nature*, 368: 750, 1994), cáncer pulmonar y malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel da lugar a la supresión de la médula ósea (linajes celulares múltiples, Ignoff, R. J. *et al.*, *Cancer Chemotherapy Pocket Guide*, 1998 ) en relación con la duración de la administración por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C. M. *et al.*, *Seminars in Oncology*, 3 (6) págs.16-23, 1995).

Docetaxel, éster N-terc-butílico, 13-éster de (2R, 3S)-N-carboxi-3-feniloserina con 4-acetato 2-benzoato de 5β-20-epoxi-1,2α, 4,7β, 10β, 13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona, trihidratado; está disponible en el mercado en forma de solución inyectable como TAXOTERE®. Docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. Docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel (véase en la bibliografía), preparado con un precursor natural, 10-desacetil-baccatina III, extraído de la aguja del tejo europeo.

Los alcaloides de las vincas son agentes antineoplásicos específicos de fase procedentes de la planta vincapervinca. Los alcaloides de las vincas actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular al unirse específicamente a la tubulina. En consecuencia, la molécula de tubulina unida es incapaz de polimerizarse en microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase y luego se produce la muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de las vincas incluyen, entre otros a, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

Vinblastina, sulfato de vincaleucoblastina, está disponible en el mercado como VELBAN® como solución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como tratamiento de segunda línea de varios tumores sólidos, está principalmente indicada en el tratamiento del cáncer testicular y varios linfomas, incluida la enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitativo de la dosis de vinblastina.

Vincristina, 22-oxo-, sulfato de vincaleucoblastina, está disponible en el mercado como ONCOVIN® en forma de solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de las leucemias agudas y también ha encontrado uso en regímenes de tratamiento para los linfomas malignos de Hodgkin y no hodgkiniano. La alopecia y los efectos neurológicos son el efecto secundario más frecuente de la vincristina y, en menor medida, se producen efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.

Vinorelbina, sal R-(R\*,R\*)-2,3-dihidrobutanodioato de 3',4'-didehidro-4'-desoxi-C'-norvincaleucoblastina (1:2), disponible en el mercado como solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINA®), es un alcaloide de las vincas semisintético. La vinorelbina está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, como el cisplatino, en el tratamiento de varios tumores sólidos, especialmente cánceres de pulmón no microcítico, cáncer de mama avanzado y de próstata resistente a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitativo de la dosis más frecuente de la vinorelbina.

45 Complejos de coordinación de platino:

Los complejos de coordinación de platino son agentes anticancerosos sin especificidad de fase, que son interactivos con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan acuciación y forman entrecruzamientos dentro y entre cadenas con el ADN produciendo efectos biológicos adversos en el tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, entre otros a, oxaliplatino, cisplatino y carboplatino.

50 El cisplatino, cis-diaminodicloroplatino, está disponible en el mercado como PLATINOL® en forma de solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento del cáncer testicular y de ovario metastásico y en el cáncer avanzado de vejiga.

El carboplatino, platino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], está disponible en el mercado como PARAPLATINO® como solución inyectable. El carboplatino está principalmente indicado en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma de ovario avanzado.

Agentes alquilantes:

Los agentes alquilantes son agentes específicos contra el cáncer sin fase y electrófilos fuertes. Generalmente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, al ADN mediante restos nucleófilos de la molécula de ADN, tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Dicha alquilación altera la función del ácido nucleico que conduce a la muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, entre otros a, mostazas nitrogenadas como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como dacarbazina.

La ciclofosfamida, 2-óxido de 2 [bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina monohidratado, está disponible en el mercado como solución inyectable o comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias.

El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible en el mercado como una solución inyectable o comprimidos como ALKERAN®. Melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y el carcinoma epitelial no resecable de ovarios. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario restrictivo de la dosis de melfalán más frecuente.

El clorambucilo, ácido 4-bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible en el mercado como comprimidos LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica y los linfomas malignos como el linfosarcoma, el linfoma folicular gigante y la enfermedad de Hodgkin.

Busulfán, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está disponible en el mercado como comprimidos MYLERAN®. Busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica.

Carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible en el mercado como viales individuales de material liofilizado como BiCNU®. Carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como agente único o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no hodgkinianos.

Dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible en el mercado como viales individuales de material como DTIC-Dome®. Dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin.

Antibióticos antineoplásicos:

Los antibióticos antineoplásicos son agentes sin especificidad de fase, que se unen o se intercalan con el ADN. Generalmente, dicha acción da lugar a complejos de ADN estables o rotura de la cadena, lo que interrumpe la función ordinaria de los ácidos nucleicos que conducen a la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, entre otros a, actinomicinas tales como dactinomicina, antraciclinas tales como daunorubicina y doxorubicina; y bleomicinas.

Dactinomicina, también conocida como actinomicina D, está disponible en el mercado en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y el rabadomiosarcoma.

Daunorubicina, hidrocloreuro de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- $\alpha$ -L-lixohexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacendiona, está disponible en el mercado en forma inyectable liposómica como DAUNOXOME® o en forma inyectable como CERUBIDINE®. La daunorubicina está indicada para la inducción de remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y el sarcoma de Kaposi relacionado con VIH avanzado.

Doxorubicina, (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- $\alpha$ -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolilo, 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacendiona está disponible en el mercado en forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMICINA RDF®. La doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas.

Bleomicina, una mezcla de antibióticos glucopeptídicos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible en el mercado como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como tratamiento paliativo, como agente único o en combinación con otros agentes, de carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares.

Inhibidores de topoisomerasa II:

Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, entre otros a, las epipodofilotoxinas.

Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase procedentes de la planta mandrágora. Las epipodofilotoxinas suelen afectar a células en las fases S y G<sub>2</sub> del ciclo celular formando un complejo ternario con la

topoisomerasa II y ADN produciendo roturas de la cadena de ADN. Las roturas de la cadena se acumulan y sigue la muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, entre otros a, etopósido y tenipósido.

5 Etopósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-etiliden-β-D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como solución inyectable o en cápsulas como VePESID® y se conoce comúnmente como VP-16. El etopósido está indicado como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de los cánceres testicular y pulmonar no microcítico.

10 Tenipósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-teniliden-β-D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como solución inyectable como VUMON® y se conoce comúnmente como VM-26. Tenipósido está indicado como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños.

Agentes neoplásicos antimetabolitos:

15 Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular al inhibir la síntesis de ADN o al inhibir la síntesis de bases purínicas o pirimidínicas y, por lo tanto, limitando la síntesis de ADN. En consecuencia, la fase S no procede y sigue la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, entre otros a, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina y gemcitabina.

20 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H, 3H) pirimidindiona, está disponible en el mercado como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto al ARN como al ADN. El resultado suele ser la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. Otros análogos de la fluoropirimidina incluyen la 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y el monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

25 Citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2-(1H)-pirimidinona, está disponible en el mercado como CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina presenta especificidad de fase celular en la fase S al inhibir el alargamiento de la cadena de ADN mediante la incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina).

30 Mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidratada, está disponible en el mercado como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S al inhibir la síntesis de ADN mediante un mecanismo aún no especificado. La mercaptopurina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Un análogo de mercaptopurina útil es la azatioprina.

35 Tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible en el mercado como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad de fase celular en la fase S al inhibir la síntesis de ADN por un mecanismo aún no especificado. La tioguanina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.

40 Gemcitabina, monohidrocloreuro de 2'-desoxi-2', 2'-difluorocitidina (isómero β), está disponible en el mercado como GEMZAR®. La gemcitabina presenta especificidad de fase celular en la fase S y al bloquear la evolución de las células a través del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento del cáncer pulmonar no microcítico localmente avanzado y sola en el tratamiento del cáncer pancreático localmente avanzado.

45 Metotrexato, ácido N-[4[[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible en el mercado como metotrexato de sodio. El metotrexato presenta efectos de fase celular específicamente en la fase S al inhibir la síntesis, reparación y/o replicación del ADN mediante la inhibición de la ácido dihidrofólico reductasa que se requiere para la síntesis de nucleótidos purínicos y timidilato. El metotrexato está indicado como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del coriocarcinoma, la leucemia meníngea, el linfoma no hodgkiniano y los carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga.

50 Inhibidores de la topoisomerasa I:

55 Camptotecinas, incluidos, la camptotecina y derivados de camptotecina están disponibles o en desarrollo como inhibidores de la Topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, entre otras a, irinotecán, topotecán y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina descrita a continuación.

Irinotecán HCl, hidrocloreto de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carbonilo]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona está disponible en el mercado como solución inyectable CAMPTOSAR®. Irinotecán es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo topoisomerasa I-ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de roturas irreparables de la doble cadena causadas por la interacción del complejo ternario topoisomerasa I: ADN: irinotecán o SN-38 con enzimas de replicación. Irinotecán está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico del colon o recto.

Topotecán HCl, monohidrocloreto de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano [3', 4', 6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H, 12H)-diona está disponible en el mercado como solución inyectable Hycamtin®. Topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo topoisomerasa I-ADN y evita la religadura de roturas de cadenas individuales causadas por la topoisomerasa I en respuesta a la cepa torsional de la molécula de ADN. Topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico del ovario y el cáncer pulmonar microcítico.

Hormonas y análogos hormonales:

Las hormonas y los análogos hormonales son compuestos útiles para tratar los cánceres en los que existe una relación entre la(s) hormona(s) y el crecimiento y/o la falta de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y análogos hormonales útiles en el tratamiento del cáncer incluyen, entre otros, adrenocorticosteroides como prednisona y prednisolona, que son útiles en el tratamiento del linfoma maligno y la leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de la aromatasas, como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano, útiles en el tratamiento del carcinoma adrenocortical y el carcinoma de mama dependiente de hormonas que contienen receptores de estrógenos; progestinas tales como el acetato de megestrol útil en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas y el carcinoma de endometrio; estrógenos, antiestrógenos como fulvestrant, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 $\alpha$ -reductasas como finasterida y dutasterida, útiles en el tratamiento del carcinoma de próstata e hipertrofia prostática benigna; antiestrógenos como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMS), tales como los descritos en las patentes de EE.UU. n° 5.681.835, n° 5.877.219 y n° 6.207.716, útiles en el tratamiento del carcinoma de mama dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y análogos de la misma que estimulan la liberación de hormona leutinizante (LH) y/o hormona estimulante del folículo (FSH) para el tratamiento del carcinoma prostático, por ejemplo, agonistas y antagonistas de la LHRH, como el acetato de goserelina y luprolida.

Inhibidores de la vía de transducción de señales:

Los inhibidores de la vía de transducción de señales son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Como se emplea en la presente memoria, este cambio es la proliferación o diferenciación celular. Los inhibidores de transducción de señales útiles en la presente invención incluyen inhibidores de las tirosina cinasas receptoras, tirosina cinasas no receptoras, bloqueadores del dominio SH2/SH3, serina/treonina cinasas, fosfotidil inositol-3 cinasas, la señalización de mio-inositol y oncogenes Ras.

Varias proteínas tirosina cinasas catalizan la fosforilación de restos tirosilo específicos en varias proteínas involucradas en la regulación del crecimiento celular. Dichas proteínas tirosina cinasas pueden clasificarse ampliamente como cinasas receptoras o no receptoras.

Las tirosina cinasas receptoras son proteínas transmembranales que tienen un dominio de unión a ligandos extracelulares, un dominio transmembranal y un dominio tirosina cinasa. Las tirosina cinasas receptoras están involucradas en la regulación del crecimiento celular y generalmente se denominan receptores del factor de crecimiento. Se ha demostrado que la activación inadecuada o incontrolada de muchas de estas cinasas, es decir, la actividad anormal del receptor del factor de crecimiento de la cinasa, por ejemplo, por sobreexpresión o mutación, produce un crecimiento celular incontrolado. Por consiguiente, la actividad anormal de dichas cinasas se ha relacionado con el crecimiento de tejido maligno. En consecuencia, los inhibidores de dichas cinasas podrían proporcionar métodos de tratamiento del cáncer. Los receptores del factor de crecimiento incluyen, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr), la tirosina cinasa con seudoinmunoglobulina y los dominios de homología del factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), el receptor del factor de crecimiento de insulina-I (IGFI), factor estimulante de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores de Trk (TrkA, TrkB y TrkC), los receptores de efrina (eph) y el protooncogen RET. Varios inhibidores de los receptores de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasa y oligonucleótidos complementarios. Los receptores del factor de crecimiento y los agentes que inhiben la función del receptor del factor de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C., *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(6):803-818; Shawver *et al.* *DDT* vol. 2, n° 2 febrero de 1997; y Lofts, F. J. *et al.*, "Growth factor receptors as targets", *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*, ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC press 1994, Londres.

Las tirosina cinasas, que no son cinasas receptoras del factor de crecimiento, se denominan tirosina cinasas no receptoras. Las tirosina cinasas no receptoras útiles en la presente invención, que son dianas o posibles dianas de

fármacos anticancerosos, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (Focal adhesion cinasa), tirosina cinasa de Bruton y Bcr-Abl. Dichas cinasas no receptoras y agentes que inhiben la función tirosina cinasa no receptora se describen en Sinh, S. y Corey, S. J., (1999) *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research* 8 (5): 465-80; y Bolen, J. B., Brugge, J. S., (1997) *Annual review of Immunology*. 15:371-404.

- 5 Los bloqueadores del dominio SH2/SH3 son agentes que interrumpen la unión del dominio SH2 o SH3 en una variedad de enzimas o proteínas adaptadoras, incluidas la subunidad p3 de PI3-K, cinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 como objetivos para los fármacos contra el cáncer se analizan en Smithgall, T. E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3) 125-32.
- 10 Inhibidores de serina/treonina cinasas, incluidos los bloqueadores de la cascada de MAP cinasa que incluyen los bloqueadores de las cinasas Raf (rafk), cinasa regulada por mitógeno o extracelular (MEK) y cinasas reguladas extracelulares (ERK); y bloqueadores de miembros de la familia de la proteína cinasa C, incluidos los bloqueadores de PKC (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta). Familia de cinasas I $\kappa$ B (IKKa, IKKb), cinasas de la familia PKB, miembros de la familia de cinasas akt y cinasas del receptor TGF beta. Dichas serina/treonina cinasas y sus inhibidores se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A. y Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101-1107; Massagué, J., Weis-García, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip, P. A., y Harris, A. L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27; Lackey, K. et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; Patente de EE.UU. n° 6.268.391; y Martínez-lacaci, L., et al., *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.
- 20 Los inhibidores de los miembros de la familia de la fosfotidil inositol-3 cinasa, incluidos los bloqueadores de PI3-cinasa, ATM, DNA-PK y Ku, también son útiles en la presente invención. Dichas cinasas se exponen en Abraham, R. T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C. E., Lim, D. S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S. P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cel. Biology* 29(7): 935-8; y Zhong, H. et al., *Cancer res.*, (2000) 60 (6), 1541-1545.
- 25 También son útiles en la presente invención los inhibidores de señalización de Myo-inositol tales como los bloqueadores de la fosfolipasa C y los análogos de mioinositol. Dichos inhibidores de señales se describen en Powis, G. y Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, Londres.
- Otro grupo de inhibidores de la vía de transducción de señales son los inhibidores del Oncogén Ras. Dichos inhibidores incluyen inhibidores de la farnesiltransferasa, geranil-geranil transferasa y CAAX proteasas, así como oligonucleótidos complementarios, ribozimas e inmunoterapia. Se ha demostrado que dichos inhibidores bloquean la activación de ras en células que contienen mutante ras natural, actuando de este modo como agentes antiproliferación. La inhibición del oncogén ras se expone en Scharovsky, O. G., Rozados, V. R., Gervasoni, S. I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7 (4) 292-8; Ashby, M. N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9(2) 99-102; y *BioChim. Biofis Acta*, (1989) 1423 (3): 19-30.

Como se mencionó anteriormente, los antagonistas de anticuerpos para la unión del ligando cinasa receptora también pueden servir como inhibidores de la transducción de señales. Este grupo de inhibidores de la vía de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados contra el dominio de unión al ligando extracelular de las tirosina cinasas receptoras. Por ejemplo, el anticuerpo específico contra Imclone C225 EGFR (véase Green, M. C. et al., *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26 (4), 269-286); anticuerpos Herceptina® erbB2 (véase Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer: erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, *Breast cancer Res.*, 2000, 2 (3), 176-183); y el anticuerpo específico 2CB VEGFR2 (véase Brekken, R. A. et al., *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).

#### 45 Agentes antiangiógenos:

- (i) Los agentes antiangiógenos incluidos los inhibidores de angiogenia MEK no receptores también pueden ser útiles. Agentes antiangiógenos, como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento edotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento de células endoteliales antivascular, bevacizumab [Avastin™], y los compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de integrina  $\alpha\beta_3$ , endostatina y angiostatina);

#### Agentes inmunoterapéuticos:

- Los agentes utilizados en regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de fórmula (I). Métodos de inmunoterapia, incluidos, por ejemplo, los métodos *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como la transfección con citocinas tales como la interleucina 2, la interleucina 4 o el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, los métodos para disminuir la anergia de linfocitos T, métodos que utilizan inmunocitos transfectados, como las células dendríticas transfectadas con citocinas, métodos que utilizan estirpes celulares tumorales transfectadas con citocinas y métodos que utilizan anticuerpos antiidiotípicos.

Agentes proapoptóticos:

Los agentes utilizados en regímenes proapoptóticos (p. ej., oligonucleótidos complementarios de bcl-2) también pueden usarse en la combinación de la presente invención.

Inhibidores de señalización del ciclo celular

- 5 Los inhibidores de señalización del ciclo celular inhiben las moléculas involucradas en el control del ciclo celular. Una familia de proteína cinasas llamadas cinasas dependientes de ciclinas (CDK) y su interacción con una familia de proteínas denominadas ciclinas controla la progresión a través del ciclo de las células eucariotas. La activación y la inactivación coordinadas de diferentes complejos de ciclina/CDK son necesarias para la progresión normal a través del ciclo celular. Varios inhibidores de señalización del ciclo celular están en desarrollo. Por ejemplo, ejemplos de cinasas dependientes de ciclina, incluidas CDK2, CDK4 y CDK6 e inhibidores de las mismas se describen, por ejemplo, en Rosania *et al.*, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10 (2): 215-230.

- 15 En una realización, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de fórmula I o una de sus sales y al menos un agente antineoplásico seleccionado de agentes antimicrotubulares, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de la vía de transducción de señales, inhibidores de angiogénesis de MEK sin receptor tirosina, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

- 20 En una realización, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de fórmula I o una de sus sales y al menos un agente antineoplásico que es un agente antimicrotubular seleccionado de diterpenoides y alcaloides de las vincas.

En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es un diterpenoide.

En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es un alcaloide de las vincas.

En una realización, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de fórmula I o una de sus sales y al menos un agente antineoplásico, que es un complejo de coordinación de platino.

- 25 En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es paclitaxel, carboplatino o vinorelbina.

En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es carboplatino.

En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es vinorelbina.

En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es paclitaxel.

- 30 En una realización, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de fórmula I y una de sus sales y al menos un agente antineoplásico que es un inhibidor de la vía de transducción de señales.

En una realización adicional, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor de una cinasa receptora de factor de crecimiento VEGFR2, TIE2, PDGFR, BTK, erbB2, EGFR, IGFR-1, TrkA, TrkB, TrkC o c-fms.

En una realización adicional, el inhibidor de la ruta de transducción de señales es un inhibidor de una serina/treonina cinasa rafk, akt o PKC-zeta.

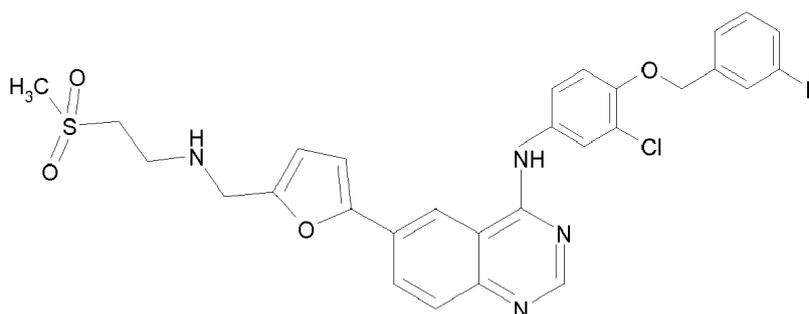
- 35 En una realización adicional, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor de una tirosina cinasa no receptora seleccionada de la familia src de cinasas.

En una realización adicional, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor de c-src.

En una realización adicional, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor del oncogén Ras seleccionado de los inhibidores de la farnesil transferasa y la geranilgeranil transferasa.

- 40 En una realización adicional, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor de una serina/treonina cinasa seleccionada del grupo que consiste en PI3K.

En una realización adicional, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor doble EGFR/erbB2, por ejemplo N{3-cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi] fenil}-6-[5-({[2-(metansulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina (estructura a continuación):



En una realización, la combinación de la presente invención comprende un compuesto de fórmula I o una de sus sales y al menos un agente antineoplásico que es un inhibidor de señalización del ciclo celular.

En una realización adicional, el inhibidor de señalización del ciclo celular es un inhibidor de CDK2, CDK4 o CDK6.

5 En un aspecto, la enfermedad a tratar es una enfermedad infecciosa, p. ej., causada por bacterias o virus.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

En un aspecto adicional de la descripción, se proporciona un método para tratar enfermedades infecciosas que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas.

15 En una realización, el compuesto de la invención se puede emplear con otros métodos terapéuticos para tratar enfermedades infecciosas. En particular, se prevén agentes antivíricos y antibacterianos.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención o el tratamiento de infecciones bacterianas y víricas. Ejemplos de dichos agentes incluyen, sin limitación; inhibidores de la polimerasa tales como los descritos en el documento WO 2004/037818-A1, así como los descritos en los documentos WO 2004/037818 y WO 2006/045613; JTK-003, JTK-  
 20 019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, así como los descritos en los documentos WO 2006/018725, WO 2004/074270, WO 2003/095441, US2005/0176701, WO 2006/020082, WO 2005/080388, WO 2004/064925, WO 2004/065367, WO 2003/007945, WO 02/04425, WO 2005/014543, WO 2003/000254, patente europea EP 1065213, WO 01/47883, WO 2002/057287, WO 2002/057245 y  
 25 agentes similares; inhibidores de replicación tales como aciclovir, famciclovir, ganciclovir, cidofovir, lamivudina y agentes similares; inhibidores de proteasa, como los inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, y los inhibidores de la HCV proteasa BILN2061, VX-950, SCH503034; y agentes similares; nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa, como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavidina, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudina, todoxil, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina y agentes  
 30 similares; inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos (incluido un agente que tiene actividad antioxidante, como inmunocal, oltipraz, etc.) como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, inmunocal, oltipraz, capravirina, TMC-278, TMC-125, etravirina y agentes similares; inhibidores de entrada tales como enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix y agentes similares; inhibidores de integrasa tales como L-870, 180 y agentes similares; inhibidores de germinación tales como PA-344 y PA-457, y agentes similares; inhibidores del  
 35 receptor de quimiocinas, tales como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK-427,857), TAK449, así como los descritos en los documentos WO 02/74769, WO 2004/054974, WO 2004/055012, WO 2004/055010, WO 2004/055016, WO 2004/055011 y WO 2004/054581, y agentes similares; inhibidores de neuraminidasa tales como CS-8958, zanamivir, oseltamivir, peramivir y agentes similares; bloqueadores de los canales iónicos, tales como amantadina o rimantadina y agentes similares; y ARN interferente y oligonucleótidos  
 40 complementarios y tales como ISIS-14803 y agentes similares; agentes antivíricos de mecanismo de acción indeterminado, por ejemplo los descritos en los documentos WO 2005/105761, WO 2003/085375, WO 2006/122011, ribavirina y agentes similares. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden usar en combinación con uno o más agentes que pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de infecciones víricas, por ejemplo, inmunoterapias (p. ej., interferón u otras citocinas/quimiocinas,  
 45 moduladores del receptor de citocinas/quimiocinas, agonistas o antagonistas de citocinas y agentes similares); y vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes antiinflamatorios como los corticosteroides o los AINE (agentes antiinflamatorios no esteroideos) y agentes similares.

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus

sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

5 En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de enfermedades infecciosas para uso en tratamientos.

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de enfermedades infecciosas, para uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

10 En un aspecto adicional se proporciona el uso de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de enfermedades infecciosas en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas.

15 En un aspecto adicional de la descripción se proporciona un método para tratar una enfermedad infecciosa que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

En un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente terapéutico adicional útil en el tratamiento de enfermedades infecciosas y uno o más de los excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Por lo tanto, también se proporciona un adyuvante de vacuna que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, se proporciona una composición inmunógena que comprende un antígeno o una composición antigénica y un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Además, se proporciona una composición de vacuna que comprende un antígeno o una composición antigénica y un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, se proporciona un método para tratar o prevenir enfermedades que comprende la administración a una persona que padece o es sensible a la enfermedad, una composición inmunógena que comprende un antígeno o una composición antigénica y un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Además, se proporciona un método para tratar o prevenir enfermedades que comprende la administración a una persona que padece o es sensible a la enfermedad, una composición de vacuna que comprende un antígeno o una composición antigénica y un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

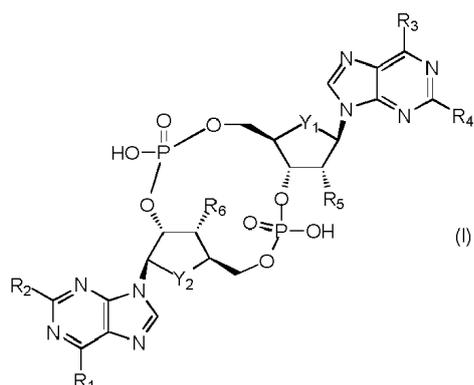
Además, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de una composición inmunógena que comprende un antígeno o una composición antigénica, para el tratamiento o prevención de enfermedades.

35 Además, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de una composición de vacuna que comprende un antígeno o una composición antigénica, para el tratamiento o prevención de enfermedades.

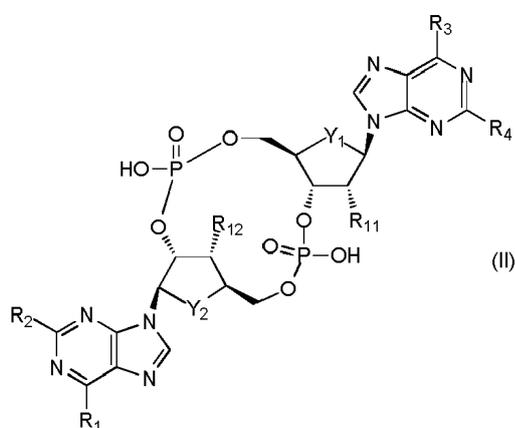
40 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica tal como se expone en los esquemas a continuación y/o los ejemplos específicos descritos a continuación. En todos los métodos, se entiende que los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos pueden emplearse cuando sea necesario según los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan según los métodos normalizados de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1999) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis de compuestos utilizando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. La selección de los procesos, así  
45 como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución deben ser coherentes con la preparación de los compuestos de fórmula (I).

#### Preparación de compuestos

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden prepararse mediante la metodología descrita a continuación, que constituyen aspectos adicionales de esta invención.

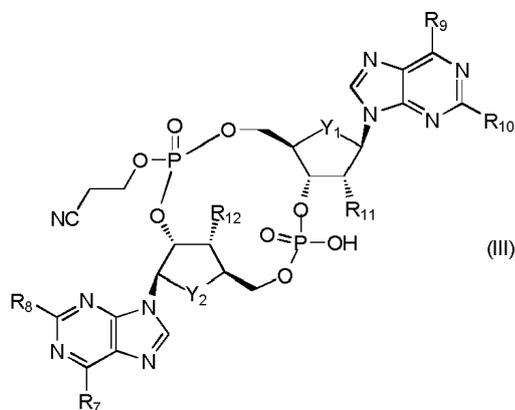


Por consiguiente, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en donde  $R_5$  y  $R_6$  son ambos OH, proceso que comprende la desprotección de un compuesto de fórmula (II):



- 5 en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Y_1$  e  $Y_2$  son como se definen en la presente memoria anteriormente para un compuesto de fórmula (I),  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son grupos protectores adecuados, tales como terc-butildimetilsililoxi (OTBDMS) y posteriormente, si es necesario, preparar una sal del compuesto así formado. Se usaría un procedimiento similar para preparar compuestos de fórmula (I) en donde  $R_5$  y  $R_6$  son flúor, en cuyo caso solo  $R_{11}$  o  $R_{12}$  serían un grupo hidroxilo debidamente protegido, como terc-butildimetilsililoxi (OTBDMS).
- 10 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, piridina, y se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo, 50-55°C, luego se trata con una mezcla de trihidrofluoruro de trietilamina y trietilamina, durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo 2-3 horas. El producto (II) se aísla por precipitación mediante la adición de un disolvente, por ejemplo, acetona, y purificación si se requiere.

Un compuesto de fórmula (II) se puede preparar por desprotección de un compuesto de fórmula (III):



15

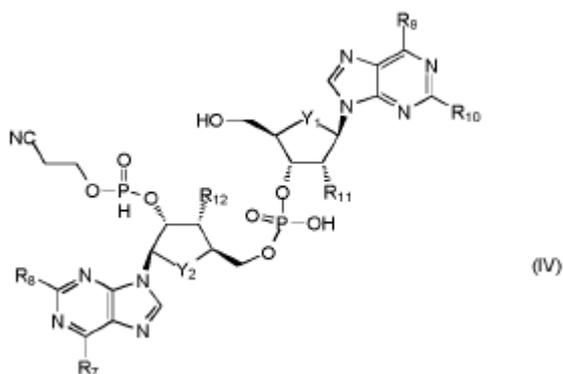
en donde,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son como se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (II) y  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  y  $R_{10}$  se definen como

cuando  $R_7 = \text{OH}$  y  $R_8 = \text{NHCOiPr}$  o  $R_7 = \text{NHBz}$  y  $R_8 = \text{H}$

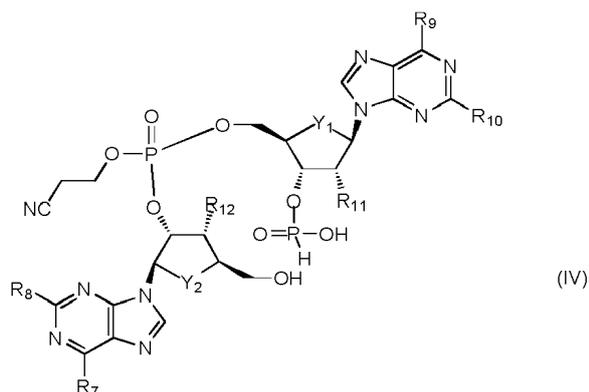
$R_9 = OH$  y  $R_{10} = NHCOiPr$  o  $R_9 = NHBz$  y  $R_{10} = H$

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (III) se disuelve en una mezcla adecuada, por ejemplo, metilamina en metanol o amoníaco acuoso en metanol, y se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo, 50-55°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 2-24 horas. El producto (II) se aísla mediante la eliminación del disolvente y la purificación, si es necesario.

Un compuesto de fórmula (III) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (IV):



debería ser :

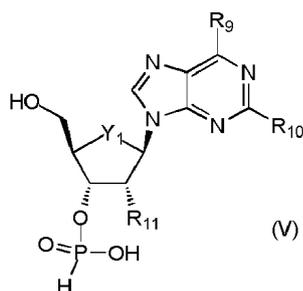


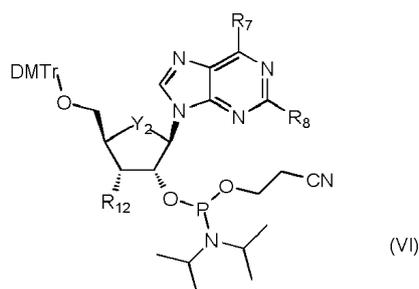
10 en donde,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  se definen como se ha definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (III).

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IV) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, piridina, y se trata con un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo, 2-cloro-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinano-2-óxido, y se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 1-2 horas.

15 Interrupción de la reacción añadiendo un disolvente adecuado, por ejemplo agua, después adición de un agente oxidante, por ejemplo yodo, y agitación a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 15 minutos. El producto (III) se aísla mediante la eliminación del disolvente y la purificación, si es necesario.

Un compuesto de fórmula (IV) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI):

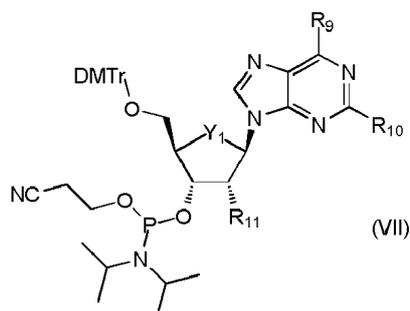




en donde, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se han definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (III) y DMTr es un grupo protector 4,4'-dimetoxitritilo.

- 5 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VI) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo en presencia de tamices moleculares, y se trata con una solución de un compuesto de fórmula (V) disuelto en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo, y se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 1-2 horas. Se agrega una solución de un agente oxidante adecuado, por ejemplo, una solución de hidroperóxido de terc-butilo en decano, y la mezcla se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo, 0,5 horas. Después de la inactivación del
- 10 exceso de agente oxidante, por ejemplo, mediante la adición de una solución acuosa de bisulfito de sodio, y la evaporación del disolvente, el residuo se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo una mezcla de diclorometano y agua, y se trata con un reactivo adecuado, por ejemplo ácido dicloroacético, y se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 15-30 minutos. Se obtiene una solución que contiene el producto (IV) mediante la adición de un solvente adecuado, por ejemplo,
- 15 piridina, y la concentración por evaporación.

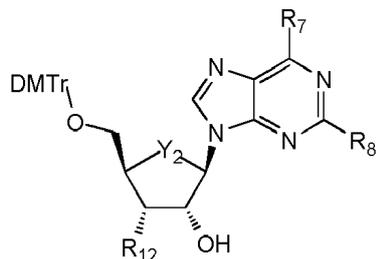
Un compuesto de fórmula (V) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VII).



en donde, Y<sub>1</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se definen como se han definido en la presente memoria anteriormente para un compuesto de fórmula (III) y DMTr es un grupo protector 4,4'-dimetoxitritilo.

- 20 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (VII) se disuelve en una mezcla adecuada, por ejemplo, agua que contiene acetonitrilo, se trata con trifluoroacetato de piridinio y se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo a 20°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 1 minuto, a continuación se agrega terc-butilamina y la mezcla se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 10 minutos. El producto se aísla por evaporación del disolvente y luego se disuelve en un disolvente adecuado, por
- 25 ejemplo, agua que contiene diclorometano, se trata con ácido dicloroacético y se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 10 minutos. Se obtiene una solución concentrada del producto (V) en acetonitrilo mediante la adición de piridina, seguido de formación de la mezcla azeotrópica con acetonitrilo.

Un compuesto de fórmula (VI) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VIII)

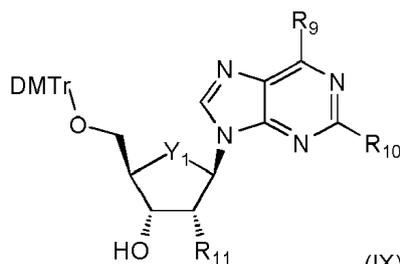


(VIII)

en donde,  $Y_2$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_{12}$  se definen como se ha definido anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (III), y DMTTr es un grupo protector 4,4'-dimetoxitritilo.

- 5 Por ejemplo, después de la formación de la mezcla azeotrópica con un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo, se disuelve un compuesto de fórmula (VIII) en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, y se hace reaccionar con un reactivo de fosforilación, por ejemplo 3-((bis(diisopropilamino)fosfino)oxi)propanonitrilo, en presencia de una base, por ejemplo 1H-tetrazol, y se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 20 horas. El producto (VI) se aísla después de una preparación acuosa y purificación.

Un compuesto de fórmula (VII) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (IX)

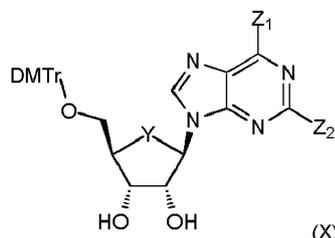


(IX)

en donde, en donde  $Y_1$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  y  $R_{11}$  se definen como se definieron anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (III) y DMTTr es un grupo protector 4,4'-dimetoxitritilo.

- 15 Por ejemplo, después de la formación del azeótropo con un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo, se disuelve un compuesto de fórmula (IX) en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, y se hace reaccionar con un reactivo de fosforilación, por ejemplo 3-((bis(diisopropilamino)fosfino)oxi)propanonitrilo, en presencia de una base, por ejemplo 1H-tetrazol, y se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 20 horas. El producto (VII) se aísla después de una preparación acuosa y purificación.

Un compuesto de fórmula (VIII) y un compuesto de fórmula (IX) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (X)

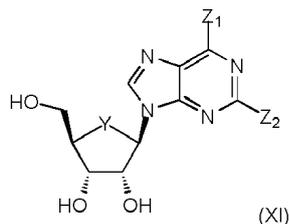


(X)

- 25 en donde,  $Y$  es  $Y_1$  o  $Y_2$  y  $Z_1$  es  $R_7$  o  $R_9$  y  $Z_2$  es  $R_8$  o  $R_{10}$  como se definió anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (III) y DMTTr es un grupo protector 4,4'-dimetoxitritilo.

- 30 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (X) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, piridina, y se hace reaccionar con un reactivo de silylación, por ejemplo cloruro de terc-butildimetilsililo, en presencia de una base, por ejemplo imidazol, y se agita a temperatura adecuada, por ejemplo 20°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 4-20 horas. Los productos (VIII) y (IX) se aíslan después de una preparación acuosa y separación por cromatografía.

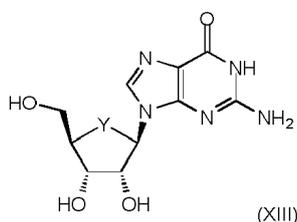
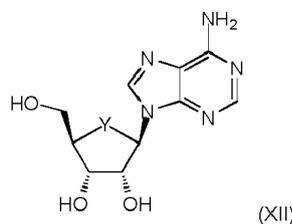
Un compuesto de fórmula (X) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XI)



en donde Y, Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> se definieron anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (X).

- 5 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XI) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, piridina, y se hace reaccionar con cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo, y se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C, durante un período adecuado de tiempo, por ejemplo 4-20 horas. El producto (X) se aísla después de una preparación acuosa y purificación si es necesario.

Los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XII) o fórmula (XIII)



- 10 en donde Y es como se definió anteriormente en la presente memoria para un compuesto de fórmula (XI).

- Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XII) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, piridina, se hace reaccionar con cloruro de trimetilsililo y se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 2 horas. Después de enfriar a 0°C, se añade cloruro de benzoílo. La mezcla se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo de 0 a 20°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo de 18 a 20 horas, luego se trata con agua seguido de una base acuosa, por ejemplo, solución de amoníaco 0,88. El producto (XI) Z<sub>1</sub> = NHBz y Z<sub>2</sub> = H se aísla por evaporación del solvente y lavado con agua.
- 15

- Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XIII) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, piridina, se hace reaccionar con cloruro de trimetilsililo y se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo 20°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo 2-4. Horas. Después de enfriar a 0°C, se añade cloruro de isobutirilo. La mezcla se agita a una temperatura adecuada, por ejemplo de 0-20°C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo de 1 a 20 horas, luego se enfría a una temperatura adecuada por ejemplo de 0°C, se trata con agua seguido de una base acuosa, por ejemplo, solución de amoníaco 0,88. El producto (XI) Z<sub>1</sub> = OH y Z<sub>2</sub> = NHCOiPr se aísla por evaporación del disolvente, seguido de una preparación acuosa y purificación si es necesario.
- 20

- Los aspectos de la invención se ilustran con referencia a, pero de ninguna manera están limitados por, los ejemplos siguientes.
- 25

Metodología analítica

<sup>1</sup>H RMN

- Se registraron espectros de <sup>1</sup>H RMN en CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, CD<sub>3</sub>CN o D<sub>2</sub>O en un Bruker DPX 400 o Bruker Avance DRX, espectrómetro Varian Unity 400 o JEOL Delta, trabajando todos a 400 MHz. El patrón interno utilizado fue tetrametilsilano o el disolvente protonado residual a 7,25 ppm para CDCl<sub>3</sub> o 2,50 ppm para DMSO-d<sub>6</sub>.
- 30

LCMS

Sistema A

Columna: 50 mm x 2,1 mm d. i., 1,7 μm Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>

Caudal: 1 ml/min.

- 35 Temp: 40°C

Intervalo de detección UV: 210 a 350 nm

Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas utilizando ionización por electroatomización en modo positivo y negativo de exploración alternativa

Disolventes: A: ácido fórmico en agua al 0,1% v/v  
B: acetonitrilo de ácido fórmico al 0,1% v/v

Gradiente:	Tiempo (min.)	A%	B%
	0	97	3
	1,5	0	100
	1,9	0	100
	2,0	97	3

#### 5 Sistema B

Columna: 50mm x 2,1 mm d. i., 1,7 µm Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>

Caudal: 1 ml/min.

Temp: 40°C

Intervalo de detección UV: 210 a 350 nm

10 Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas utilizando ionización por electroatomización en modo positivo y negativo de exploración alternativa

Disolventes: A: bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con solución de amoniaco  
B: acetonitrilo

Gradiente:	Tiempo (min.)	A%	B%
	0	99	1
	1,5	3	97
	1,9	3	97
	2,0	0	100

#### Sistema C

15 Columna: 50 mm x 2,1mm d. i., 1,7 µm Acquity UPLC CSH C<sub>18</sub>

Caudal: 1 ml/min.

Temp: 40°C

Volumen de inyección 0,5 µl

Intervalo de detección UV: 210 a 350 nm

20 Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas utilizando ionización por electroatomización en modo positivo y negativo de exploración alternativa

Disolventes: A: ácido fórmico en agua al 0,1% v/v  
B: acetonitrilo ácido fórmico al 0,1% v/v

## ES 2 692 226 T3

Gradiente:	<u>Tiempo (min.)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
	0	97	3
	1,5	5	95
	1,9	5	95
	2,0	97	3

### Sistema D

Columna: 50mm x 2,1 mm d. i., 1,7µm Acquity UPLC CSH C<sub>18</sub>

Caudal: 1 ml/min.

5 Temp: 40°C

Volumen de inyección 0,3 µl

Intervalo de detección UV: 210 a 350 nm

Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas utilizando ionización por electroatomización en modo positivo y negativo de exploración alternativa

10 Disolventes: A: bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con solución de amoniaco  
B: acetonitrilo

Gradiente:	<u>Tiempo (min.)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
	0	97	3
	0,05	97	3
	1,5	5	95
	1,9	5	95
	2,0	97	3

### Sistema E

Columna: 50 mm x 2,1 mm d. i., 1,7µm Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>

Caudal: 1 ml/min.

15 Temp: 40°C

Intervalo de detección UV: 210 a 350 nm

Espectro de masas: Registrado en un espectrómetro de masas utilizando ionización por electroatomización en modo positivo y negativo de exploración alternativa

Disolventes: A: bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con solución de amoniaco

20 B: acetonitrilo

Gradiente:	<u>Tiempo (min.)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
	0	99	1
	1,5	3	97
	1,9	3	97
	2,0	99	1

## HPLC autopreparativa dirigida por masas (MDAP)

La HPLC autopreparativa dirigida por masas se realizó en las condiciones dadas a continuación. La detección UV fue una señal promediada de longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas utilizando ionización por electroatomización en modo alternativo y negativo de exploración alternativa.

Método A

El método A se realizó en una columna Sunfire C<sub>18</sub> (normalmente 150 mm x 30 mm d. i. 5 µm de diámetro de relleno) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

A = solución 0,1% v/v de ácido fórmico en agua

10 B = solución 0,1% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo.

Método B

El método B se realizó en una columna XBridge C<sub>18</sub> (normalmente 100 mm x 30 mm d. i. 5 µm de diámetro de relleno) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

A = bicarbonato de amonio acuoso 10 mM ajustado a pH 10 con solución de amoníaco.

15 B = acetonitrilo.

Método C

El método C se realizó en una columna Sunfire C<sub>18</sub> (normalmente 150 mm x 30 mm d. i. 5 µm de diámetro de relleno) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

A = solución de ácido trifluoroacético en agua al 0,1% v/v

20 B = v/v solución de ácido trifluoroacético en acetonitrilo al 0,1%

## Abreviaturas

La siguiente lista proporciona definiciones de determinadas abreviaturas empleadas en la presente memoria. Se apreciará que la lista no es exhaustiva, pero el significado de las abreviaturas no definidas a continuación en este documento será fácilmente evidente para los expertos en la materia.

25	DCM	Diclorometano
	DMF	<i>N, N</i> -dimetilformamida
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
	DMTr	Dimetoxitritilo
	THF	Tetrahidrofurano
30	EtOAc	Acetato de etilo
	MeOH	Metanol
	EtOH	Etanol
	MeCN	Acetonitrilo
	HCl	Ácido clorhídrico
35	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
	MDAP	HPLC autopreparativa dirigida por masas
	SPE	Extracción de fase sólida
	MeOH	Metanol
	TBDMS	terc-butildimetilsililo
40	TBME	éter metil terc-butílico

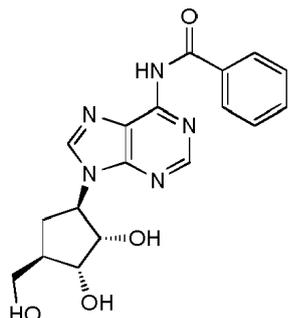
TFA                   Ácido trifluoroacético  
 DIPEA                *N,N*-diisopropiletilamina

#### Nomenclatura

Los compuestos se nombraron a partir de la estructura usando la herramienta de nomenclatura en Chem Draw  
 5 (CambridgeSoft) o Marvin Sketch (ChemAxon).

#### Compuestos intermedios de reacción

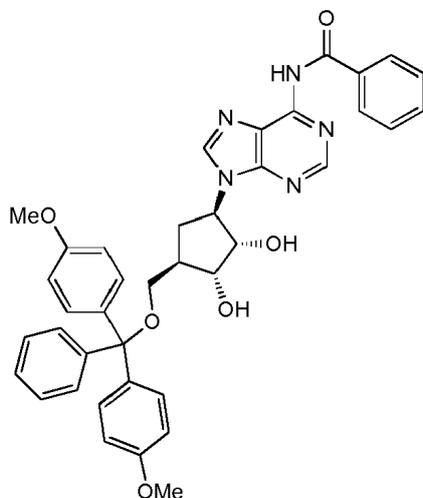
Compuesto intermedio 1: *N*-(9-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-2,3-dihidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentil)-9 *H*-purin-6-il) benzamida



Se añadió clorotrimetilsilano (17,94 ml, 141 mmol) a una suspensión de (1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*)-3-(6-amino-9 *H*-purin-9-il)-  
 10 5-(hidroximetil) ciclopentano-1,2-diol (5,00 g, 18,85 mmol) (Yang Y. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2004: 69, 3993-3996) en  
 piridina anhidra (80 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente  
 durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo/agua y se añadió gota a gota cloruro de  
 benzoílo (3,72 ml, 32,0 mmol) durante 3 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en  
 atmósfera de nitrógeno durante 19,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo/agua, se  
 15 enfrió bruscamente con agua (15 ml) y se agitó a 0°C durante 5 minutos. Después de dejar que la mezcla se  
 calentara a temperatura ambiente, se agregó solución de amoníaco 0,88 (39,5 ml, 714 mmol) y la mezcla se agitó a  
 temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para dar un sólido blanco. Se  
 añadió agua fría (100 ml) al sólido y la suspensión se filtró. El sólido se lavó con agua fría (3 x 25 ml) y éter (3 x 25  
 ml). Una pequeña muestra del sólido se secó en la pistola de secado durante 1 hora y se analizó por <sup>1</sup>H RMN. El  
 20 sólido restante se secó en la pistola de secado durante 16 horas para producir el compuesto del título en forma de  
 un sólido blanco (5,977 g).

LCMS (Sistema E):  $t_{RET} = 0,52$  min;  $MH^+ 370$

Compuesto intermedio 2: *N*-(9-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-4-((bis(4-metoxifenil) (fenil)metoxi)metil)-2,3-dihidroxiciclopentil)-  
 9 *H*-purin-6-il) benzamida



25

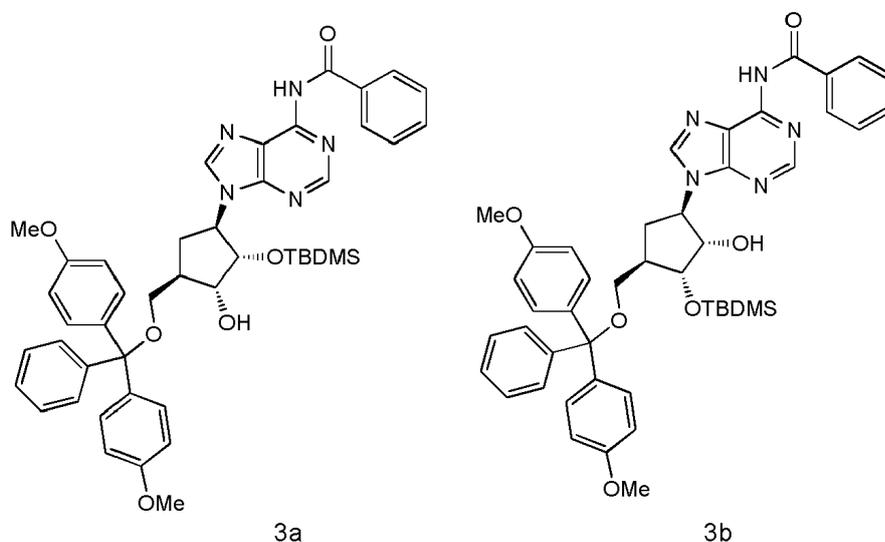
Se preparó tres veces una mezcla azeotrópica de *N*-(9-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-2,3-dihidroxi-4-(hidroximetil) ciclopentil)-  
 9 *H*-purin-6-il)benzamida con piridina anhidra (3 x 20 ml). Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4,4'-  
 dimetoxitritilo (1,11 g, 3,28 mmol) en piridina anhidra (6 ml) a una suspensión de *N*-(9-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-2,3-  
 dihidroxi-4-(hidroximetil) ciclopentil)-9 *H*-purin-6-il)benzamida (1,164 g, 3,15 mmol) en piridina anhidra (19 ml). La

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas.

La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el aceite resultante se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío para dar un sólido blanco (2,058 g). El sólido se disolvió en el volumen mínimo de diclorometano, se cargó en 100 g de cartucho de sílice precondicionado con diclorometano y se purificó utilizando un gradiente de metanol del 0-5% en diclorometano durante 60 minutos (longitud de onda de detección = 240 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,475 g).

10 LCMS (Sistema E):  $t_{RET} = 1,18$  min;  $MH^+ 672$

Compuestos intermedios 3a y 3b: *N*-(9-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-4-((bis(4-Metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxiciclopentil)-9*H*-purin-6-il)benzamida (3a) y *N*-(9-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-4-((bis(4 metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxiciclopentil)-9*H*-purin-6-il)benzamida (3b)



15

Se añadieron imidazol (0,436 g, 6,40 mmol) y terc-butilclorodimetilsilano (0,405 g, 2,69 mmol) a una solución agitada de *N*-(9-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-4-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-2,3-dihidroxiciclopentil)-9*H*-purin-6-il)benzamida (1,433 g, 2,133 mmol) en piridina anhidra (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron a vacío para dar un aceite incoloro. Se formó una mezcla azeotrópica del aceite con tolueno (2 x 30 ml) para proporcionar un sólido blanco (1,54 g). El sólido se disolvió en DMSO (5 ml), se aplicó a un cartucho Biotage 120g KP-C18-HS precondicionado en fase inversa y se eluyó utilizando 1 volumen de columna de acetonitrilo al 50% en agua seguido de un acetonitrilo al 50-80% en gradiente de agua de más de 20 volúmenes de columna (longitud de onda de detección 230nm).

Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título 3a en forma de un sólido blanco (477 mg) y el compuesto del título 3b en forma de un sólido blanco (674 mg).

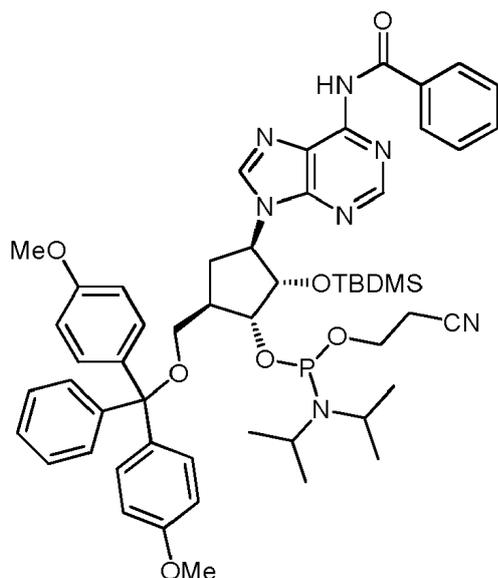
Compuesto intermedio 3a

30 LCMS (Sistema A):  $t_{RET} = 1,47$  min;  $MH^+ 786$

Compuesto intermedio 3b

LCMS (Sistema A):  $t_{RET} = 1,56$  min;  $MH^+ 786$

Compuesto intermedio 4: (1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*)-3-(9-6-benzamido *H*-5-purin-9-il)-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil-(2-cianoetil)diisopropilfosforamidita

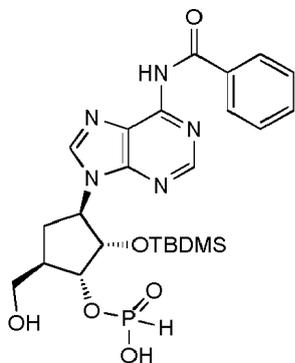


Se formó un azeótropo con *N*-(9-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-4-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxiciclopentil)-9*H*-purin-6-il) benzamida (379 mg, 0,482 mmol) en acetonitrilo anhidro (2 x 10 ml). Se agregó  
 5 3-((bis(diisopropilamino)fosfino)oxi)propanonitrilo (0,191 ml, 0,603 mmol) y 1*H*-tetrazol (43 mg, 0,614 mmol) a una solución agitada de la *N*-(9*R*(1*R*), 2*S*, 3*R*, 4*R*)-4-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxiciclopentil)-9*H*-purin-6-il) benzamida (379 mg, 0,482 mmol) en diclorometano anhidro (5,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas.

Se añadieron 3-((bis(diisopropilamino)fosfino)oxi)propanonitrilo (0,031 ml, 0,096 mmol) y 1*H*-tetrazol (7 mg, 0,100 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 4 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con más diclorometano (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío para producir un vidrio incoloro (577 mg). Se  
 15 preacondicionó un cartucho de 20 g de sílice usando trietilamina al 1% en diclorometano (140 ml), diclorometano (140 ml), acetato de etilo (140 ml) y ciclohexano (140 ml). El vidrio incoloro se cargó en el volumen mínimo de diclorometano y se eluyó utilizando un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 60 minutos (longitud de onda de detección = 254 nm). Se combinaron fracciones apropiadas y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de una espuma blanca (292 mg).

LCMS (Sistema E):  $t_{\text{RET}} = 1,70$  min;  $\text{MH}^+ 986$

20 Compuesto intermedio 5: Fosfonato ácido de (1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*)-3-(6-benzamido-9*H*-purin-9-il)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(hidroximetil)ciclopentilo



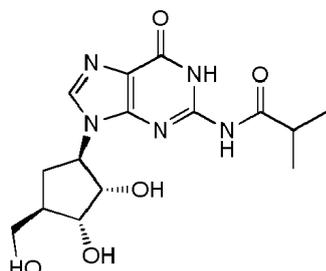
A una solución de (1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*)-3-(6-benzamido-9*H*-purin-9-il)-5-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclopentil(2-cianoetil)diisopropilfosforamidita (285 mg, 0,289 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) y agua (0,011 ml, 0,611 mmol) se añadió trifluoroacetato de piridinio (67 mg, 0,347 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto. Se añadió terc-butilamina (1,442 ml, 13,73 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se evaporó al vacío (baño de agua a 35°C) para producir una espuma blanca que se disolvió en acetonitrilo (3 ml) y se evaporó al vacío para producir una  
 25 espuma blanca. La espuma se disolvió de nuevo en acetonitrilo (3 ml) y se evaporó al vacío para dar una espuma

blanca. La espuma se disolvió en diclorometano (6,85 ml) y agua (0,052 ml, 2,89 mmol). Se añadió ácido dicloroacético (0,21 ml, 2,54 mmol) y la solución roja se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El análisis de la mezcla de reacción por LCMS confirmó la presencia del compuesto del título.

LCMS (Sistema E):  $t_{\text{RET}} = 0,73$  min;  $\text{MH}^+ 548$

- 5 La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con piridina (0,411 ml, 5,09 mmol) y se concentró al vacío hasta aproximadamente 2 ml de volumen (baño de agua a 35-40°C). La suspensión blanca resultante se mezcló para formar un azeótropo con acetonitrilo anhidro (3 x 3 ml) (baño de agua a 35-40°C), concentrándose a aproximadamente 2 ml de volumen en el primer y segundo azeótropos y aproximadamente 1 ml de volumen en el azeótropo final. El matraz se tapó con un sello secundario, se evacuó/se enjuagó con nitrógeno y la suspensión
- 10 blanca se usó inmediatamente en la siguiente secuencia de reacciones.

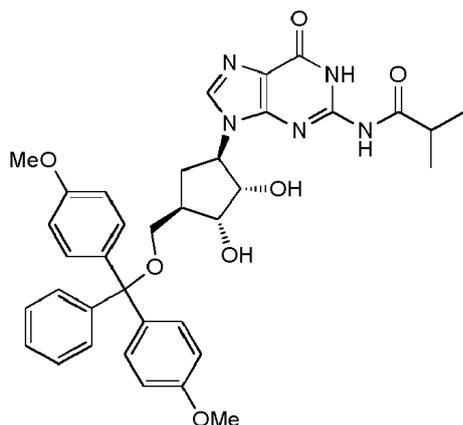
Compuesto intermedio 6: N-(9-((1R, 2S, 3R, 4R)-2,3-dihidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentil)-6-oxo-6,9-dihidro-1H-purin-2-il)isobutiramida



- Se añadió clorotrimetilsilano (2,71 ml, 21,33 mmol) en porciones (5 porciones) durante 2 horas a una suspensión de
- 15 2-amino-9-((1R, 2S, 3R, 4R)-2,3-dihidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentil)-1H-purin-6-(9H)-ona (1,00 g, 3,56 mmol) (Exall A. M. et al., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic y Bio-Organic Chemistry*, 1991: 2467-77) en piridina anhidra (25 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas más. La reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo/agua y se añadió gota a gota cloruro de isobutirilo (1,117 ml, 10,67 mmol) durante 3 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó
- 20 durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo/agua y se enfrió bruscamente con agua (15 ml). Después de agitar durante 5 minutos a 0°C, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió amoníaco (0,880, 7,40 ml, 134 mmol) a la mezcla y se agitó durante 60 minutos. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para dar un sólido marrón. El sólido marrón se repartió entre agua (100 ml) y diclorometano (100 ml). La capa orgánica se volvió a extraer con agua (50 ml). Las capas acuosas se combinaron y se evaporaron al
- 25 vacío para dar un sólido marrón. El sólido marrón se disgregó con metanol (3 x 50 ml) y la porción líquida se decantó antes de evaporarse al vacío para dar un sólido marrón oscuro (3,919 g). El sólido marrón oscuro se disolvió en DMSO (16 ml) y se purificó por cromatografía utilizando un cartucho de sílice de fase inversa C-18 de 400 g, eluyendo con 1 volumen de columna de acetonitrilo al 5% (+solución de amoníaco 0,88 al 0,1%) en bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustada a pH 10 con amoníaco, seguida de un gradiente de acetonitrilo al 5-30% (+
- 30 solución de amoníaco 0,88 al 0,1%) en bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustada a pH 10 con amoníaco en 20 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,022 g).

LCMS (Sistema E):  $t_{\text{RET}} = 0,46$  min;  $\text{MH}^+ 352$

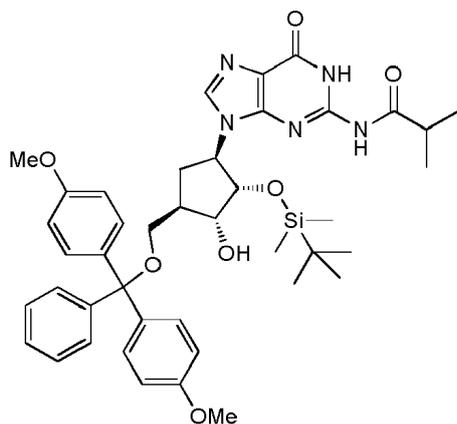
- 35 Compuesto intermedio 7: N-(9-((1R, 2S, 3R, 4R)-4-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-2,3-dihidroxiciclopentil)-6-oxo-6,9-dihidro-1H-purin-2-il)isobutiramida



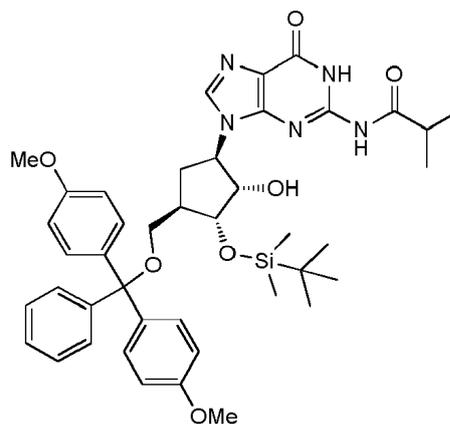
Se formó una mezcla azeotrópica dos veces de *N*-(9-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-2,3-dihidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentil)-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-2-il)isoputiramida (1,025 g, 2,92 mmol) con piridina anhidra (2 x 20 ml). Una solución de cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (1,028 g, 3,03 mmol) en piridina anhidra (5,5 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos a una solución azeotrópica de *N*-(9-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-2,3-dihidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentil)-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-2-il)isobutiramida (1,025 g, 2,92 mmol) en piridina anhidra (17 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadió una porción adicional de cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (0,356 g, 1,051 mmol) en piridina anhidra (2 ml) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el aceite resultante se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (30 ml), se secó usando una frita hidrófoba y se evaporó al vacío para dar un sólido amarillo (2,4 g). El material sólido se disolvió en el volumen mínimo de diclorometano, se cargó en un cartucho de sílice preacondicionado con diclorometano de 100 g y se purificó por cromatografía utilizando metanol al 0-8% en gradiente de diclorometano en 25 volúmenes de columna (longitud de onda de detección = 240 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,3 g).

LCMS (Sistema E):  $t_{\text{RET}} = 1,13$  min;  $\text{MH}^+ 654$

Compuestos intermedios 8a y 8b: *N*-(9-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-4-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxiciclopentil)-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-2-il)isobutiramida (8a) y *N*-(9-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-4-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxiciclopentil)-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-2-il)isobutiramida (8b)



8a



8b

Se añadieron imidazol (2,298 g, 33,8 mmol) y terc-butilclorodimetilsilano (2,204 g, 14,63 mmol) a una solución agitada de *N*-(9-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-4-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-2,3-dihidroxiciclopentil)-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-2-il)isobutiramida (7,355 g, 11,25 mmol) en piridina anhidra (29 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. La solución se repartió entre agua (100 ml) y diclorometano (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando  $\text{MgSO}_4$  y una frita hidrófoba antes de evaporar *al vacío* para producir una espuma blanquecina (8,903 g). Una porción de la espuma (3,308 g) se disolvió en DMSO (12 ml), se aplicó a un cartucho Biotage 400g KP-C18-HS de fase inversa preacondicionado y se eluyó utilizando 1 volumen de columna de acetonitrilo al 55% en agua, seguido de un gradiente de acetonitrilo 55-75% en agua de más de 20 volúmenes de columna (longitud de onda de detección 237 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron en dos lotes y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título 8a en forma de un sólido blanco (1,223 g) y el compuesto del título 8b en forma de un sólido blanco (1,268 g).

Compuesto intermedio 8a

LCMS (Sistema C):  $t_{\text{RET}} = 1,51$  min;  $\text{MH}^+ 768$

Compuesto intermedio 8b

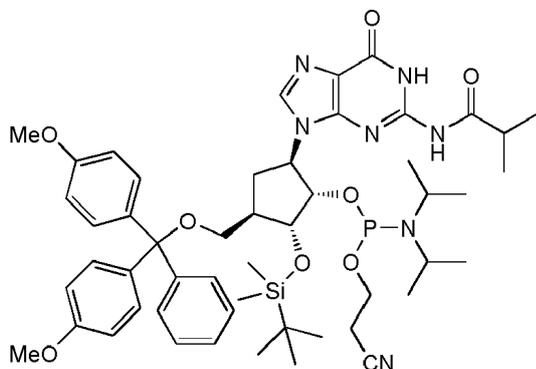
□ [0315]

LCMS (Sistema C):  $t_{\text{RET}} = 1,59$  min;  $\text{MH}^+ 768$

Las fracciones mezcladas se evaporaron al vacío y se combinaron con el resto de la espuma blanca inicial (5,595 g). El material se disolvió en DMSO (15 ml), se aplicó a un cartucho Biotage 400g KP-C18-HS preacondicionado en fase inversa y se eluyó utilizando 1 volumen de columna de acetonitrilo al 55% en agua seguido de un acetonitrilo al

55-75% en gradiente de agua de más de 20 volúmenes de columna (longitud de onda de detección 237nm). Las fracciones apropiadas se combinaron en dos lotes y se evaporaron al vacío para producir un lote adicional del compuesto del título **8a** como un sólido blanco (1,837 g) y un compuesto del título del lote adicional **8b** en forma de un sólido blanco (1,844 g).

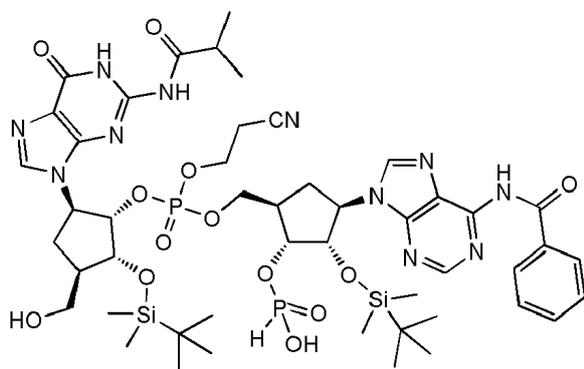
- 5 Compuesto intermedio 9: (1*S*, 2*R*, 3*R*, 5*R*)-3-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(2-isobutiramido-6-oxo-1*H*-purin-9(6*H*)-il) ciclopentil(2-cianoetil)diisopropilfosforamidita



- Se formó un azeótropo con *N*-9-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-4-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxiciclopentil)-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-2-il)isobutiramida (455 mg, 0,592 mmol) en acetnitrilo anhidro (2 x 10 ml). 3-((bis(diisopropilamino) fosfino)oxi)propanonitrilo (0,226 ml, 0,711 mmol) y 1*H*-tetrazol (50 mg, 0,714 mmol) se agregaron a una solución agitada del *N*-9-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-4-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxiciclopentil)-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-2-il)isobutiramida (455 mg, 0.592 mmol) en diclorometano anhidro (7 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más diclorometano (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron usando una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío para dar una espuma blanca (640 mg). Se preconditionó un cartucho de sílice de 20 g usando trietilamina al 1% en diclorometano (140 ml), diclorometano (140 ml), acetato de etilo (140 ml) y ciclohexano (140 ml). El material en bruto se disolvió en el volumen mínimo de diclorometano y luego se cargó en la columna y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en ciclohexano durante 40 minutos (longitud de onda de detección = 254 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de una espuma blanca (460 mg).

LCMS (Sistema E):  $t_{RET}$  = 1,69, 1,73 min;  $MH^+$  968

- 25 Compuesto intermedio 10: fosfonato ácido de (1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*)-3-(6-benzamido-9*H*-purin-9-il)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-((((((1*S*, 2*R*, 3*R*, 5*R*)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(hidroximetil)-5-(2-isobutiramido-6-oxo-1*H*-purin-9(6*H*)-il) ciclopentil)oxi)(2-cianoetoxi) fosforil)oxi)metil)ciclopentilo



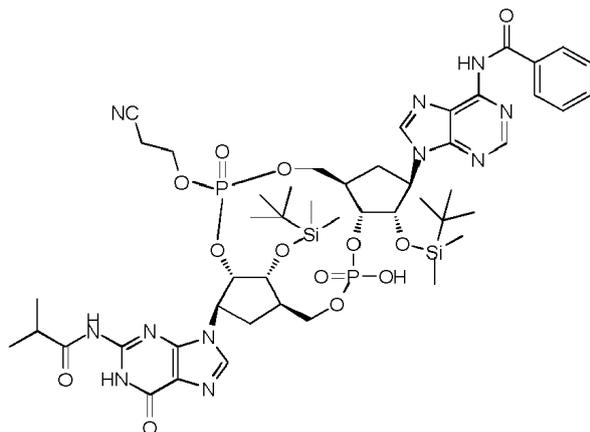
- Se disolvió (1*S*, 2*R*, 3*R*, 5*R*)-3-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(2-isobutiramido)-6-oxo-1*H*-purin-9(6*H*)-il)ciclopentil (2-cianoetil) diisopropilfosforamidita (363 mg, 0,375 mmol) en acetnitrilo anhidro (2,5 ml), se agregaron tres tamices moleculares de 3Å y la solución se almacenó bajo una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 45 minutos (nota: se formó un precipitado en reposo que requirió un ligero calentamiento para volver a formar una solución). A una suspensión de (1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*)-3-(6-benzamido-9*H*-purin-9-il)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(fosfonato ácido de (hidroximetil)ciclopentilo) en bruto (masa teórica de material: 158 mg, 0,289 mmol) en acetnitrilo anhidro (1 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó la solución de (1*S*, 2*R*, 3*R*, 5*R*)-3-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(2-isobutiramido-6-oxo-1*H*-

purin-9(6*H*)-il)ciclopentil(2-cianoetil)diisopropilfosforamidita (363 mg, 0,375 mmol) en acetonitrilo anhidro (2,5 ml) gota a gota durante 30 segundos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadió una solución anhidra de hidroperóxido de terc-butilo (~5,5 M en decano) (0,157 ml, 0,866 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una porción más  
 5 de solución anhidra de hidroperóxido de terc-butilo (~5,5 M en decano) (0,157 ml, 0,866 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/agua y se inactivó con una solución acuosa de bisulfito de sodio al 33% (0,288 ml). La mezcla se evaporó al vacío y el aceite residual se almacenó en la nevera en un matraz tapado durante 20 horas. El material se disolvió luego en diclorometano (9,2 ml) y agua (0,052 ml, 2,89 mmol). Se añadió ácido dicloroacético (0,276 ml, 3,35 mmol) y la  
 10 solución naranja pálida se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos.

La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con piridina anhidra (3 ml) y se concentró a vacío (baño de agua a 35-40°C) hasta aproximadamente 3 ml de volumen. Se añadió más piridina anhidra (7,5 ml) y la mezcla de reacción se concentró nuevamente al vacío (baño de agua a 35-40°C) hasta un volumen de aproximadamente 3 ml que se almacenó en la nevera en un matraz tapado durante 16 horas. La mezcla en bruto que contenía  
 15 el compuesto del título se usó en la siguiente secuencia de reacciones.

LCMS (Sistema B):  $t_{RET} = 0,96-0,98$  min;  $MH^+$  1128

Compuesto intermedio 11: *N*-[9-[(1*S*, 6*R*, 8*R*, 9*S*, 10*R*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-9,18-bis[(terc-butildimetilsilil)oxi]-3-(2-cianoetoxi)-12-hidroxi-17-[2-(2-metilpropanamido)-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-9-il]-3,12-dioxo-2, 4,11,13-tetraoxa-3 $\lambda^5$ , 12 $\lambda^5$ -difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecan-8-il]-9 *H*-purin-6-il]benzamida

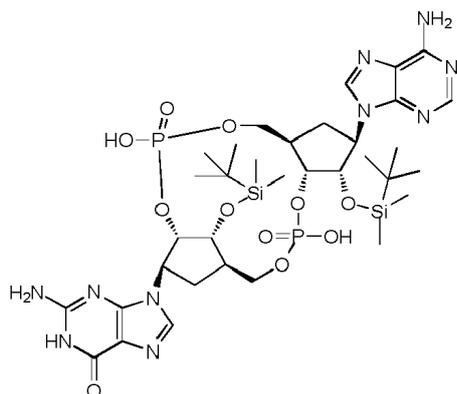


20

A fosfonato ácido de (1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*)-3-(6-benzamido-9 *H*-purin-9-il)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-((((1*S*, 2*R*, 3*R*, 5*R*)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(hidroximetil)-5-(2-isobutiramido-6-oxo-1*H*-purin-9(6 *H*)-il)ciclopentil)oxi)(2-cianoetoxi) fosforil)oxi) metil)ciclopentilo en bruto (masa teórica del material deseado en la mezcla en bruto: 326 mg, 0,289 mmol) en piridina anhidra (3 ml de volumen total de piridina y material en bruto) se añadió más piridina anhidra  
 25 (6 ml). Se añadió 2-óxido de 2-cloro-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinano (187 mg, 1,011 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una parte alícuota adicional de 2-óxido de 2-cloro-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinano (100 mg, 0,542 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 40 minutos. La reacción se detuvo con agua (0,28 ml, 15,54 mmol) y se añadió inmediatamente yodo (95 mg, 0,376 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se vertió en una solución acuosa de bisulfito de sodio al 0,14% (41 ml). Después de 5 minutos, se añadió bicarbonato de sodio sólido (1,17 g) en porciones (CUIDADO: evolución de gas) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/éter dietílico (1:1). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo/éter dietílico (1:1). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío para producir un aceite amarillo oscuro (1,206 g). El material en bruto se disolvió en el volumen mínimo de diclorometano, se aplicó a un cartucho de  
 30 sílice de 100 g preacondicionado con diclorometano y se eluyó utilizando metanol al 0-25% en gradiente de diclorometano en 22 volúmenes de columna (longitud de onda de detección 260 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (143 mg).

LCMS (Sistema B):  $t_{RET} = 1,00-1,07$  min;  $MH^+$  1127

40 Compuesto intermedio 12: *N*-[9-[(1*S*, 6*R*, 8*R*, 9*S*, 10*R*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-9-il)-9,18-bis[(terc-butildimetilsilil)oxi]-3,12-dihidroxi-3,12-dioxo-2,4,11,13-tetraoxa-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecan-8-il]-9 *H*-purin-6-il]benzamida

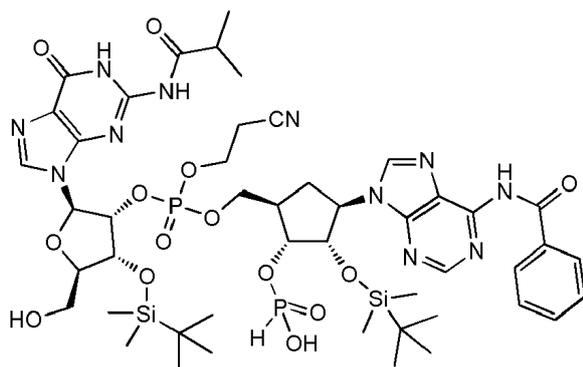


- Se añadió metilamina (33% en peso en etanol absoluto) (3,35 ml, 26,9 mmol) a N-{9-[(1S, 6R, 8R, 9S, 10R, 15R, 17R, 18R)-9,18-bis[(terc-butildimetilsilil) oxi]-3-(2-cianoetoxi)-12-hidroxi-17-[2-(2-metilpropanamido)-6-oxo-6,9-dihidro-1H-purin-9-il]-3,12-dioxo-2,4,11,13-tetraoxa-3λ<sup>5</sup>, 12λ<sup>5</sup>-difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecan-8-il]-9H-purin-6-il} benzamida (143 mg, 0,127 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron otros 3,35 ml (26,9 mmol) de metilamina (33% en peso en etanol absoluto) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas más. La desprotección no progresó más en metilamina (33% en peso en etanol absoluto) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se evaporó al vacío y al residuo restante se añadió solución de amoníaco (0,88) (11 ml) y metanol (4 ml). La suspensión se agitó a 50°C durante 22 horas en un recipiente sellado y luego a 55°C durante 4 horas en un recipiente sellado (vial de microondas). La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo restante se puso en suspensión en solución de amoníaco (0,88) (6 ml) y metanol (2 ml). La suspensión se agitó a 55°C durante 18 horas en un recipiente sellado, a continuación la mezcla de reacción se evaporó al vacío para dar un sólido amarillo pálido.

- El sólido se disolvió en el volumen mínimo de DMSO, se aplicó a un cartucho Biotage 120 g KP-C18-HS preacondicionado en fase inversa y se eluyó utilizando un 15-40% de acetonitrilo (+ 0,1% de solución de amoníaco 0,88) en bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustada a pH 10 con gradiente de solución de amoníaco en 18 volúmenes de columna (longitud de onda de detección 254 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de sólido blanco (29 mg).

LCMS (Sistema B): t<sub>RET</sub> = 0,71 min; MH<sup>+</sup> 899

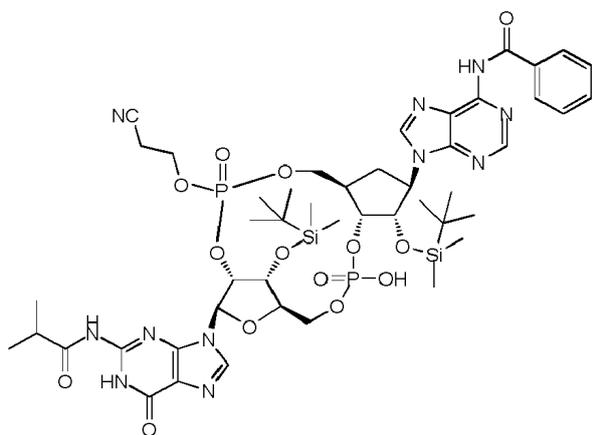
- 20 Compuesto intermedio 13: Fosfonato ácido de (1R, 2S, 3R, 5R)-3-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-2-((terc-butildimetilsilil) oxi)-5-((((2R, 3R, 4R, 5R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(hidroximetil)-2-(2-isobutiramido-6-oxo-1H-purin-9(6H)-il) tetrahidrofuran-3-il)oxi)(2-cianoetoxi) fosforil)oxi)metil)ciclopentilo



- Preparado de manera similar al compuesto intermedio 10 a partir de (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(2-isobutiramido-6-oxo-1H-purin-9(6H)-il) tetrahidrofuran-3-il (2-cianoetil) diisopropil-fosforamidita (950 mg, 0,979 mmol) y fosfonato ácido de (1R, 2S, 3R, 5R)-3-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(hidroximetil)ciclopentilo en bruto (413 mg, 0,755 mmol). El compuesto del título en bruto se obtuvo como una solución en piridina anhidra (8 ml) que se usó directamente en la reacción siguiente.

- 30 LCMS (Sistema D): t<sub>RET</sub> = 1,01 min; MH<sup>+</sup> 1131

Compuesto intermedio 14: N-{9-[(1R, 6R, 8R, 9S, 10R, 15R, 17R, 18R)-9,18-bis[(terc-butildimetilsilil)oxi]-3-(2-cianoetoxi)-12-hidroxi-17-[2-(2-metilpropanamido)-6-oxo-6,9-dihidro-1H-purin-9-il]-3,12-dioxo-2,4,11,13,16-pentaoxa-3λ<sup>5</sup>, 12λ<sup>5</sup>-difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecan-8-il]-9H-purin-6-il}benzamida

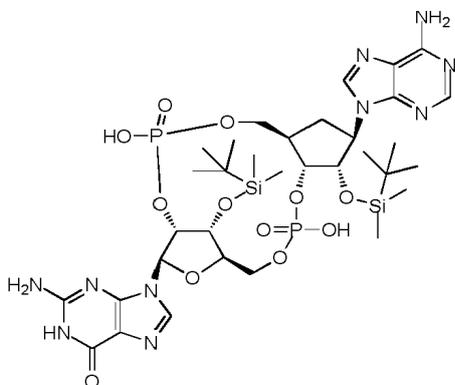


- A fosfonato ácido de (1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*)-3-(6-benzamido-9*H*-purin-9-il)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-((((((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(hidroximetil)-2-(2-isobutiramido-6-oxo-1*H*-purin-9(6*H*)-ilo)tetrahidrofuran-3-il)oxi)(2-cianoetoxi) fosforil)oxi)metil)ciclopentilo en bruto (masa teórica del material deseado en mezcla en bruto: 853 mg, 0,755 mmoles) en piridina anhidra (8 ml) se añadió más piridina anhidra (15 ml). Se añadió 2-óxido de 2-cloro-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinano (488 mg, 2,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió más 2-óxido de 2-cloro-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinano (488 mg, 2,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 45 minutos más. A continuación se añadió más 2-óxido de 2-cloro-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinano (139 mg, 0,755 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 45 minutos más cuando la reacción se enfrió bruscamente con agua (1,086 ml, 60,35 mmol, 10 eq en relación con DMOCP) y se añadió inmediatamente yodo (249 mg, 0,982 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se vertió en una solución acuosa de bisulfito de sodio al 0,14% (110 ml). Después de 5 minutos, se añadió en porciones bicarbonato de sodio sólido (3,058 g) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo:éter dietílico (1:1) (125 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo de nuevo la capa acuosa con acetato de etilo:éter dietílico (1:1) (125 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío para producir un aceite naranja (2,26 g). Una porción de este producto en bruto (1,06 g) se disolvió en el volumen mínimo de diclorometano, se aplicó a un cartucho de sílice de 100 g preacondicionado en diclorometano en 20 volúmenes de columna (longitud de onda de detección 280 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco (200 mg). El resto del producto en bruto (1,20 g) se disolvió en el volumen mínimo de diclorometano y se purificó de la misma manera para producir un sólido blanco (270 mg). Los dos lotes de sólido blanco se combinaron para dar el compuesto del título en bruto (470 mg).

LCMS (Sistema D):  $t_{RET} = 1,06-1,08$  min;  $MH^+ 1129$

Este material se usó directamente en la siguiente reacción.

- 25 Compuesto intermedio 15: (1*R*, 6*R*, 8*R*, 9*S*, 10*R*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-9-il)-8-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-9,18-bis[[(terc-butildimetilsilil)oxi]-3,12-dihidroxi-2,4,11,13,16-pentaoxa-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -difosfatriciclo [13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecano-3,12-diona

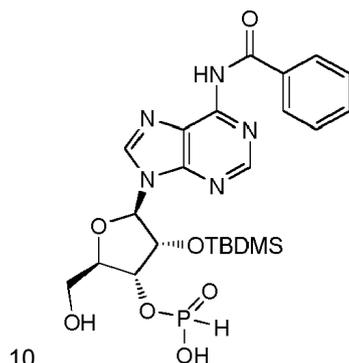


- A una solución de N-{9-[(1*R*, 6*R*, 8*R*, 9*S*, 10*R*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-9,18-bis[[(terc-butildimetilsilil)oxi]-3-(2-cianoetoxi)-12-hidroxi-17-[2-(2-metilpropanamido)-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-9-il]-3,12-dioxo-2,4,11,13,16-pentaoxa-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecan-8-il]-9*H*-purin-6-il] benzamida en bruto (470 mg, 0,417 mmol) en metanol (8 ml) se añadió solución de amoníaco 0,88 (8 ml). La suspensión se agitó a 55°C durante 64 horas en un vial de microondas sellado. La mezcla de reacción enfriada se evaporó al vacío (se añadió metanol a la mezcla de reacción

para reducir la formación de espuma durante la evaporación) para producir un sólido amarillo pálido (478 mg) que se disolvió en el volumen mínimo de DMSO, se aplicó a un cartucho Biotage 120 g de KP-C18-HS de fase inversa preacondicionado y se eluyó con un acetonitrilo al 15-40% (+ 0,1% de solución de amoníaco 0,88) en bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustada a pH 10 con gradiente de solución de amoníaco en 18 volúmenes de columna  
 5 (longitud de onda de detección 254 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (163 mg).

LCMS (Sistema D):  $t_{RET} = 0,73$  min;  $MH^+ 901$

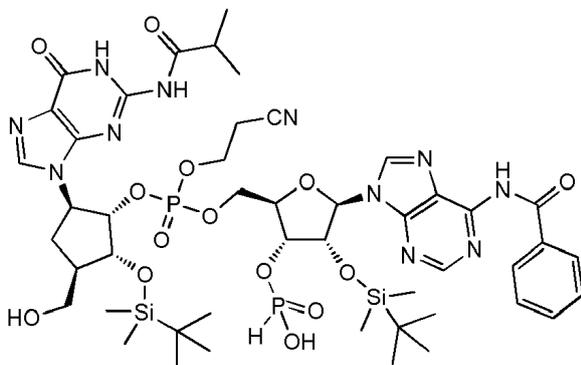
Compuesto intermedio 16: Fosfonato ácido de (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-(6-benzamido-9*H*-purin-9-il)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ilo



Preparado de forma similar al compuesto intermedio 5 a partir de (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-(6-benzamido-9*H*-purin-9-il)-2-(((4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)tetrahidrofuran-3-ilo (2-cianoetil) diisopropilfosforamidita (628 mg, 0,636 mmol) para dar una suspensión del compuesto del título en acetonitrilo anhidro (aprox. 2 ml).

15 LCMS (Sistema E):  $t_{RET} = 0,74$  min;  $MH^+ 550$

Compuesto intermedio 17: Fosfonato ácido de (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-(6-benzamido-9*H*-purin-9-il)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-((((1*S*, 2*R*, 3*R*, 5*R*)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(hidroximetil)-5-(2-isobutiramido-6-oxo-1*H*-purin-9(6*H*)-il)ciclopentil)oxi)(2-cianoetoxi)fosforil)oxi)metil)tetrahidrofuran-3-ilo

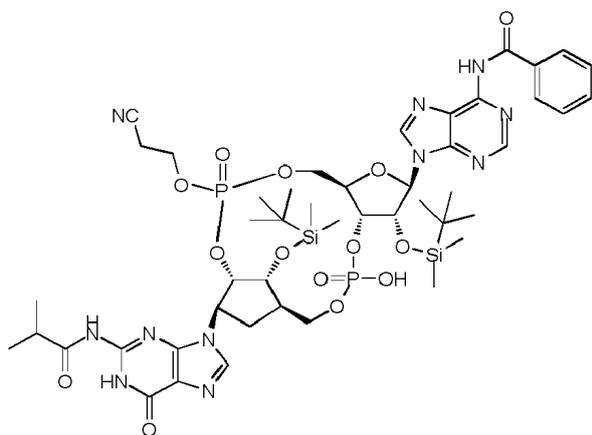


20

Preparado de manera similar al compuesto intermedio 10 a partir de (1*S*, 2*R*, 3*R*, 5*R*)-3-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(2-isobutiramido-6-oxo-1*H*-purin-9(6*H*)-il)ciclopentil(2-cianoetil)diisopropil-fosforamidita (801 mg, 0,827 mmol) y fosfonato ácido de (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-(6-benzamido-9*H*-purin-9-il)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ilo en bruto (masa teórica de material: 350  
 25 mg, 0,636 mmol). El compuesto del título en bruto se obtuvo como una solución en piridina anhidra (6 ml) que se usó directamente en la reacción siguiente.

LCMS (Sistema B):  $t_{RET} = 1,00$  min;  $MH^+ 1130$

Compuesto intermedio 18: N-{9-[(1*S*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*R*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-9,18-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(2-cianoetoxi)-12-hidroxi-17-[2-(2-metilpropanamido)-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-9-il]-3,12-dioxo-2, 4,7,11,13-pentaoxa-  
 30  $3\lambda^5$ ,  $12\lambda^5$ -difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecan-8-il]-9*H*-purin-6-il]benzamida



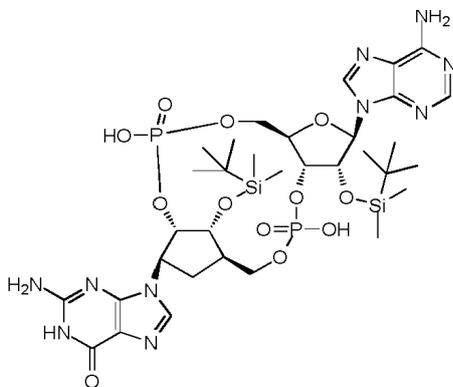
Preparado de forma similar al compuesto intermedio 14 por tratamiento de Fosfonato ácido de (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-(6-benzamido-9 *H*-purin-9-il)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-((((((1*S*, 2*R*, 3*R*, 5*R*)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(hidroximetil)-5-(2-isobutiramido-6-oxo-1*H*-purin-9(6*H*)-il) ciclopentil)oxi)(2-cianoetoxi)

- 5 fosforil)oxi)metil)tetrahidrofuran-3-ilo en bruto (masa teórica del material deseado en mezcla en bruto: 0,719 g, 0,636 mmol) con 2-óxido de 2-cloro-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinano (2 x 411 mg, 2,226 mmol y 1 x 116 mg, 0,635 mmol) y enfriamiento brusco con agua (0,915 ml) y yodo (210 mg, 0,827 mmol) para dar, después de la preparación y purificación cromatográfica, el compuesto del título en bruto en forma de un sólido amarillo pálido (290 mg).

LCMS (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 1,06, 1,08$  min;  $\text{MH}^+ 1128$

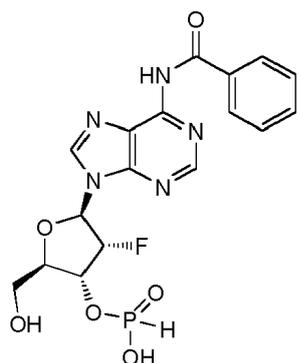
- 10 Este material se usó directamente en la siguiente reacción.

Compuesto intermedio 19: (1*S*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*R*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-9-il)-8-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-9,18-bis[(terc-butildimetilsilil)oxi]-3,12-dihidroxi-2,4,7,11, 13-pentaoxa-3 $\lambda^5$ , 12 $\lambda^5$ -difosfatriciclo [13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecano-3,12-diona



- 15 A una solución de N-{9-[(1*S*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*R*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-9,18-bis[(terc-butildimetilsilil)oxi]-3-(2-cianoetoxi)-12-hidroxi-17-[2-(2-metilpropanamido)-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-9-il]-3,12-dioxo-2,4,7,11,13-pentaoxa-3 $\lambda^5$ ,12 $\lambda^5$ -difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecan-8-il]-9 *H*-purin-6-il}benzamida en bruto (290 mg, 0,257 mmol) en metanol (7 ml) se añadió solución de amoníaco 0,88 (7 ml). La suspensión se agitó a 55°C durante 94 horas en un vial de microondas sellado y a continuación se enfrió y se evaporó al vacío (se añadió metanol a la mezcla de reacción para reducir la formación de espuma durante la evaporación) para producir un sólido amarillo pálido. Este sólido se disolvió en metanol (9 ml) y se añadió solución de amoníaco 0,88 (9 ml). La suspensión resultante se agitó a 55°C durante 22 horas en un vial de microondas sellado y luego se enfrió y se evaporó al vacío (se añadió metanol a la mezcla de reacción para reducir la formación de espuma durante la evaporación) para dar un sólido amarillo pálido (260 mg). Este material se disolvió en el volumen mínimo de DMSO, se aplicó a un cartucho Biotage 120 g KP-C18-
- 20 HS preacondicionado en fase inversa y se eluyó utilizando un acetonitrilo al 15-40% (+ 0,1% de solución de amoníaco 0,88) en bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustada a pH 10 con gradiente de solución de amoníaco en 17 volúmenes de columna (longitud de onda de detección 254 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío (se añadió acetonitrilo a las fracciones para reducir la formación de espuma durante la evaporación) para dar el compuesto del título en bruto en forma de un sólido blanco (71 mg).
- 25
- 30 LCMS (Sistema B):  $t_{\text{RET}} = 0,77$  min;  $\text{MH}^+ 901$

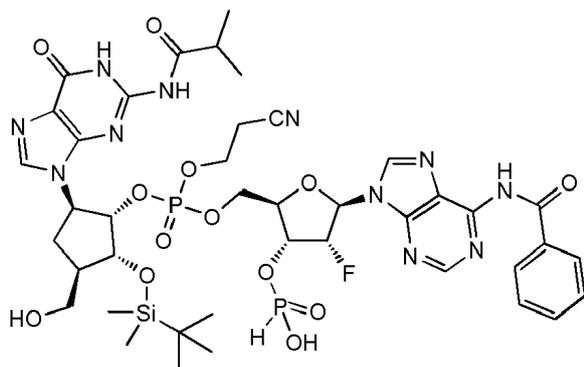
Compuesto intermedio 20: Fosfonato ácido de (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-(6-benzamido-9 *H*-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil) tetrahidrofuran-3-ilo



Preparado de forma similar al compuesto intermedio 5 a partir de (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-(6-benzamido-9*H*-purin-9-il)-2-(((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-fluorotetrahidrofuran-3-il (2-cianoetil)diisopropilfosforamidita (453 mg, 0,517 mmol) para dar una suspensión del compuesto del título en bruto en acetonitrilo anhidro (aprox. 2 ml)

5 LCMS (Sistema E):  $t_{RET} = 0,50$  min;  $MH^+ 438$

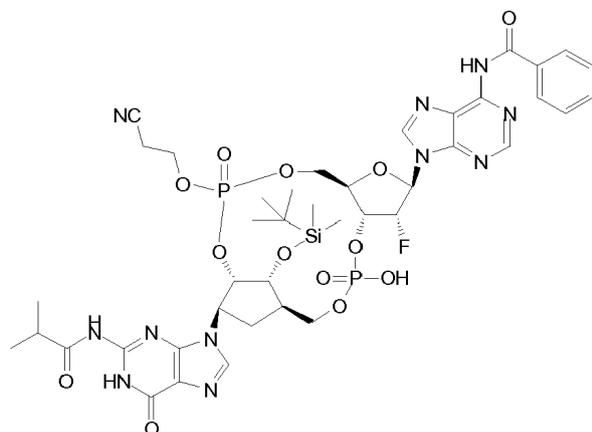
Compuesto intermedio 21: Fosfonato ácido de (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-(6-benzamido-9*H*-purin-9-il)-2-((((((1*S*, 2*R*, 3*R*), 5*R*)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(hidroximetil)-5-(2-isobutirimido-6-oxo-1*H*-purin-9(6*H*)-il)ciclopentil)oxi)(2-cianoetoxi) fosforil) oximetil)-4-fluorotetrahidrofuran-3-ilo



- 10 Preparado de manera similar al compuesto intermedio 10 a partir de (1*S*, 2*R*, 3*R*, 5*R*)-3-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi) metil)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(2-isobutiramido-6-oxo-1*H*-purin-9(6*H*)-il)ciclopentil(2-cianoetil) diisopropil-fosforamidita (651 mg, 0,672 mmol) y fosfonato ácido de ((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-5-(6-benzamido-9*H*-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil) tetrahidrofuran-3-ilo en bruto (masa teórica de material: 226 mg, 0,517 mmol). El compuesto del título en bruto se obtuvo como una solución en piridina anhidra (5 ml) que se usó directamente en la siguiente reacción.

LCMS (Sistema B):  $t_{RET} = 0,89$  min;  $MH^+ 1018$

Compuesto intermedio 22: N-[9-[(1*S*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*R*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-18-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-3-(2-cianoetoxi)-9-fluoro-12-hidroxi-17-[2-(2-metilpropanamido)-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-9-il]-3,12-dioxo-2,4,7,11,13-pentaoxa-3 $\lambda^5$ , 12 $\lambda^5$ -difosfatriciclo [13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecan-8-il]-9*H*-purin-6-il] benzamida



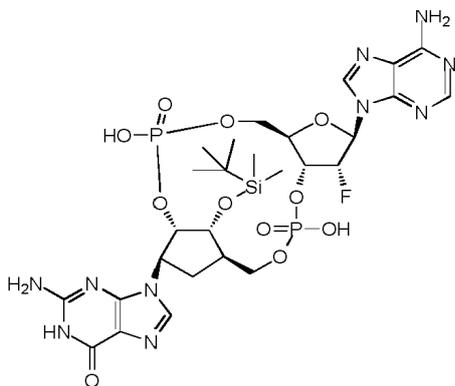
20

- Preparado de forma similar al compuesto intermedio 14 por tratamiento de fosfonato ácido de (2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-benzamido-9 *H*-purin-9-il)-2-((((1S, 2R, 3R, 5R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(hidroximetil)-5-(2-isobutirido-6-oxo-1*H*-purin-9(6*H*)-ciclopentil)oxi)(2-cianoetoxi)fosforil)oxi)metil)-4-fluorotetrahidrofuran-3-ilo en bruto (masa teórica del material deseado en mezcla en bruto: 0,526 g, 0,517 mmol) con 2-óxido de 2-cloro-5, 5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinano (2 x 334 mg, 1,810 mmol, 1 x 95 mg, 0,517 mmol) y enfriamiento brusco con agua (0,744 ml) y yodo (171 mg) para dar, después de la preparación y purificación cromatográfica del compuesto del título en bruto en forma de un sólido amarillo pálido (175 mg).

LCMS (Sistema B):  $t_{RET} = 0,84$  min;  $MH^+ 1016$

Este material se usó directamente en la siguiente reacción.

- 10 Compuesto intermedio 23: (1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-9-il)-8-(6-amino-9 *H*-purin-9-il)-18-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-9-fluoro-3,12-dihidroxi-2,4,7, 11,13-pentaoxa-3 $\lambda^5$ , 12 $\lambda^5$ -difosfatriciclo [13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecano-3,12-diona

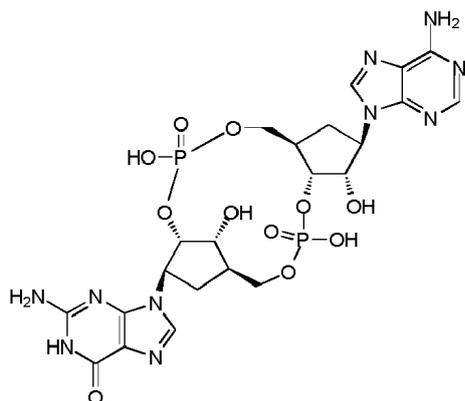


- A una solución de N-{9-[(1S, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)-18-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-3-(2-cianoetoxi)-9-fluoro-12-hidroxi-17-[2-(2-metilpropanamido)-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-9-il]-3,12-dioxo-2,4,7,11,13-pentaoxa-3 $\lambda^5$ , 12 $\lambda^5$ -difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecan-8-il]-9 *H*-purin-6-il} benzamida en bruto (175 mg, 0,172 mmol) en metanol (6 ml) se añadió solución de amoníaco 0,88 (5 ml). La suspensión se agitó a 50°C durante 23 horas en un vial de microondas sellado. Se añadió solución de amoníaco 0,88 (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante otras 24 horas y luego se enfrió y se evaporó al vacío (se añadió metanol a la mezcla de reacción para reducir la formación de espuma durante la evaporación) para dar un sólido de color amarillo pálido (185 mg). Este material se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió solución de amoníaco 0,88 (7 ml) y la suspensión se agitó a 50°C durante 20 horas en un vial de microondas sellado. La mezcla de reacción enfriada se evaporó al vacío (se añadió metanol a la mezcla de reacción para reducir la formación de espuma durante la evaporación) para producir un sólido amarillo pálido (185 mg). Este material se disolvió de nuevo en metanol (10 ml) y se añadió solución de amoníaco 0,88 (7 ml) y la suspensión se agitó a 50°C durante 24 horas en un vial de microondas sellado. La mezcla de reacción enfriada se evaporó al vacío (se añadió metanol a la mezcla de reacción para reducir la formación de espuma durante la evaporación) para producir un sólido amarillo pálido (186 mg). Este producto en bruto se disolvió en el volumen mínimo de DMSO, se aplicó a un cartucho Biotage 120g KP-C18-HS preacondicionado en fase inversa y se eluyó utilizando un acetonitrilo al 5-40% (+0,1% de solución de amoníaco 0,88) en bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustada a pH 10 con gradiente de solución de amoníaco en 15 volúmenes de columna (longitud de onda de detección de 254 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (43 mg).

LCMS (Sistema B):  $t_{RET} = 0,57$  min;  $MH^+ 789$

### Ejemplos

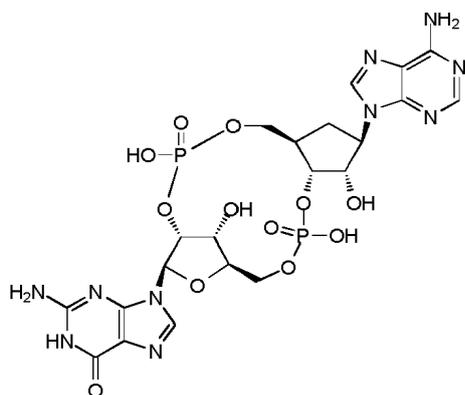
- 35 Ejemplo 1: Sal amónica de (1S, 6R, 8R, 9S, 10R, 15R, 17R, 18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-9-il)-8-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-3,9,12,18-tetrahidroxi-2,4,11,13-tetraoxa-3 $\lambda^5$ , 12 $\lambda^5$ -difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecano-3,12-diona



(1*S*, 6*R*, 8*R*, 9*S*, 10*R*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-9-il)-8-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-9,18-bis[(terc-butildimetilsilil)oxi]-3,12-dihidroxi-2,4,11,13-tetraoxa-3λ<sup>5</sup>, 12λ<sup>5</sup>-difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecano-3,12-diona (29 mg, 0,032 mmol) se puso en suspensión en piridina (0,5 ml) y el matraz de fondo redondo se selló con un sello suba/línea de nitrógeno insertada. La suspensión se calentó en un baño de aceite a 50°C antes de la adición simultánea de trietilamina (0,5 ml) y trihidrofluoruro de trietilamina (0,263 ml, 1,613 mmol) gota a gota durante 1 minuto. La mezcla se agitó a 50°C durante 2,5 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de la adición de acetona de calidad HPLC (2,8 ml) gota a gota durante 2 minutos. La suspensión muy fina resultante se dejó sedimentar. La mayoría de la porción líquida se decantó y la suspensión se lavó sucesivamente con acetona (2 x 2 ml). El sólido húmedo resultante se evaporó a sequedad al vacío para producir un aceite incoloro. El material se disolvió en el volumen mínimo de agua, se aplicó a un cartucho Biotage 60g KP-C18-HS de fase inversa preacondicionado y se eluyó con bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustada a pH 10 con solución de amoníaco (3 volúmenes de columna) seguido de 0 15% de acetonitrilo (+ 0,1% solución de amoníaco 0,88) en bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustada a pH 10 con un gradiente de solución de amoníaco en 17 volúmenes de columna (longitud de onda de detección 254 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7 mg).

LCMS (Sistema D):  $t_{RET} = 0,18$  min;  $MH^+ 671$

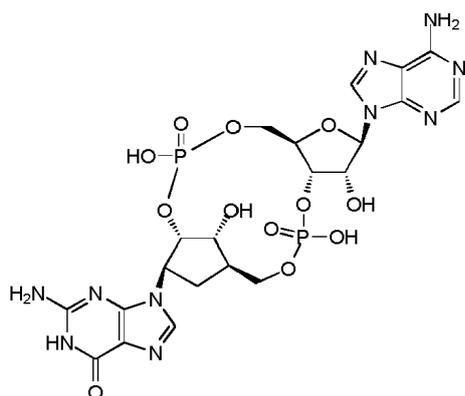
Ejemplo 2: Sal bis-amónica de (1*R*, 6*R*, 8*R*, 9*S*, 10*R*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-9-il)-8-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-3,9,12,18-tetrahidroxi-2,4,11,13,16-pentaoxa-3λ<sup>5</sup>, 12λ<sup>5</sup>-difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecano-3,12-diona



Preparado de forma similar al ejemplo 1 a partir de (1*R*, 6*R*, 8*R*, 9*S*, 10*R*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-9-il)-8-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-9,18-bis[(terc-butildimetilsilil)oxi]-3,12-dihidroxi-2,4,11,13,16-pentaoxa-3λ<sup>5</sup>, 12λ<sup>5</sup>-difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecano-3,12-diona (163 mg, 0,181 milimoles) dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (81 mg).

LCMS (Sistema D):  $t_{RET} = 0,16$  min;  $MH^+ 671$

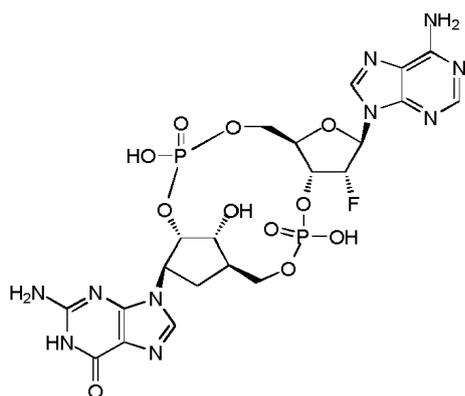
Ejemplo 3: Sal bis-amónica de (1*S*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*S*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-9-il)-8-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-3,9,12,18-tetrahidroxi-2,4,7,11,13-pentaoxa-3λ<sup>5</sup>, 12λ<sup>5</sup>-difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>] octadecano-3,12-diona



Preparado de forma similar al ejemplo 1 de (1*S*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*R*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-9-il)-8-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-9,18-bis[(terc-butildimetilsilil)oxi]-3,12-dihidroxi-2,4,7,11,13-pentaoxa-3 $\lambda^5$ , 12 $\lambda^5$ -difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecano-3,12-diona (71 mg, 0,079 mmol) dando el compuesto del título como un sólido blanco (23 mg).

LCMS (Sistema D):  $t_{RET}$  = 0,17 min;  $MH^+$  673

Ejemplo 4: Sal bis-amónica de (1*S*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*R*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-9-il)-8-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-9-fluoro-3,12,18-trihidroxi-2,4,7,11,13-pentaoxa-3 $\lambda^5$ , 12 $\lambda^5$ -difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecano-3,12-diona



10

(1*S*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*R*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-9-il)-8-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-18-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-9-fluoro-3,12-dihidroxi-2,4,7,11,13-pentaoxa-3 $\lambda^5$ , 12 $\lambda^5$ -difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecano-3,12-diona (43 mg, 0,055 mmol) se puso en suspensión en piridina (0,8 ml) y el matraz de fondo redondo se selló con un sello de suba/Línea de nitrógeno insertada. La suspensión se calentó en un baño de aceite a 50°C antes de la adición simultánea de trietilamina (1,0 ml) y trihidrofluoruro de trietilamina (0,44 ml, 2,70 mmol) gota a gota durante 1 minuto. La mezcla se agitó a 50°C durante 2,5 horas (la mezcla de reacción ahora es una solución). Se añadieron otros 0,2 ml (1,228 mmol) de trihidrofluoruro de trietilamina y la mezcla se agitó a 50°C durante 2,5 horas y luego a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió acetona de calidad para HPLC (10 ml) gota a gota durante 2 minutos y la suspensión muy fina resultante se dejó sedimentar. La mayoría de la fracción líquida se decantó y el sólido húmedo resultante se evaporó a sequedad al vacío para producir un aceite incoloro. Este material se disolvió en el volumen mínimo de agua, se aplicó a un cartucho Biotage 60g KP-C18-HS de fase inversa preacondicionado y se eluyó con bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustada a pH 10 con solución de amoníaco (3 volúmenes de columna) seguido de 0-15% de acetonitrilo (+ 0,1% de solución de amoníaco en bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustada a pH 10 con un gradiente de solución de amoníaco en 17 volúmenes de columna (longitud de onda de detección 254 nm). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8 mg).

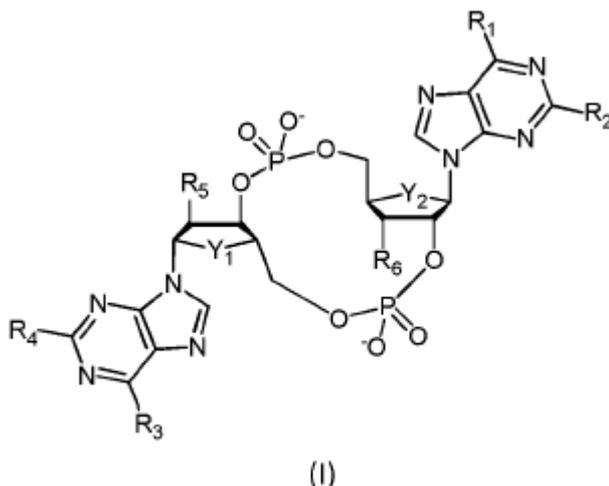
LCMS (Sistema D):  $t_{RET}$  = 0,17, 0,20 min;  $MH^+$  675

El compuesto se probó en un ensayo de fijación STING similar al descrito por Li *et al.* (*Nature Chemical Biology*, 10, 1043-1048, (2014)) y tenía un  $pCl_{50}$  de > 4.

30

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde

- 5  $Y_1$  e  $Y_2$  son independientemente  $CH_2$  u O; y al menos uno si  $Y_1$  e  $Y_2$  es  $CH_2$   
 $R_1$  es OH y  $R_2$  es  $NH_2$  o  $R_1$  es  $NH_2$  y  $R_2$  es H;  
 $R_3$  es OH y  $R_4$  es  $NH_2$  o  $R_3$  es  $NH_2$  y  $R_4$  es H;  
 $R_5$  = OH, F;  
 $R_6$  = OH, F;
- 10 incluidos sus tautómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1 en donde  $Y_1$  es  $CH_2$  e  $Y_2$  es O.
3. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, en donde  $Y_1$  es O e  $Y_2$  es  $CH_2$ .
- 15 4. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1 en donde  $Y_1$  e  $Y_2$  son ambos  $CH_2$ .
5. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según las reivindicaciones 1-4, en donde  $R_3$  es  $NH_2$  y  $R_4$  es H.
6. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según las reivindicaciones 1-4, en donde  $R_2$  es  $NH_2$  y  $R_1$  es OH.
7. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según las reivindicaciones 1-4, en donde  $R_3$  es  $NH_2$ ,  $R_4$  es H,  $R_2$  es  $NH_2$  y  $R_1$  es OH.
8. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según las reivindicaciones 1-7, en donde  $R_3$  es  $NH_2$ ,  $R_4$  es H,  $R_2$  es  $NH_2$ ,  $R_1$  es OH,  $R_5$  es OH y  $R_6$  es OH.
- 25 9. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, que es:
- (1S, 6R, 8R, 9S, 10R, 15R, 17R, 18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1H-purin-9-il)-8-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,9,12,18-tetrahidroxi-2,4,11,13-tetraoxa-3 $\lambda^5$ , 12 $\lambda^5$ -difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecano-3,12-diona
- (1R, 6R, 8R, 9S, 10R, 15R, 17R, 18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1 H-purin-9-il)-8-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,9,12,18-tetrahidroxi-2,4,11,13,16-pentaoxa-3 $\lambda^5$ , 12 $\lambda^5$ -difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecano-3,12-diona
- 30 (1S, 6R, 8R, 9R, 10S, 15R, 17R, 18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1H-purin-9-il)-8-(6-amino-9H-purin-9-il)-3,9,12,18-tetrahidroxi-2,4,7,11,13-pentaoxa-3 $\lambda^5$ , 12 $\lambda^5$ -difosfatriciclo[13.2.1.0<sup>6,10</sup>]octadecano-3,12-diona

(1*S*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*R*, 15*R*, 17*R*, 18*R*)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-1*H*-purin-9-il)-8-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-9-fluoro-3,12,18-trihidroxi-2,4,7,11,13-pentaoxa-3λ<sup>5</sup>, 12λ<sup>5</sup>-difosfatriciclo[13.2. 1,0<sup>6,10</sup>]octadecano-3,12-diona

- 5 10. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según las reivindicaciones 1-9 para uso en tratamientos.
11. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según las reivindicaciones 1-9 para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas y cáncer.
- 10 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según las reivindicaciones 1-9 y uno o más de los excipientes farmacéuticamente aceptables.
13. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según las reivindicaciones 1-9 y al menos un agente terapéutico adicional.
- 15 14. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según las reivindicaciones 1-9 y al menos un agente terapéutico adicional para uso en el tratamiento de enfermedades de inflamación, alérgicas y autoinmunitarias, enfermedades infecciosas y cáncer.