

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 798 598**

51 Int. Cl.:

A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01)
A61K 31/7064 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2016 PCT/EP2016/055484**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2016 WO16146598**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2016 E 16710952 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 3270915**

54 Título: **Tratamiento combinado con un agonista de TLR7 y un inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB**

30 Prioridad:

16.03.2015 WO PCT/CN2015/074269
23.03.2015 WO PCT/CN2015/074854
20.07.2015 WO PCT/CN2015/084480
18.02.2016 WO PCT/CN2016/074012

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.12.2020

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

DAI, LUE y
GAO, LU

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 798 598 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

Tratamiento combinado con un agonista de TLR7 y un inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB

- 5 La presente invención está dirigida a composiciones y procedimientos para tratar la infección por el virus de la hepatitis B. En particular, la presente invención está dirigida a una politerapia que comprende la administración de un agonista de TLR7 y un inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB para su uso en el tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica.

10 **CAMPO DE LA INVENCION**

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) es un grave problema sanitario en todo el mundo, con más de 240 millones de personas con infección crónica en todo el mundo. El VHB pertenece a la familia de virus *Hepadnaviridae*. Después de la entrada en el hepatocito, su genoma vírico se libera en el núcleo donde se forma un ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc) a través de la reparación de ADN del genoma vírico parcialmente bicatenario. El ADNccc sirve como molde para la transcripción de ARN víricos. El ARN pregenómico vírico interactúa con otros dos componentes víricos, la proteína de la cápside y la polimerasa para formar partículas de cápside donde se produce la replicación del ADN vírico. El VHB tiene un centro icosaédrico que comprende 240 copias de la proteína de la cápside (o centro). La función biológica predominante de la proteína de la cápside es actuar como una proteína estructural para encapsidar el ARN pregenómico y formar partículas de cápside inmaduras en el citoplasma. Esta etapa es un requisito previo para la replicación del ADN vírico. Cuando se forma un ADN circular relajado de longitud completa a través de la transcripción inversa del ARN pregenómico vírico, una cápside inmadura se convierte en una cápside madura. La mayoría de las copias del genoma encapsidado se asocian eficazmente con los lípidos celulares y las proteínas de la envoltura vírica (S, M y L) para el ensamblaje y la secreción del virión. Sin embargo, también se producen partículas no infecciosas que superan en gran medida a los viriones infecciosos. Estas partículas envueltas vacías se denominan partículas subvíricas (SVP). Las proteínas de la envoltura S, M y L se expresan a partir de un único ORF (marco abierto de lectura) que contiene tres codones iniciadores diferentes. Las tres proteínas comparten una secuencia de 226 aa, el dominio S, en sus extremos C. El dominio S contiene el epitopo HBsAg (Lambert, C. y R. Prange. *Viral J*, 2007, 4, 45).

Muchas observaciones mostraron que varias proteínas víricas del VHB podrían contrarrestar la respuesta celular del huésped inicial al interferir con el sistema de señalización de reconocimiento vírico y, posteriormente, con la actividad antivírica del interferón (IFN). Entre estas, la secreción excesiva de partículas subvíricas vacías del VHB puede participar en el mantenimiento del estado de tolerancia inmunológica observado en pacientes con infección crónica (CHB). La exposición constante a HBsAg y otros antígenos víricos puede dar lugar a la delección de linfocitos T específicos para VHB o al deterioro funcional progresivo (Kondo *et al. Journal of Immunology* 1993, 150, 4659-4671; Kondo *et al. Journal of Medical Virology* 2004, 74, 425-433; Fiscaro *et al. Gastroenterology*, 2010, 138, 682-93;). Además, se ha informado de que HBsAg suprime la función de las células inmunitarias tales como monocitos, células dendríticas (DC) y linfocitos citolíticos naturales (NK) por interacción directa (Op den Brouw *et al. Immunology*, 2009b, 126, 280-9; Woltman *et al. PLoS One*, 2011, 6, e15324; Shi *et al. J Viral Hepat.* 2012, 19, e26-33; Kondo *et al. ISRN Gastroenterology*, 2013, ID del artículo 935295).

La cuantificación de HBsAg es un biomarcador para el pronóstico y la reacción al tratamiento en la hepatitis B crónica. La pérdida y la seroconversión de HBsAg es el objetivo de la curación clínica, pero rara vez se observa en pacientes con infección crónica. El tratamiento actual tal como los análogos nucleos(t)ídicos que inhiben la síntesis de ADN del VHB no afecta directamente el nivel de HBsAg. Los análogos nucleos(t)ídicos, incluso con tratamiento prolongado, han demostrado tasas muy bajas de aclaramiento de HBsAg comparables a las observadas naturalmente (Janssen *et al. Lancet*, 2005, 365, 123-9; Marcellin *et al. N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, 1206-17; Buster *et al. Hepatology*, 2007, 46, 388-94).

Los receptores de tipo Toll (TLR) detectan una amplia gama de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) conservados. Desempeñan un papel importante en la detección de patógenos invasores y el inicio posterior de respuestas inmunitarias innatas. Existen 10 miembros conocidos de la familia de TLR en seres humanos, que son proteínas transmembranarias de tipo I que presentan un dominio extracelular rico en leucina y una cola citoplásmica que contiene un dominio conservado de receptor Toll/de interleucina (IL)-1 (TIR). Dentro de esta familia, TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 están localizados dentro de los endosomas. TLR7 se puede activar por la unión a un ligando de molécula pequeña específico (es decir, agonista de TLR7) o su ligando natural (es decir, ARN monocatenario, ARNmc). Después de la unión del ARNmc a TLR7, se cree que el receptor en su forma dimerizada experimenta un cambio estructural que da lugar al posterior reclutamiento de proteínas adaptadoras en su dominio citoplásmico, incluyendo el gen de respuesta principal de diferenciación mieloide 88 (MyD88). Después del inicio de la cascada de señalización del receptor por medio de la vía MyD88, se activan factores de transcripción citoplásmicos tales como el factor regulador de interferones 7 (IRF-7) y el factor nuclear kappa B (NF- κ B). A continuación, estos factores de transcripción se translocan al núcleo e inician la transcripción de diversos genes, por ejemplo, IFN- α y otros genes de citocinas antivíricas. TLR7 se expresa predominantemente en células plasmocitoides, y también en linfocitos B. La reactividad alterada de las células inmunitarias podría contribuir a la reducción de las respuestas inmunitarias innatas durante las infecciones víricas crónicas. Por lo tanto, la activación

inducida por agonistas de TLR7 podría representar un novedoso enfoque para el tratamiento de infecciones víricas crónicas. (D. J Connolly y L. AJ O'Neill, *Current Opinion in Pharmacology* 2012, 12:510-518, P. A. Roethle *et al*, *J. Med. Chem.* 2013, 56, 7324-7333).

5 El tratamiento con un agonista de TLR7 oral representa una solución prometedora para proporcionar una mayor eficacia con una mejor tolerabilidad. El IFN- α pegilado (PEG-IFN- α) se usa actualmente para tratar el VHB crónica y es una alternativa al tratamiento potencialmente de por vida con análogos nucleos(t)ídicos antivíricos. En un subconjunto de pacientes con el VHB crónica, el tratamiento con PEG-IFN- α puede inducir un control inmunológico mantenido del virus después de una duración limitada del tratamiento. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con VHB que logran la seroconversión con el tratamiento con interferón es bajo (hasta un 27 % en pacientes con HBeAg positivo) y, típicamente, el tratamiento es mal tolerado. Además, la curación funcional (definida como pérdida de HBsAg y seroconversión) también es muy infrecuente con el tratamiento tanto con PEG-IFN- α como nucleos(t)ídico. Dadas estas limitaciones, existe una necesidad urgente de opciones terapéuticas mejoradas para tratar e inducir una curación funcional del VHB crónica. El tratamiento con un agonista de TLR7 de molécula pequeña oral es un enfoque prometedor que tiene el potencial de proporcionar una mayor eficacia y tolerabilidad (T. Asselah *et al.*, *Clin Liver Dis* 2007, 11, 839-849).

La proteína de la cápside del VHB desempeña papeles esenciales en la replicación del VHB.

20 Las heteroarildihidropirimidinas o HAP, incluyendo los compuestos denominados Bay 41-4109, Bay 38-7690 y Bay 39-5493, se descubrieron en un cribado basado en cultivo de tejido (Deres K. *et al. Science* 2003, 893). Estos análogos de HAP actúan como activadores alostéricos sintéticos y pueden inducir una formación de cápside anómala que da lugar a la degradación de la proteína central. Los análogos de HAP también reorganizaron la proteína central a partir de cápsides preensambladas en polímeros no capsídicos, presuntamente por la interacción de HAP con dímeros liberados durante la "respiración" de la cápside, la ruptura transitoria de los enlaces entre subunidades individuales. Se administró Bay 41-4109 a modelos de ratones transgénicos o ratones humanizados infectados por el VHB y demostró su eficacia *in vivo* con reducción del ADN del VHB (Deres K. *et al. Science* 2003, 893; Brezillon N. *et al. PLoS ONE* 2011, e25096). También se demostró que bis-ANS, una molécula pequeña que actúa como una "cuña" molecular e interfiere con la geometría normal de la proteína de la cápside y la formación de la cápside (Zlotnick A. *et al. J. Virol.* 2002, 4848-4854).

Ahora, el estándar de la curación clínica de la infección por el VHB es la pérdida y/o la seroconversión de HBsAg. Aunque están disponibles PEG-IFN- α y nucleos(t)ídicos para los pacientes con VHB, la mayoría (alrededor o más de un 90 %) de los pacientes tratados no logran este objetivo, lo que se debe principalmente al hecho de que los tratamientos actuales no pueden desencadenar la aparición de anticuerpos neutralizantes frente a HBsAg (anti-HBs), un signo de resolución de la infección por el VHB, en la mayoría de los pacientes con infección crónica.

Por consiguiente, definitivamente existe una necesidad médica de tratamientos con una tasa de éxito mejorada de inducción de la pérdida y/o la seroconversión de HBsAg y de promoción de la producción de anti-HBs.

40 El documento WO2013/096744 se refiere a un procedimiento de inhibición, supresión o prevención de la infección por el VHB en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto.

45 El documento US2014/275167 se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de la infección por el VHB en el hombre.

50 El documento WO2009/026292 se refiere a un procedimiento para tratar enfermedades tales como infecciones víricas, tumores y cánceres, que comprende administrar un agonista de TLR7 o un profármaco de agonista de TLR7 de acuerdo con una pauta posológica cíclica que tiene un período de dosificación y un período de descanso.

55 El documento WO2006/066080 se refiere a compuestos de 3-H-oxazolo y 3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona 3,5-disustituidos y 3,5,7-trisustituidos y a profármacos de los mismos que tienen actividad inmunomoduladora. También está dirigido al uso terapéutico o profiláctico de dichos compuestos y composiciones farmacéuticas que los contienen, y a procedimientos de tratamiento de enfermedades y trastornos descritos en el presente documento, administrando cantidades eficaces de dichos compuestos y profármacos.

60 El documento WO2014/184328 se refiere a compuestos, así como a o a sales farmacéuticamente aceptables, o isómeros de tautomerismo, o enantiómeros, o diastereómeros de los mismos. También contiene composiciones que incluyen los compuestos y procedimientos de uso de los compuestos para el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

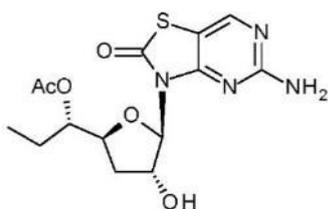
65 El documento WO2014/037480 se refiere a compuestos, composiciones que incluyen los compuestos y procedimientos de uso de los compuestos.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agonista de TLR7 y un inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 El "agonista de TLR7" en el presente documento se selecciona de

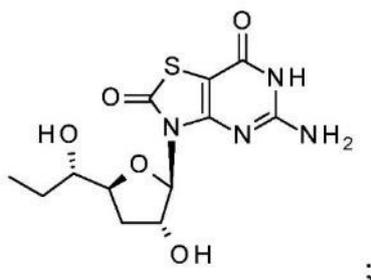
acetato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] que tiene la estructura



10

y

15 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-[(1*S*)-1-hidroxi-propil]tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidina-2,7-diona que tiene la estructura

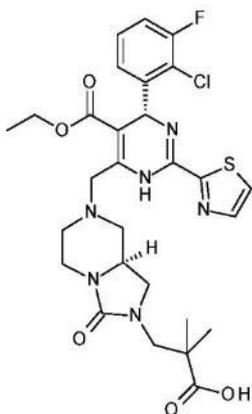


15

o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero de los mismos.

20 El inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB en el presente documento se selecciona de

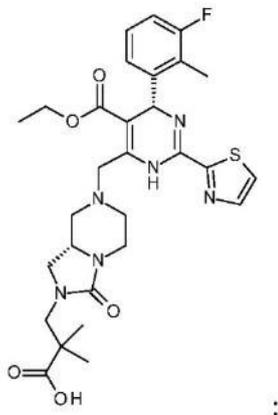
ácido 3-[(8*aS*)-7-[[4*R*]-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura



25

y

30 ácido 3-[(8*aS*)-7-[[4*S*]-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura



o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero de los mismos.

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: niveles de ADN del VHB y de HBsAg de sueros de ratones en un modelo de ratón con VAA-VHB. Los resultados se muestran en la figura. 1 para ratones con un nivel mantenido de ADN del VHB y de HBsAg tratados con vehículo (mostrado como rombos), compuesto 1 solo a 100 mg/kg (mostrado como círculos), compuesto 2 solo a 12 mg/kg (mostrado como triángulos) o combinación de compuesto 1 y compuesto 2 (mostrado como cuadrados). La reducción relativa de ADN del VHB y de HBsAg posterior al tratamiento se calculó normalizando a sus niveles en el grupo de vehículo como valores de referencia. Se observó un efecto antivírico sinérgico en la reducción de HBsAg en ratones tratados con la politerapia y, lo que es más importante, la reducción en ADN del VHB y de HBsAg se mantuvo durante un período de 2 semanas sin tratamiento posterior a la politerapia. LLQ: límite inferior de cuantificación.

Figura 2: estructura cristalina por rayos X del compuesto 2A-2a.

Figura 3: estructura cristalina por rayos X del compuesto 3J.

Figura 4: ADN del VHB y HBsAg en los ratones infectados con VAA-VHB tratados con vehículo, compuesto 1 (100 mg/kg), compuesto 4 (20 mg/kg) o la combinación de compuesto 1 más compuesto 4. El tratamiento comenzó después de que los ratones se infectaron con VAA-VHB durante 4 semanas. Se les administró el tratamiento durante 6 semanas y se realizó un seguimiento durante otro período de 6 semanas sin tratamiento. El ADN del VHB y HBsAg en suero de ratón se midieron en los puntos temporales indicados por RT-qPCR y CLIA para HBsAg, respectivamente. Los resultados se presentaron como la media \pm EEM. LLQ: límite inferior de cuantificación.

Figura 5: ADN del VHB y HBsAg en los ratones infectados con VAA-VHB tratados con vehículo, compuesto 3 (30 mg/kg), compuesto 4 (20 mg/kg) o la combinación de compuesto 3 más compuesto 4. El tratamiento comenzó después de que los ratones se infectaron con VAA-VHB durante 4 semanas. Se les administró el tratamiento durante 6 semanas y se realizó un seguimiento durante otro período de 6 semanas sin tratamiento. El ADN del VHB y HBsAg en suero de ratón se midieron en los puntos temporales indicados por RT-qPCR y CLIA para HBsAg, respectivamente. Los resultados se presentaron como la media \pm EEM. LLQ: límite inferior de cuantificación.

Figura 6: ADN del VHB y HBsAg en los ratones infectados con VAA-VHB tratados con vehículo, compuesto 1 (100 mg/kg), compuesto 5 (12 mg/kg) o la combinación de compuesto 1 más compuesto 5. El tratamiento comenzó después de que los ratones se infectaron con VAA-VHB durante 4 semanas. Se les administró el tratamiento durante 6 semanas y se realizó un seguimiento durante otro período de 6 semanas sin tratamiento. El ADN del VHB y HBsAg en suero de ratón se midieron en los puntos temporales indicados por RT-qPCR y CLIA para HBsAg, respectivamente. Los resultados se presentaron como la media \pm EEM. LLQ: límite inferior de cuantificación.

Figura 7: el nivel de anticuerpo anti-HBs (anticuerpo frente a HBsAg) en el suero de cada ratón que recibe el tratamiento individual o de combinación como se describe en las figuras 4, 5 y 6. Las muestras de suero se recogieron el día 24 posterior a la retirada del tratamiento y el anti-HBs se midió por CLIA para anti-HBs. LLQ: límite inferior de cuantificación.

Figura 8: ADN del VHB y HBsAg en los ratones infectados con VAA-VHB tratados con vehículo, compuesto 8 (300 mg/kg), compuesto 4 (20 mg/kg) o la combinación de compuesto 8 más compuesto 4. El tratamiento comenzó después de que los ratones se infectaron con VAA-VHB durante al menos 38 días. Se les administró el tratamiento

durante 6 semanas y se realizó un seguimiento durante otro período de 6 semanas sin tratamiento. El ADN del VHB y HBsAg en suero de ratón se midieron en los puntos temporales indicados por RT-qPCR y CLIA para HBsAg, respectivamente. Los resultados se presentaron como la media \pm EEM. LLQ: límite inferior de cuantificación.

5 **Figura 9:** ADN del VHB y HBsAg en los ratones infectados con VAA-VHB tratados con vehículo, compuesto 8 (300 mg/kg), compuesto 10 (20 mg/kg) o la combinación de compuesto 8 más compuesto 10. El tratamiento comenzó después de que los ratones se infectaron con VAA-VHB durante al menos 38 días. Se les administró el tratamiento durante 6 semanas y se realizó un seguimiento durante otro período de 6 semanas sin tratamiento. El ADN del VHB y HBsAg en suero de ratón se midieron en los puntos temporales indicados por RT-qPCR y CLIA para HBsAg, respectivamente. Los resultados se presentaron como la media \pm EEM. LLQ: límite inferior de cuantificación.

15 **Figura 10:** ADN del VHB y HBsAg en los ratones infectados con VAA-VHB tratados con vehículo, compuesto 1 (100 mg/kg), compuesto 10 (20 mg/kg) o la combinación de compuesto 1 más compuesto 10. El tratamiento comenzó después de que los ratones se infectaron con VAA-VHB durante al menos 38 días. Se les administró el tratamiento durante 6 semanas y se realizó un seguimiento durante otro período de 6 semanas sin tratamiento. El ADN del VHB y HBsAg en suero de ratón se midieron en los puntos temporales indicados por RT-qPCR y CLIA para HBsAg, respectivamente. Los resultados se presentaron como la media \pm EEM. LLQ: límite inferior de cuantificación.

20 **Figura 11:** el nivel de anticuerpo anti-HBs (anticuerpo frente a HBsAg) en el suero de cada ratón que recibe el tratamiento individual o de combinación como se describe en las figuras 8, 9 y 10. Las muestras de suero se recogieron el día 31 posterior a la retirada del tratamiento y el anti-HBs se midió por CLIA para anti-HBs. LLQ: límite inferior de cuantificación.

25 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.

35 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 6 átomos de carbono. En modos de realización particulares, el alquilo C₁₋₆ tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y en modos de realización más particulares de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo C₁₋₆ incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo.

Como se usa en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" se usa de manera intercambiable en el presente documento y se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

40 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi C₁₋₆" se refiere a un grupo de alquil C₁₋₆-O-, en el que el "alquilo C₁₋₆" es como se define anteriormente; por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, 2-butoxi y *terc*-butoxi. Los grupos "alcoxi C₁₋₆" particulares son metoxi y etoxi y más en particular, metoxi.

45 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo C₃₋₇" se refiere a un anillo de carbono saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, en particular de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los grupos "cicloalquilo C₃₋₇" particulares son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

50 Como se usa en el presente documento, el término "alqueno C₂₋₆" se refiere a un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada, insaturado que contiene de 2 a 6, en particular de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo vinilo, propenilo, alilo y butenilo. El grupo "alqueno C₂₋₆" particular es alilo.

55 Como se usa en el presente documento, el término "alquino C₂₋₆" se refiere a un grupo alquino de cadena lineal o ramificada, insaturado que contiene de 2 a 6, en particular de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo etinilo, 1-propinilo, propargilo y butinilo. Los grupos "alquino C₂₋₆" particulares son etinilo, 1-propinilo y propargilo.

60 Como se usa en el presente documento, el término "anillo heterocíclico" o "heterociclilo" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene de 3 a 10 átomos de anillo que pueden comprender uno, dos o tres átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Los ejemplos de anillos heterociclilos monocíclicos que contienen en particular de 3 a 7 átomos de anillo incluyen aciridinilo, acetidinilo, oxetanilo, piperidinilo, piperacínilo, acepinilo, diacepanilo, piroldinilo, morfolinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo y tiomorfolinilo. El heterociclilo bicíclico puede ser un anillo fusionado bicíclico o un anillo con puente bicíclico. Los ejemplos de heterociclilo bicíclico son 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo o difluoroazabicyclo[3.2.1]octilo. Los heterociclilos monocíclicos y bicíclicos pueden estar sustituidos además con halógeno, alquilo C₁₋₆, ciano, carboxi, carboxialquilo C₁₋₆.

El término "amino heterocíclico" se refiere a un grupo amino con el átomo de nitrógeno en el anillo heterocíclico, en el que el anillo "heterocíclico" es como se define anteriormente.

5 Como se usa en el presente documento, el término "diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y en el que las moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, actividades y reactividades.

10 Como se usa en el presente documento, el término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares que no se pueden superponer entre sí.

Como se usa en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición tanto de ácido como de base.

15 Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" se refiere a una forma o derivado de un compuesto que se metaboliza *in vivo*, por ejemplo, por fluidos biológicos o enzimas por un sujeto después de la administración, en una forma farmacológicamente activa del compuesto para producir el efecto farmacológico deseado. Los profármacos se describen, por ejemplo, en *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action* por Richard B. Silverman, Academic Press, San Diego, 2004, capítulo 8 Prodrugs and Drug Delivery Systems, págs. 497-558.

20 El término "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico, y ácidos orgánicos seleccionados de las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico.

25 El término "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables formadas con una base orgánica o inorgánica. Los ejemplos de bases inorgánicas aceptables incluyen sales de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso y aluminio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, pipericina, piperidina, *N*-etilpiperidina y resinas de poliamina.

35 Los compuestos de fórmula general (I) que contienen uno o varios centros quirales pueden estar presentes como racematos, mezclas diastereoméricas o bien isómeros individuales ópticamente activos. Los racematos se pueden separar de acuerdo con procedimientos conocidos en los enantiómeros. En particular, las sales diastereoméricas que se pueden separar por cristalización se forman a partir de mezclas racémicas por reacción con un ácido ópticamente activo tal como ácido D- o L-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o ácido alcanforsulfónico.

50 Como se usa en el presente documento, "combinado" se refiere a combinación.

Como se usa en el presente documento, "RT-PCR" se refiere a la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa.

55 Como se usa en el presente documento, "CLIA" se refiere al inmunoensayo de quimioluminiscencia.

Como se usa en el presente documento, "VAA" se refiere a virus adenoasociado.

60 Como se usa en el presente documento, "VAA-VHB" se refiere a un virus recombinante que transporta 1,3 copias del genoma del VHB empaquetado en las cápsidas de VAA. Se puede establecer un modelo de ratón con infección por el VHB crónica inyectando a los ratones VAA-VHB a través de inyección en la vena de la cola. En este modelo de ratón, la replicación activa del VHB da como resultado marcadores víricos del VHB que continúan (por ejemplo, ADN del VHB, HBsAg, HBeAg, etc.).

65 Como se usa en el presente documento, "HBsAg" se refiere al antígeno de superficie de la hepatitis B.

Como se usa en el presente documento, "HBeAg" se refiere al antígeno e del virus de la hepatitis B.

Como se usa en el presente documento, "anti-HBs" se refiere a anticuerpos frente a HBsAg.

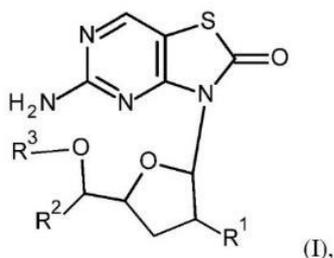
5 Como se usa en el presente documento, "cebadores específicos del VHB" se refiere a un par de ácidos nucleicos monocatenarios que sirve como puntos de partida y finalización para la amplificación específica de regiones de ADN del VHB.

10 Como se usa en el presente documento, "TLR7" se refiere al receptor de tipo Toll 7 de cualquier especie de origen (por ejemplo, humano, murino, de marmota, etc.).

15 Como se usa en el presente documento, "agonista de TLR7" se refiere a un compuesto que actúa como un agonista de TLR7. A menos que se indique de otro modo, un agonista de TLR7 puede incluir el compuesto en cualquier forma farmacéuticamente aceptable, incluyendo cualquier isómero (por ejemplo, diastereómero o enantiómero), sal, solvato y polimorfo. El agonismo de TLR para un compuesto particular se puede determinar de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, los ensayos para detectar el agonismo de TLR de los compuestos de prueba se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente provisional de EE. UU. de ser. n.º 60/432.650, presentada el 11 de diciembre de 2002, y las líneas celulares recombinantes adecuadas para su uso en dichos ensayos se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente provisional de EE. UU. de ser. n.º 60/432.651, presentada el 11 de diciembre de 2002.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agonista de TLR7 y un inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 En un modo de realización de la presente solicitud, un "agonista de TLR7" es un compuesto de referencia de fórmula (I):



30 en la que

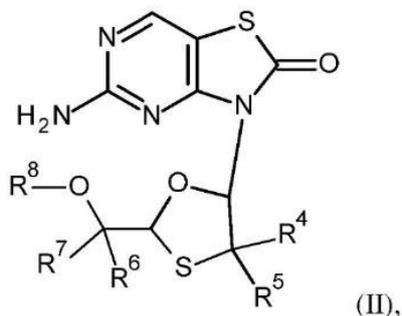
R¹ es hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilcarbonil C₁₋₆-O-, alquil C₁₋₆-S-, ácido, ciano, alquenilo C₂₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-NH-, (alquil C₁₋₆)₂N-, alquilcarbonil C₁₋₆-NH- o amino heterocíclico;

35 R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquinilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆, bencilo y tiofenilo;

R³ es hidrógeno o alquilcarbonilo C₁₋₆;

40 o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo;

En otro modo de realización de la presente solicitud, un "agonista de TLR7" es un compuesto de referencia de fórmula (II):



en la que

5 R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqueno C₂₋₆ y alquilo C₁₋₆;

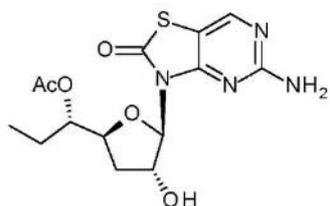
R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquino C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y 2-tiofenilo;

10 R^8 es hidrógeno o alquilcarbonilo C₁₋₆;

o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

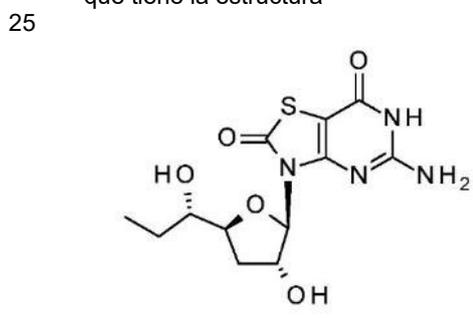
El agonista de TLR7 de acuerdo con la presente invención se selecciona de

15 acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] que tiene la estructura



20 y

5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxipropil]tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona que tiene la estructura



o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero de los mismos.

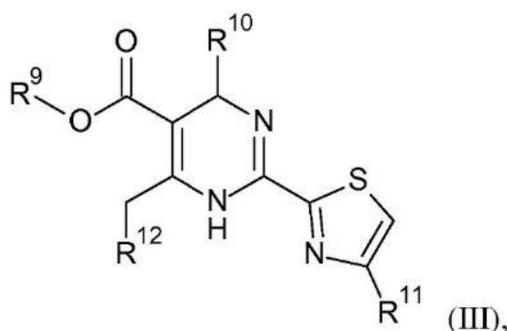
30 Después de la administración, algunos de los compuestos mostrados anteriormente, los compuestos de referencia de fórmula (I) o fórmula (II) o los compuestos de referencia en la patente WO2006/066080 se metabolizan en sus formas activas que son agonistas de TLR7 útiles.

Como se usa en el presente documento, "virus de la hepatitis B" o "VHB" se refiere a un miembro de la familia

Hepadnaviridae que tiene un pequeño genoma de ADN bicatenario de aproximadamente 3.200 pares de bases y un tropismo para las células hepáticas. El "VHB" incluye el virus de la hepatitis B que infecta a cualquiera de una variedad de huéspedes mamíferos (por ejemplo, seres humanos, primates no humanos, etc.) y aves (pato, etc.). El "VHB" incluye cualquier genotipo del VHB conocido, por ejemplo, el serotipo A, B, C, D, E, F y G; cualquier serotipo del VHB o subtipo del VHB; cualquier aislado del VHB; variantes del VHB, por ejemplo, variantes negativas para HBeAg, variantes del VHB resistentes a fármacos (por ejemplo, variantes resistentes a lamivudina; mutantes resistentes a adefovir; mutantes resistentes a tenofovir; y mutantes resistentes a entecavir; etc.).

Como se usa en el presente documento, "inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB" se refiere a un compuesto que inhibe y/o interrumpe y/o acelera y/o dificulta y/o retrasa y/o reduce y/o modifica el ensamblaje de la cápside del VHB normal (por ejemplo, durante la maduración) y/o el desmontaje de la cápside normal (por ejemplo, durante la infecciosidad) y/o perturba la estabilidad de la cápside, induciendo de este modo una morfología y función de la cápside anómalas.

En un modo de realización de la presente solicitud, el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB es un compuesto de referencia de fórmula (III):



en la que

R⁹ es alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ es fenilo, que está sustituido una vez o dos veces o tres veces con halógeno o alquilo C₁₋₆;

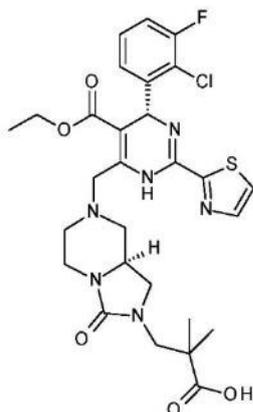
R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹² es heterociclilo monocíclico, bicíclico fusionado o bicíclico con puente;

o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

El inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB de acuerdo con la presente invención se selecciona de

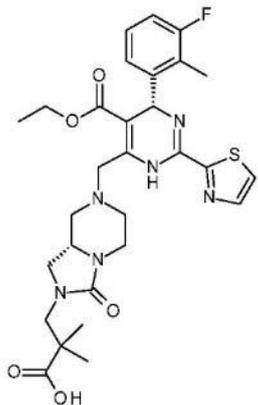
ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura



y

ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura

5



;

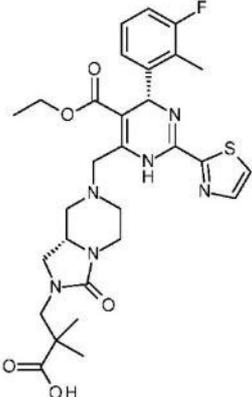
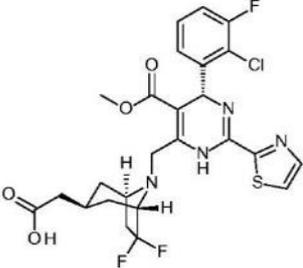
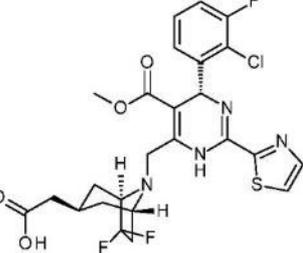
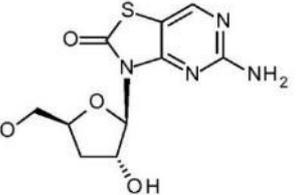
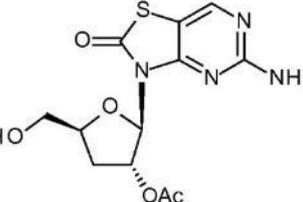
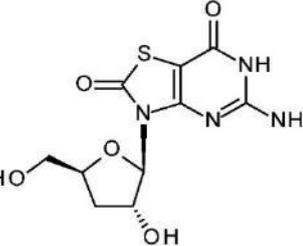
o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero de los mismos.

10 En un modo de realización de la presente solicitud, la composición farmacéutica comprende un agonista de TLR7 y un inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB, en la que el agonista de TLR7 y el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB se seleccionan independientemente de la tabla 1: (Los compuestos 2 y 4 se divulgaron en la patente WO2015/132276; los compuestos 5 y 6 se divulgaron en la patente WO2014/184328; los compuestos 7, 8 y 9 se divulgaron en la patente WO2006/066080; el compuesto 10 se divulgó en la patente WO2014/037480).

15

Tabla 1. Lista de agonistas de TLR7 y de la cápside del VHB

Entrada	Clase	Nombre del compuesto	Estructura
Compuesto 1	agonista de TLR7	acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo]	
Compuesto 2	inhibidor de la cápside del VHB	ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico	
Compuesto 3 (compuesto de referencia)	agonista de TLR7	acetato de [(S)-[(2S,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-1,3-oxatiolan-2-il]-ciclopropil-metilo]	

<p>Compuesto 4</p>	<p>inhibidor de la cápside del VHB</p>	<p>ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico</p>	
<p>Compuesto 5 (compuesto de referencia)</p>	<p>inhibidor de la cápside del VHB</p>	<p>ácido 2-[(1R,3S,5S)-8-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-6,6-difluoro-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]acético</p>	
<p>Compuesto 6 (compuesto de referencia)</p>	<p>inhibidor de la cápside del VHB</p>	<p>ácido 2-[(1S,3R,5R)-8-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-6,6-difluoro-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]acético</p>	
<p>Compuesto 7 (compuesto de referencia)</p>	<p>agonista de TLR7</p>	<p>5-amino-3-(3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona</p>	
<p>Compuesto 8 (compuesto de referencia)</p>	<p>agonista de TLR7</p>	<p>5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona</p>	
<p>Compuesto 9 (compuesto de referencia)</p>	<p>agonista de TLR7</p>	<p>5-amino-3-(3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona</p>	

<p>Compuesto 10 (compuesto de referencia)</p>	<p>inhibidor de la cápside del VHB</p>	<p>ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolino-3-carboxílico</p>	
<p>Compuesto 11</p>	<p>agonista de TLR7</p>	<p>5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxipropil]tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona</p>	

Más en particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agonista de TLR7 y un inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB que se selecciona de una cualquiera de las siguientes combinaciones:

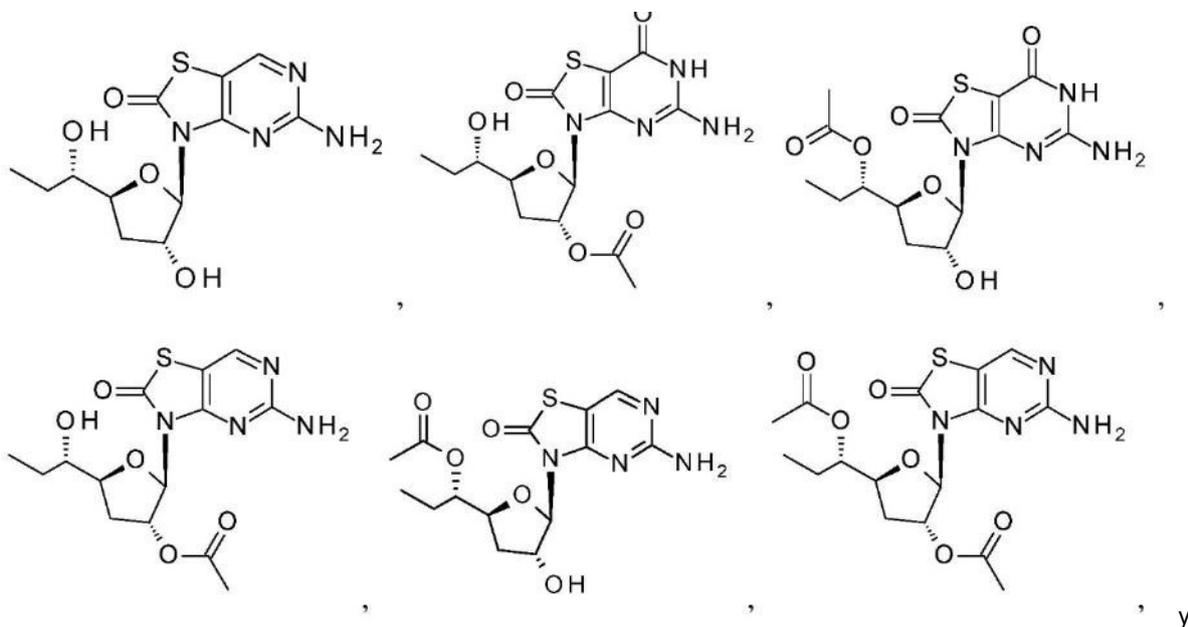
- 5
 compuesto 1 y compuesto 2; compuesto 1 y compuesto 4;
- compuesto 1 y compuesto 5 (compuesto de referencia); compuesto 1 y compuesto 6 (compuesto de referencia);
- 10
 compuesto 1 y compuesto 10 (compuesto de referencia); compuesto 3 (compuesto de referencia) y compuesto 2;
- compuesto 3 (compuesto de referencia) y compuesto 4; compuesto 3 (compuesto de referencia) y compuesto 5 (compuesto de referencia);
- 15
 compuesto 3 (compuesto de referencia) y compuesto 6 (compuesto de referencia); compuesto 3 (compuesto de referencia) y compuesto 10 (compuesto de referencia);
- compuesto 7 (compuesto de referencia) y compuesto 2; compuesto 7 (compuesto de referencia) y compuesto 4;
- 20
 compuesto 7 (compuesto de referencia) y compuesto 5 (compuesto de referencia); compuesto 7 (compuesto de referencia) y compuesto 6 (compuesto de referencia);
- compuesto 7 (compuesto de referencia) y compuesto 10 (compuesto de referencia); compuesto 8 (compuesto de referencia) y compuesto 2;
- 25
 compuesto 8 (compuesto de referencia) y compuesto 4; compuesto 8 (compuesto de referencia) y compuesto 5 (compuesto de referencia);
- compuesto 8 (compuesto de referencia) y compuesto 6 (compuesto de referencia); compuesto 8 (compuesto de referencia) y compuesto 10; (compuesto de referencia)
- 30
 compuesto 9 (compuesto de referencia) y compuesto 2; compuesto 9 (compuesto de referencia) y compuesto 4;
- compuesto 9 (compuesto de referencia) y compuesto 5 (compuesto de referencia); compuesto 9 (compuesto de referencia) y compuesto 6 (compuesto de referencia);
- 35
 compuesto 9 (compuesto de referencia) y compuesto 10 (compuesto de referencia); compuesto 11 y compuesto 2;
- 40
 compuesto 11 y compuesto 4; compuesto 11 y compuesto 5 (compuesto de referencia);
- compuesto 11 y compuesto 6 (compuesto de referencia); y compuesto 11 y compuesto 10 (compuesto de

referencia).

El compuesto de 1 a 11 de la dicha combinación anterior se puede reemplazar por su correspondiente sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero, que es otro aspecto de la presente invención.

5

El compuesto 11 de la dicha combinación anterior se puede reemplazar por sus correspondientes mono, doble o triple profármacos, tales como:



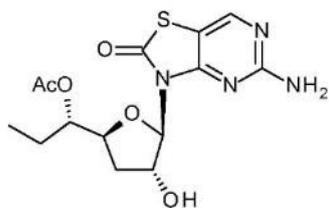
10

su sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero.

La composición farmacéutica consiste en un agonista de TLR7 y un inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la composición se selecciona de:

15

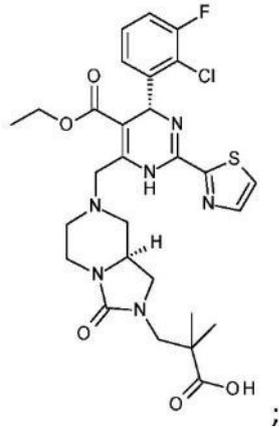
acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] que tiene la estructura



y

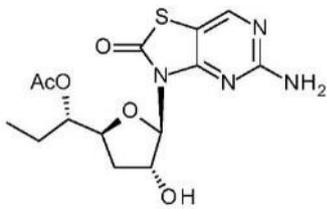
20

ácido 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura



acetato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] que tiene la estructura

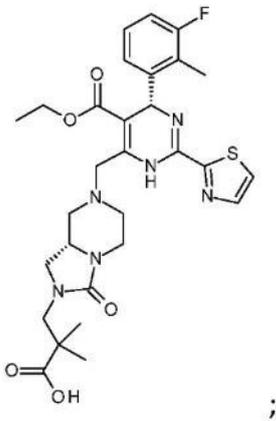
5



y

ácido 3-[(8*aS*)-7-[[*(4S*)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura

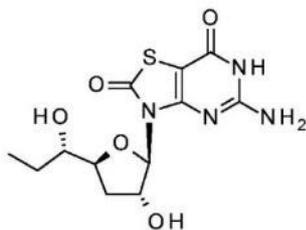
10



;

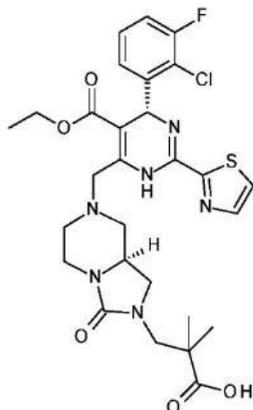
5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-[(1*S*)-1-hidroxipropil]tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidina-2,7-diona que tiene la estructura

15

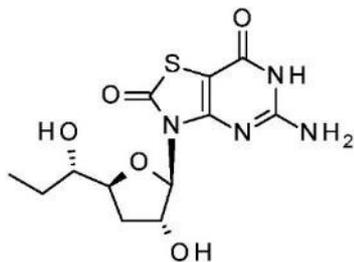


y

ácido 3-[(8*aS*)-7-[[*(4R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura

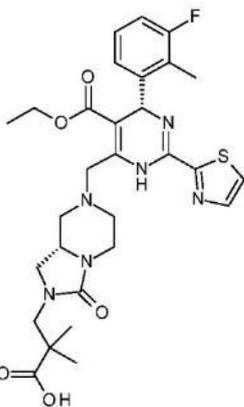


- 5 5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxiopropil]tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona que tiene la estructura



y

- 10 ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxycarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura



- 15 En otro modo de realización de la presente invención, también se pueden usar otros agonistas de TLR7 o inhibidores de ensamblaje de la cápside del VHB en la composición farmacéutica que incluyen moléculas pequeñas o moléculas grandes. Los ejemplos de otros agonistas de TLR7 incluyen imiquimod, resiquimod, PF-4878691, SM-276001, ANA975, ANA773 y GS9620. Los ejemplos de otros inhibidores de ensamblaje de la cápside del VHB incluyen Bay 41-4109, Bay 38-7690, Bay 39-5493, GLS4, AT-61 y AT-130.

- 20 En otro modo de realización de la presente invención, la composición farmacéutica puede comprender adicionalmente uno o más de otros agentes antivíricos, que incluyen lamivudina, adefovir, tenofovir, telbivudina y entecavir.

- 25 Las dosificaciones típicas de un agonista de TLR7 y/o un inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB pueden estar en los intervalos recomendados por el fabricante, y cuando se indique por reacciones *in vitro* en modelos

animales, se pueden reducir en hasta aproximadamente un orden de magnitud de concentración o cantidad. Por tanto, la dosificación real dependerá de la opinión del médico, el estado del paciente y la eficacia del procedimiento terapéutico en base a la reactividad *in vitro* de los modelos animales apropiados.

5 Otro modo de realización de referencia de la presente solicitud se refiere a un procedimiento para fabricar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B, caracterizado por que en el medicamento se usan un agonista de TLR7 y un inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB.

10 Otro modo de realización de referencia de la presente invención se refiere al procedimiento para fabricar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B, caracterizado por que el agonista de TLR7 y el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB se administran conjuntamente en la misma formulación o en formulaciones diferentes.

15 Para los propósitos de la presente invención, "administrar conjuntamente" se refiere a cualquier administración del agonista de TLR7 y el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB como los dos agentes activos, por separado o bien juntos, donde los dos agentes activos se administran como parte de una pauta posológica apropiada diseñada para obtener el beneficio de la politerapia. Por tanto, se pueden administrar los dos agentes activos como parte de la misma composición farmacéutica o bien en composiciones farmacéuticas separadas. Además, los dos agentes activos se pueden administrar al mismo tiempo o bien secuencialmente.

20 El agonista de TLR7 y el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB se pueden administrar con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, grageas, caramelos duros, polvos, aerosoles, cremas, bálsamos, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, ungüentos, elixires y jarabes. La administración de dichas formas farmacéuticas se puede llevar a cabo en dosis múltiples o individuales. Los vehículos incluyen diluyentes sólidos de cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos. La administración de dichas formas farmacéuticas se puede llevar a cabo a través de administración oral, administración parenteral, administración veterinaria.

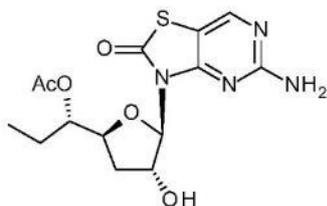
30 Otro modo de realización de referencia de la presente solicitud se refiere al procedimiento para fabricar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B, caracterizado por que el agonista de TLR7 y el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB están destinados a la administración a un sujeto por la misma vía o por vías diferentes.

35 Otro modo de realización de referencia de la presente solicitud se refiere al procedimiento para fabricar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B, caracterizado por que el agonista de TLR7 y el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB están destinados a la administración a un sujeto por administración parenteral u oral.

40 Otro modo de realización de referencia de la presente solicitud se refiere al procedimiento para fabricar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B, caracterizado por que la administración del agonista de TLR7 y el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB a un sujeto es simultánea o secuencial. En cualquiera de los procedimientos de la presente solicitud, la administración de agentes simultáneamente se puede realizar administrando agentes por separado o secuencialmente al mismo tiempo, o juntos como una combinación fija. Además, en cualquiera de los procedimientos de la presente solicitud, la administración de agentes por separado o secuencialmente puede ser en cualquier orden.

50 Otro modo de realización de referencia de la presente solicitud se refiere al procedimiento para fabricar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B, caracterizado por que el agonista de TLR7 del mismo es un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

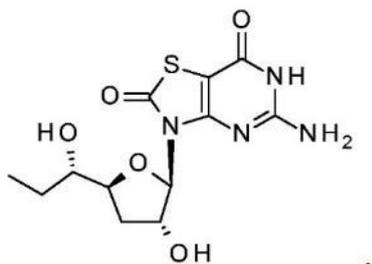
El agonista de TLR7 se selecciona de acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] que tiene la estructura



55

y

5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxipropil]tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona que tiene la estructura



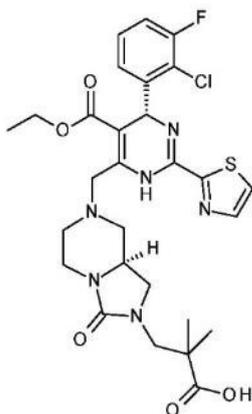
5

o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero de los mismos.

Otro modo de realización de referencia de la presente solicitud se refiere al procedimiento para fabricar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B, caracterizado por que el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB del mismo es un compuesto de referencia de fórmula (III), o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

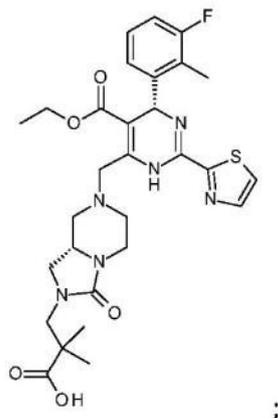
El inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB se selecciona de ácido 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura

15



20

y ácido 3-[(8aS)-7-[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura



25

o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero de los mismos.

Otro modo de realización de referencia de la presente solicitud se refiere al procedimiento para fabricar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B, caracterizado por que el medicamento comprende adicionalmente uno o más de otros agentes antiviricos, que incluyen lamivudina, adefovir, tenofovir, telbivudina y entecavir.

Otro modo de realización de referencia de la presente invención se refiere al procedimiento para fabricar un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B, en el que el agonista de TLR7 y el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB usados en el medicamento son:

acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] y ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;

acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] y ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;

acetato de [(S)-[(2S,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-1,3-oxatiolan-2-il]-ciclopropil-metilo] y ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;

acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] y ácido 2-[(1R,3S,5S)-8-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-6,6-difluoro-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]acético;

acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] y ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolino-3-carboxílico;

5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona y ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico; o

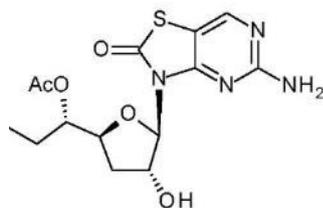
5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona y ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolino-3-carboxílico; en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro modo de realización de la presente invención se refiere a un kit que comprende un recipiente que comprende un agonista de TLR7 y un inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB, dicho kit puede comprender además un diluyente estéril.

Otro modo de realización de la presente invención se refiere al dicho kit, en el que el kit puede comprender además un prospecto del envase que comprende instrucciones impresas que indican el uso de un tratamiento combinado de un agonista de TLR7 y un inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB como un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

Otro modo de realización de la presente invención se refiere al dicho kit, en el que el agonista de TLR7 es un recipiente que comprende un agonista de TLR7 y un inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB, en el que el agonista de TLR7 se selecciona de

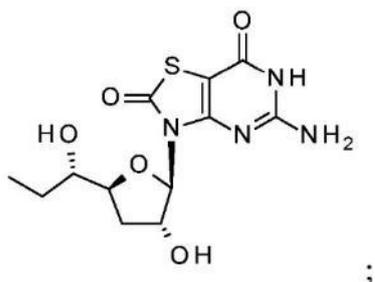
acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] que tiene la estructura



; o

5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxiopropil]tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona

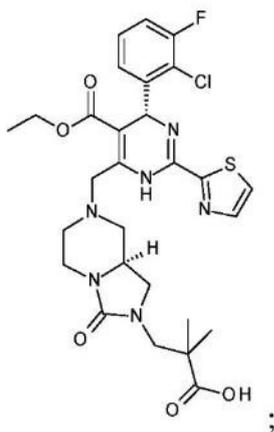
que tiene la estructura



- 5 o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo; y en el que el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB se selecciona de

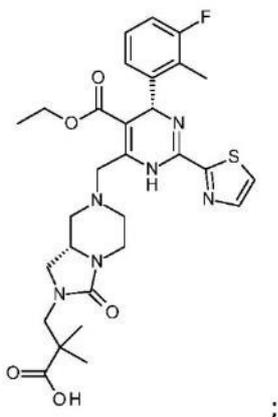
ácido 3-[(8aS)-7-[[4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura

10



ácido 3-[(8aS)-7-[[4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura

15



o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

- 20 Otro modo de realización de la presente invención se refiere al dicho kit, en el que el agonista de TLR7 y el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB usados en el recipiente son:

acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] y ácido 3-[(8aS)-7-[[4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-

5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;

acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] y ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;

acetato de [(S)-[(2S,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-1,3-oxatiolan-2-il]-ciclopropil-metilo] y ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (combinación de referencia);

acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] y ácido 2-[(1R,3S,5S)-8-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-6,6-difluoro-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]acético (combinación de referencia);

acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] y ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolino-3-carboxílico (combinación de referencia);

5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona y ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (combinación de referencia); o

5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona y ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolino-3-carboxílico (combinación de referencia); en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro modo de realización de la presente solicitud se refiere a un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B, que comprende la administración a un sujeto de una primera cantidad eficaz de un agonista de TLR7, o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo; y una segunda cantidad de inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB, o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo; en el que el agonista de TLR7 es acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo]; acetato de [(S)-[(2S,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-1,3-oxatiolan-2-il]-ciclopropil-metilo]; 5-amino-3-(3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona; 5-amino-3-(2'-O-acetil-3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona; 5-amino-3-(3'-desoxi-β-D-ribofuranosil)-3H,6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2,7-diona; o acetato de [(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-acetoxipropil]-2-(5-amino-2,7-dioxo-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo]; o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo; y/o el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB es ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico; ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico; ácido 2-[(1R,3S,5S)-8-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-6,6-difluoro-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]acético; ácido 2-[(1S,3R,5R)-8-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-6,6-difluoro-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]acético; o ácido (S)-4-[(R)-6-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxicarbonil-2-tiazol-2-il-3,6-dihidro-pirimidin-4-ilmetil]-morfolino-3-carboxílico; o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

Otro modo de realización de la presente invención se refiere al uso de la composición farmacéutica mencionada anteriormente en el presente documento como un medicamento antivírico, en particular como el medicamento para el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

Otro modo de realización de la presente solicitud se refiere al uso de un agonista de TLR7 y un inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB para la fabricación de la composición farmacéutica mencionada anteriormente en el presente documento como un medicamento antivírico, en particular el medicamento para el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

Otro modo de realización de la presente invención se refiere a las combinaciones

acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] y ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;

acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] y ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;

5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxipropil]tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona y ácido 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;

5 o

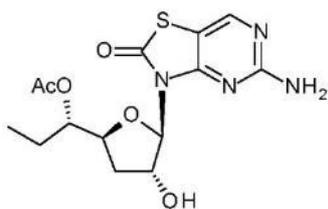
5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxipropil]tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona y ácido 3-[(8aS)-7-[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;

10

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo para su uso en el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

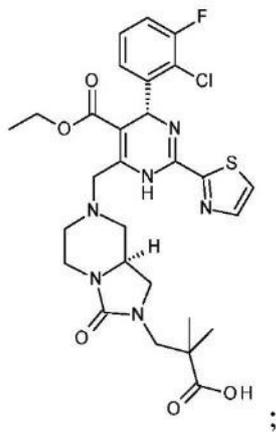
15

Otro modo de realización de la presente invención se refiere a la combinación acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] que tiene la estructura



20

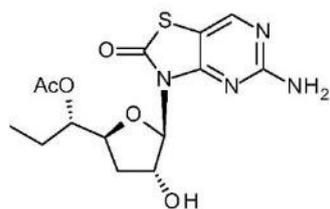
y ácido 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura



25

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo para su uso en el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

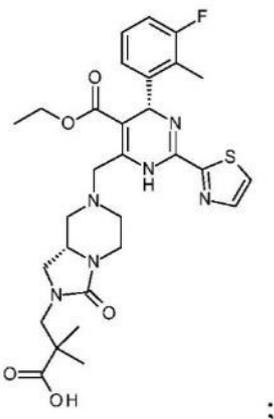
Otro modo de realización de la presente invención se refiere a la combinación acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] que tiene la estructura



30

y ácido 3-[(8aS)-7-[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-

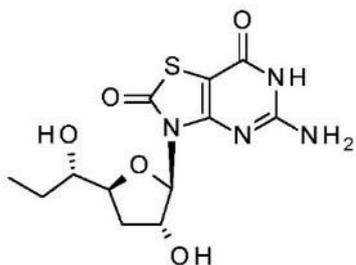
5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;



5 o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo para su uso en el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

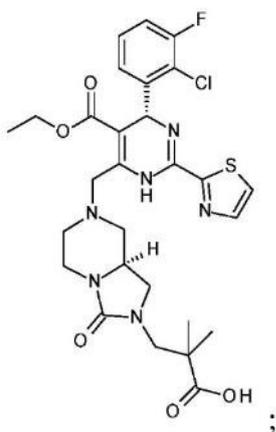
Otro modo de realización de la presente invención se refiere a la combinación 5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxiopropil]tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona que tiene la estructura

10



y ácido 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;

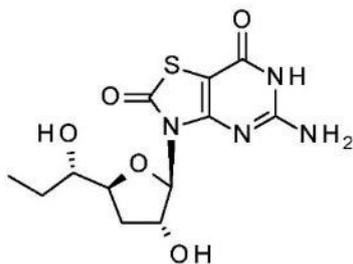
15



o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo para su uso en el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

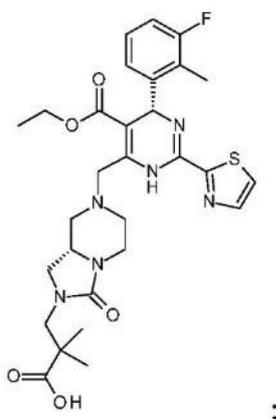
20

Otro modo de realización de la presente invención se refiere a la combinación 5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxiopropil]tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona que tiene la estructura



y ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura

5



o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo para su uso en el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

10

Otro modo de realización de la presente invención se refiere a las combinaciones mencionadas anteriormente para su uso, en las que el agonista de TLR7 y el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB se administran conjuntamente en la misma formulación o en formulaciones diferentes.

15

Otro modo de realización de la presente invención se refiere a las combinaciones mencionadas anteriormente para su uso, en las que el agonista de TLR7 y el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB están destinados a la administración a un sujeto por la misma vía o por vías diferentes.

20

Otro modo de realización de la presente invención se refiere a las combinaciones mencionadas anteriormente para su uso, en las que el agonista de TLR7 y el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB están destinados a la administración a un sujeto por administración parenteral u oral.

25

Otro modo de realización de la presente invención se refiere a las combinaciones mencionadas anteriormente para su uso, en las que la administración es simultánea o secuencial.

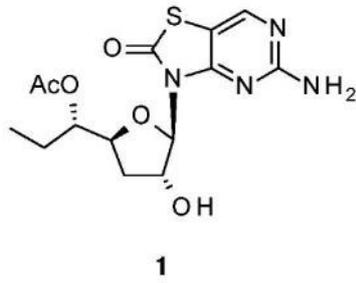
Otro modo de realización de la presente invención se refiere a las combinaciones mencionadas anteriormente para su uso, en las que dichos otros agentes antivíricos se seleccionan de lamivudina, adefovir, tenofovir, telbivudina y entecavir.

30 **EJEMPLOS**

La invención se entenderá más completamente por referencia a los siguientes ejemplos. Los compuestos de referencia se indican en la tabla 1.

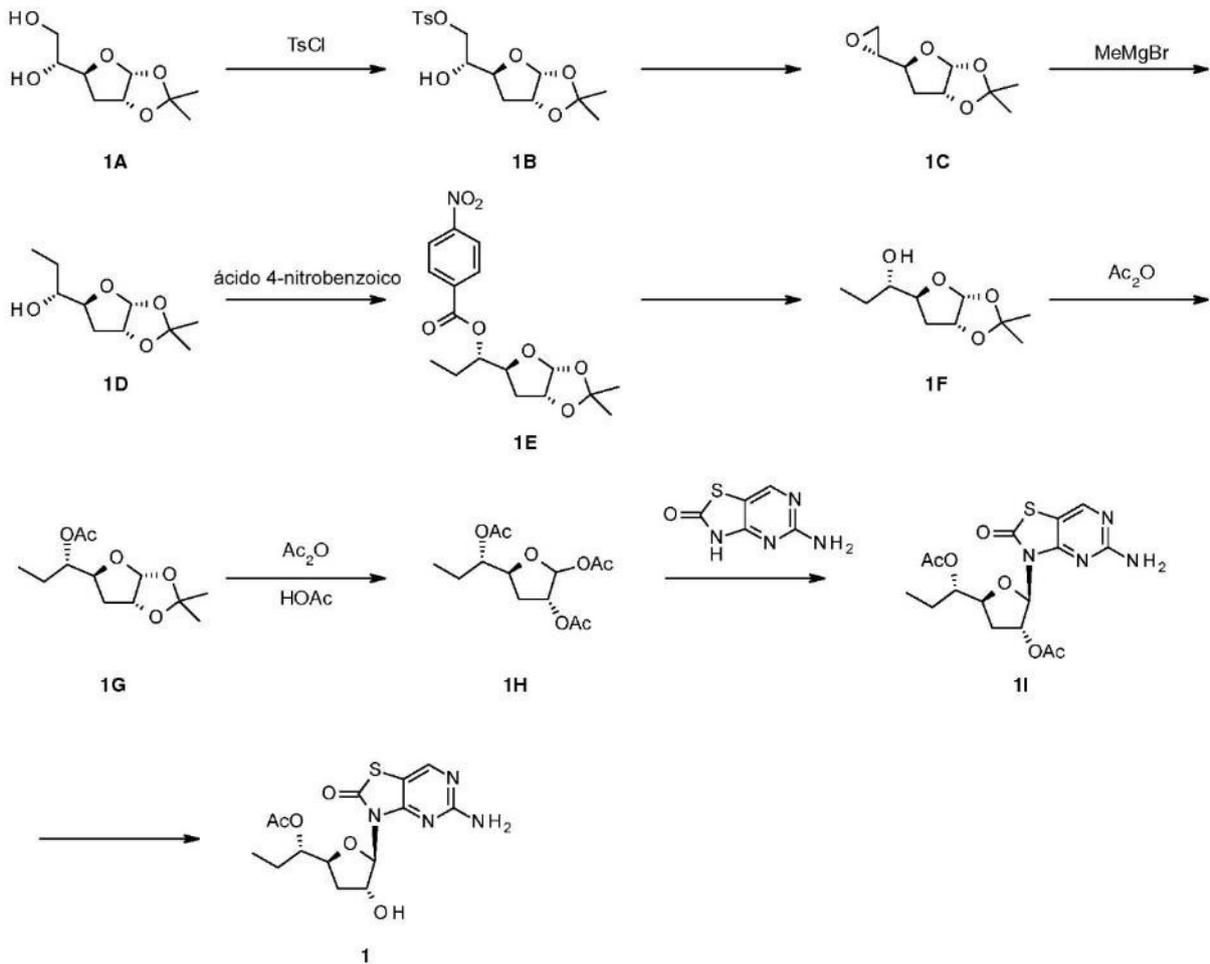
35 **Ejemplo 1**

Acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] (compuesto 1)



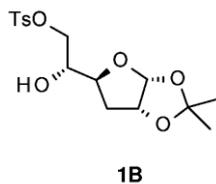
Se preparó el compuesto 1 a través del siguiente esquema:

5



Preparación de 4-metilbencenosulfonato de [(2R)-2-[(3aR,5S,6aR)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]-2-hidroxi-etilo]

10



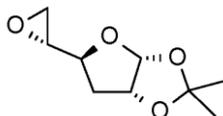
A una solución de (1R)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]etano-1,2-diol (compuesto **1A**, 100 g, 490 mmol) en piridina seca (1000 ml) se le añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (139 g, 735 mmol) a 0 °C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 12 horas, se desactivó la solución

15

resultante con agua (100 ml) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc de 1:10 a 1:3 en éter de petróleo) para dar 130 g de 4-metilbencenosulfonato de [(2*R*)-2-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]-2-hidroxi-etilo] (compuesto **1B**) como un aceite amarillo claro.

5 **Compuesto 1B:** RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,82 (d, *J* = 8,00 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,00 Hz, 2H), 5,78 (d, *J* = 3,76 Hz, 1H), 4,75 (t, *J* = 4,00 Hz, 1H), 4,20– 4,12 (m, 2H), 4,03– 3,97 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (d, *J* = 3,51 Hz, 1H), 2,08-2,15 (m, 1 H), 1,75-1,80 (m, 1 H), 1,51 (s, 3 H), 1,33 (s, 3 H).

10 **Preparación de (3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-5-[(2*R*)-oxiran-2-il]-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol**

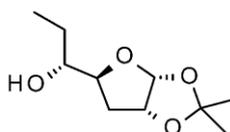


1C

15 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de [(2*R*)-2-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]-2-hidroxi-etilo] (compuesto **1B**, 100 g, 280 mmol) en THF anhidro (1500 ml) enfriado a -70 °C se le añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (340 ml, 340 mmol, 1 M en THF) en atmósfera de N₂. Después de agitarse a -70 °C durante 1 hora, se vertió la mezcla de reacción en solución de NH₄Cl saturada. Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 1:3 en éter de petróleo) para dar 40,5 g de (3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-5-[(2*R*)-oxiran-2-il]-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol (compuesto **1C**) como un aceite amarillo claro.

20 **Compuesto 1C:** RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5,87 (d, *J* = 3,76 Hz, 1H), 4,77 (t, *J* = 4,00, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 3,14-3,20 (m, 1H), 2,83-2,88 (m, 1H), 2,63 (dd, *J* = 5,00, 2,80 Hz, 1H), 2,09 (dd, *J* = 12,00, 4,00 Hz, 1H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

25 **Preparación de (1*R*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propan-1-ol**

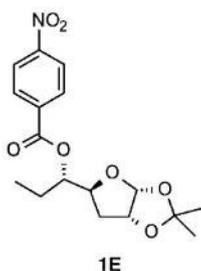


1D

30 A una suspensión de CuI (19,3 g, 107 mmol) en THF seco (2000 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 537 ml, 1,61 mol) a -70 °C. Después de agitarse a la misma temperatura durante 1 hora, se añadió gota a gota una solución de (3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-5-[(2*R*)-oxiran-2-il]-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol (compuesto **1C**, 100 g, 537 mmol, disuelto en THF anhidro 200 ml) a la mezcla de reacción. Después de agitarse a -70 °C durante 2 horas adicionales, se vertió la mezcla de reacción en solución de NH₄Cl saturada. Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc dos veces. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 1:3 en éter de petróleo) para dar 82 g de (1*R*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propan-1-ol (compuesto **1D**) como un sólido amarillo claro.

35 **Compuesto 1D:** RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5,83 (d, *J* = 3,76 Hz, 1H), 4,81 - 4,73 (m, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,93 - 1,89 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,02 (t, *J* = 7,53 Hz, 3H).

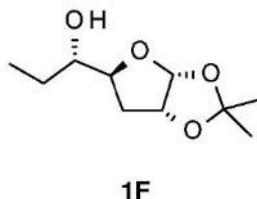
40 **Preparación de 4-nitrobenzoato de [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propilo]**



5 A una solución agitada de (1*R*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propan-1-ol (compuesto **1D**, 50 g, 245 mmol), trifetilfosfina (195 g, 743 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (124 g, 743 mmol) en THF (1200 ml) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (130 g, 743 mmol) a 0 °C en N₂. Después de agitarse a 18 °C durante 10 horas, se desactivó la mezcla por adición de solución de NaHCO₃ saturada y se extrajo con EtOAc. Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 1:3 en éter de petróleo) para dar 61 g de 4-nitrobenzoato de [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propilo] (compuesto **1E**) como un sólido amarillo claro.

10 **Compuesto 1E**: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,34– 8,22 (m, 4 H), 5,85 (d, *J* = 3,76 Hz, 1H), 5,23– 5,17 (m, 1H), 4,76 (t, *J* = 4,27 Hz, 1H), 4,48– 4,39 (m, 1H), 2,12 (dd, *J* = 13,30, 4,52 Hz, 1H), 1,88– 1,78 (m, 2H), 1,71– 1,62 (m, 1H), 1,55 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H), 1,01 (t, *J* = 7,40 Hz, 3 H).

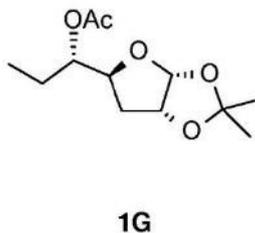
15 **Preparación de (1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propan-1-ol**



20 A una solución de 4-nitrobenzoato de [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propilo] (compuesto **1E**, 100 g, 285 mmol) en metanol (1200 ml) se le añadió K₂CO₃ (78,7 g, 570 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 10 minutos, se filtró la mezcla resultante. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 1:8 en éter de petróleo) para dar 54,7 g de (1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propan-1-ol (compuesto **1F**) como un sólido amarillo claro.

25 **Compuesto 1F**: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5,81 (d, *J* = 3,64 Hz, 1H), 4,75 (t, *J* = 4,20 Hz, 1H), 4,18– 4,11 (m, 1H), 3,49–3,40 (m, 1H), 2,07–2,00 (m, 2H), 1,84–1,75 (m, 1H), 1,59– 1,47 (m, 5H), 1,32 (s, 3H), 1,01 (t, *J* = 7,40 Hz, 3H).

30 **Preparación de acetato de [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propilo]**



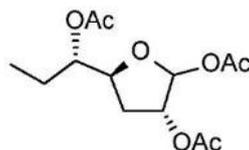
35 A una solución agitada de (1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propan-1-ol (compuesto **1F**, 13,5 g, 67 mmol), TEA (81 g, 804 mmol), DMAP (1,6 g, 13 mmol) en DCM anhidro (150 ml) se le añadió anhídrido acético (62 g, 603 mmol). Después de agitarse a 22 °C durante 10 horas, se desactivó la reacción por la solución de NaHCO₃ saturada. Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 1:8 en éter de petróleo) para dar 13 g de acetato de [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-dimetil-3*a*,5,6,6*a*-tetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il]propilo] (compuesto

40

1G) como un aceite incoloro.

Compuesto 1G: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5,83 (d, $J = 3,76$ Hz, 1H), 4,92 (dt, $J = 7,97, 5,18$ Hz, 1H), 4,74 (t, $J = 4,00$ Hz, 1H), 4,35– 4,27 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,74– 1,56 (m, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 0,95 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H).

Preparación de acetato de [(3R,5S)-2-acetoxi-5-[(1S)-1-acetoxipropil]tetrahidrofuran-3-ilo]

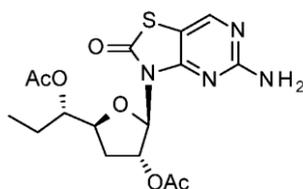


1H

A una solución de acetato de [(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-dimetil-3a,5,6,6a-tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il]propilo] (compuesto **1G**, 4,8 g, 20 mmol), ácido acético (12,2 g, 200 mmol) y anhídrido acético (10,2 g, 100 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se le añadió H_2SO_4 concentrado (0,5 ml) a 0 °C. Después de agitarse a 22 °C durante 3 horas, se desactivó la reacción por adición de solución de NaHCO_3 saturada. Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc 1:8 en éter de petróleo) para dar 2,3 g de acetato de [(3R,5S)-2-acetoxi-5-[(1S)-1-acetoxipropil]tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **1H**) como un aceite incoloro.

Compuesto 1H: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6,12 (s, 1H), 5,19 (d, $J = 4,52$ Hz, 1H), 4,83– 4,91 (m, 1H), 4,34– 4,44 (m, 1H), 2,09– 2,19 (m, 9H), 1,51– 1,74 (m, 4H), 0,94 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H).

Preparación de acetato de [(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-acetoxipropil]-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo]

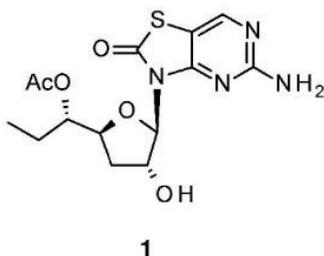


1I

A una suspensión de 5-amino-3H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ona (3,5 g, 20,8 mmol) en xileno (160 ml) se le añadió BSA (21,2 g, 104 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 1 hora en argón para formar una solución transparente. Después de que se evaporó parte de xileno y de BSA superfluo, se añadieron en secuencia acetato de [(3R,5S)-2-acetoxi-5-[(1S)-1-acetoxipropil]tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **1H**, 3,0 g, 10,4 mmol) y TMSOTf (2,6 g, 11,6 mmol) a 0 °C. Después de calentarse con agitación a 65 °C durante 2 horas, se desactivó la reacción con agua (30 ml), se extrajo con EA (30 ml) tres veces. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc de 1:10 a 1:1 en éter de petróleo) para dar 2,0 g de acetato de [(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-acetoxipropil]-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **1I**) como un sólido blanco.

Compuesto 1I: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,15 (s, 1 H), 6,04 (d, $J = 1,51$ Hz, 1 H), 5,80 (d, $J = 7,03$ Hz, 1 H), 5,27 (s. a., 2 H), 4,98– 5,04 (m, 1 H), 4,32– 4,39 (m, 1 H), 2,63 - 2,77 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H), 2,00 - 2,07 (m, 1 H), 1,61– 1,75 (m, 2 H), 0,94 (t, $J = 7,40$ Hz, 3 H).

Preparación de acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo]

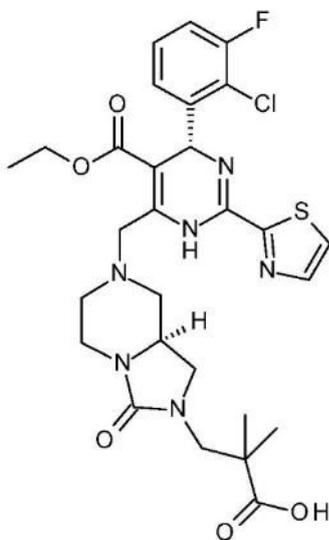


Se suspendieron acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-acetoxipropil]-2-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **1**, 3,2 g, 8,0 mmol) y K₂CO₃ (2,2 g, 16,0 mmol) en etanol anhidro (85 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota metanol (85 ml) en atmósfera de N₂. Después de la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos (controlada por TLC). Después de la reacción, se vertió la mezcla en NH₄Cl saturado, se extrajo con EA (150 ml) cuatro veces. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ concentradas a vacío. Se purificó el residuo por columna sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH de 1:100 a 1:70 en DCM) para dar el producto bruto, que se purificó adicionalmente por columna ultrarrápida (eluyendo con acetonitrilo y agua) para dar 1,64 g de acetato de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] (compuesto **1**) como un polvo blanco.

Compuesto 1: RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm: 8,19 (s, 1 H), 6,02– 6,05 (m, 1 H), 4,94– 5,00 (m, 2 H), 4,33– 4,40 (m, 1 H), 2,58– 2,68 (m, 1 H), 2,03 (s, 3 H), 1,86– 1,96 (m, 1 H), 1,56 - 1,77 (m, 2 H), 0,93 (t, *J* = 7,40 Hz, 3 H). EM obs. (ESI⁻) [(*M*+*H*)⁺]: 355,0.

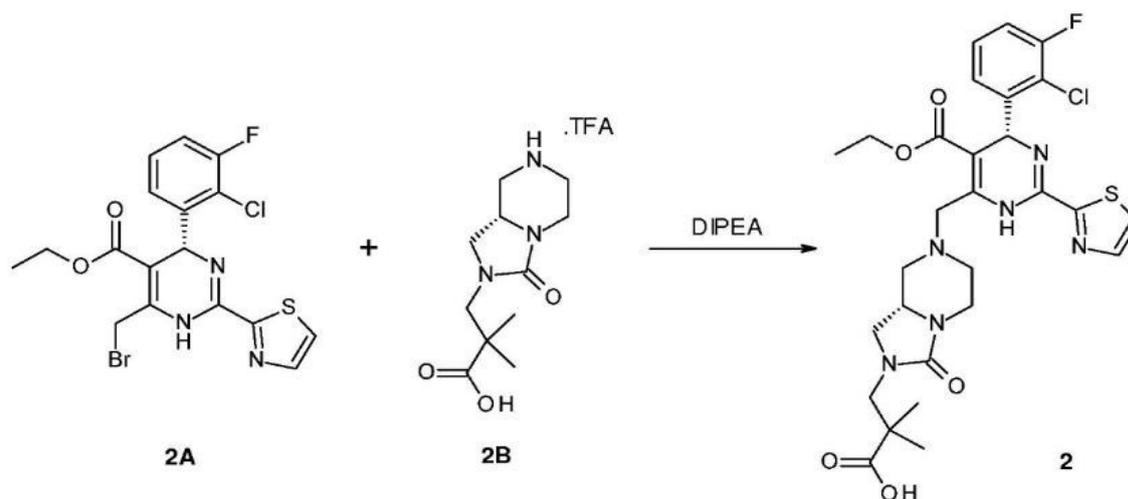
Ejemplo 2

Ácido 3-[(8*aS*)-7-[[[(4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico



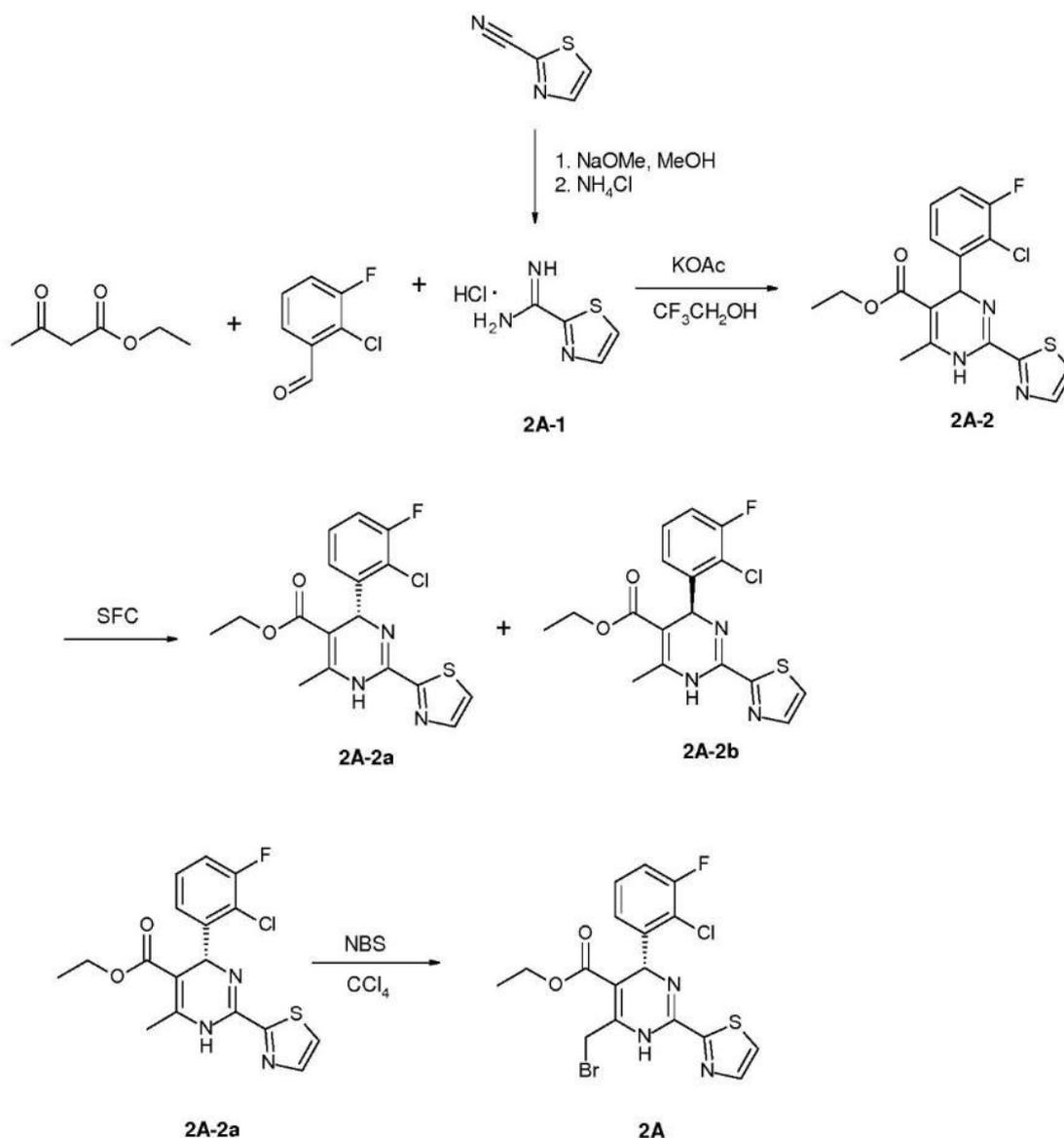
Se preparó el compuesto **2** a través del siguiente esquema:

25



5 A una solución agitada de (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-
 carboxilato de etilo (compuesto **2A**, 0,073 g, 0,16 mmol) y ácido 3-[(8*aS*)-3-oxo-1,5,6,7,8,8*a*-
 hexahidroimidazo[1,5-*a*]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (compuesto **2B**, bruto, 0,25 mmol) en 1,2-dicloroetano
 (5 ml) se le añadió gota a gota DIPEA (0,078 ml, 0,45 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura
 ambiente hasta la desaparición del compuesto **2A**. A continuación, se diluyó la mezcla con EtOAc (50 ml) y se lavó
 sucesivamente con solución de NH₄Cl acuosa saturada y salmuera. Se separó la capa orgánica y se secó sobre
 10 Na₂SO₄. Se retiró el disolvente a vacío y se purificó el producto bruto por prep-HPLC para dar ácido 3-[(8*aS*)-7-
 [[(4*R*)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8*a*-tetrahydro-
 1*H*-imidazo[1,5-*a*]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (compuesto **2**) como un sólido amarillo claro (12 mg). RMN
 de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) ppm 7,92 - 8,02 (m, 1H), 7,70 - 7,80 (m, 1H), 7,21 - 7,36 (m, 2H), 7,10 - 7,21 (m, 1H),
 6,19 - 6,28 (m, 1H), 3,99 - 4,14 (m, 3H), 3,81 - 3,96 (m, 3H), 3,47 - 3,56 (m, 1H), 3,38 - 3,44 (m, 1H), 3,27 - 3,32
 (m, 1H), 3,15 - 3,25 (m, 1H), 3,07 - 3,14 (m, 1H), 2,79 - 2,96 (m, 2H), 2,30 - 2,41 (m, 1H), 2,13 - 2,23 (m, 1H), 1,20
 15 (d, *J* = 2,76 Hz, 6H), 1,13 (m, 3H). EM: calc. 619 (M+H)⁺, medido 619 (M+H)⁺.

**Preparación de (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-
 carboxilato de etilo (compuesto **2A**):**



Preparación de clorhidrato de tiazol-2-carboxamida (compuesto 2A-1):

- 5 A una solución agitada de tiazol-2-carbonitrilo (1,5 g, 14 mmol) en 5 ml de MeOH seco se le añadió gota a gota una solución de metóxido de sodio (0,74 g, 14 mmol) en 10 ml de metanol seco. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida. A continuación se añadió cloruro de amonio (1,5 g, 28 mmol) en una porción y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se retiró el material no disuelto por filtración y se concentró el filtrado para dar clorhidrato de tiazol-2-carboxamida (compuesto **2A-1**, 2,1 g) como un sólido gris que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: calc. 128 (M+H)⁺, medido 128 (M+H)⁺.

Preparación de 4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto 2A-2):

- 15 A una solución agitada de clorhidrato de tiazol-2-carboxamida (1,3 g, 10 mmol), acetoacetato de etilo (1,3 g, 10 mmol) y 2-cloro-3-fluorobenzaldehído (1,6 g, 10 mmol) en trifluoroetanol (30 ml) se le añadió acetato de potasio (2,0 g, 20 mmol). Se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 16 horas. Después de que se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en acetato de etilo y, a continuación, se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄. Se retiró el disolvente a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo: de 1/4 a 1/2) para dar 4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **2A-2**, 2,8 g) como un sólido amarillo. EM: calc. (M+H)⁺ 380, medido (M+H)⁺ 380.

Preparación de (4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto 2A-2a):

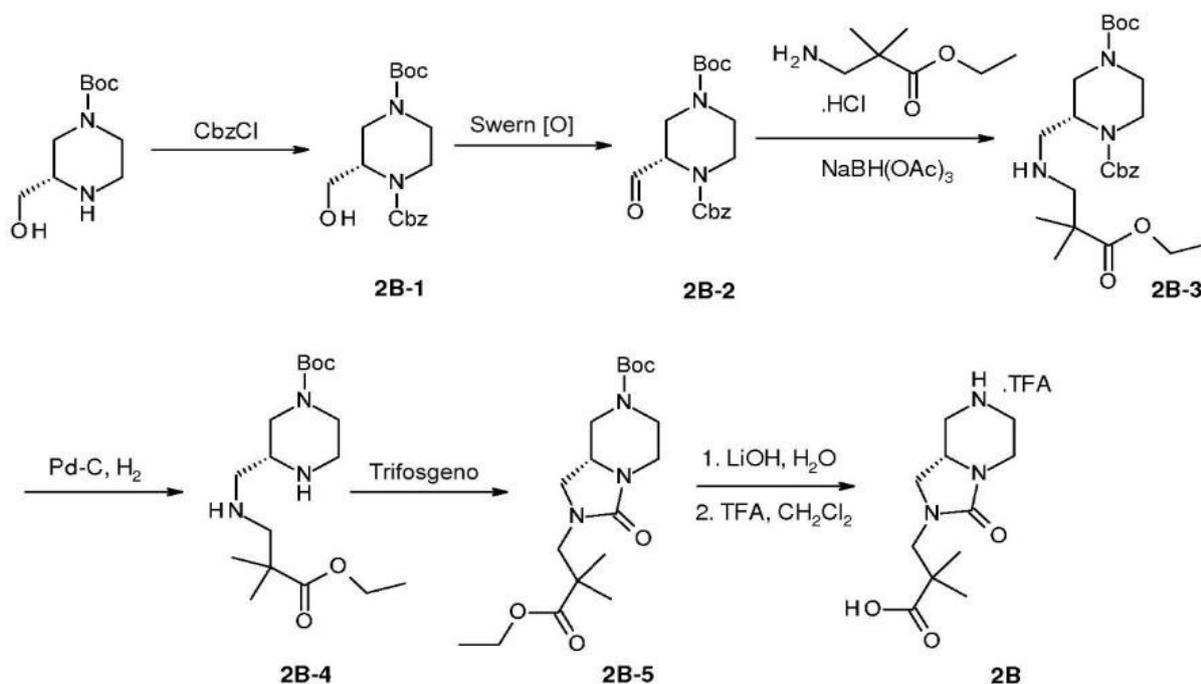
5 Una separación quiral del compuesto racémico **2A-2** eluyendo con un disolvente mixto de 85 % de CO₂ supercrítico/15 % de EtOH a una tasa de 100 ml/min en SFC (multigramo de SFC; Cl: 5 × 250 mm, 5 μ) dio dos enantiómeros de (4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **2A-2a**, elución más rápida) y (4S)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **2A-2b**, elución más lenta). Se determinó la configuración absoluta del compuesto de enantiómero (-) deseado **2A-2a** ($[\alpha]_D^{20}$ -46,6 (c 0,28, MeOH)) por un estudio de difracción de rayos X (figura 2).

Preparación de (4R)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto 2A):

15 A una solución agitada de (4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-6-metil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **2A-2a**, 0,37 g, 1,0 mmol) en CCl₄ (5 ml) se le añadió NBS (0,20 g, 1,1 mmol) en porciones. Después de que se agitara la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se retiró el disolvente a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice para dar (4R)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **2A**, 0,35 g) como un sólido amarillo. EM: calc. 459 (M+H)⁺, medido 459 (M+H)⁺.

Preparación de ácido 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetilpropanoico (compuesto 2B):

25

**Preparación de (2S)-2-(hidroximetil)piperacina-1,4-dicarboxilato de O1-bencilo y O4-terc-butilo (compuesto 2B-1):**

30 A una solución agitada de (3S)-3-(hidroximetil)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (número CAS: 314741-40-7, Bepfarm; para su síntesis, consúltese: Gao H., Renslo A. R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8591-8592) (6 g, 27,8 mmol) en NaHCO₃ saturado (45 ml) y EtOAc (45 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (7,1 g, 41,7 mmol) a 0°C. A continuación, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (60 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (35 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄. Se retiró el disolvente a vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = de 10:1 a 1:1) para dar (2S)-2-(hidroximetil)piperacina-1,4-dicarboxilato de O1-bencilo y O4-*terc*-butilo (compuesto **2B-1**, 6,7 g). EM: calc. 351 (M+H)⁺, medido 351 (M+H)⁺.

Preparación de (2S)-2-formilpiperacina-1,4-dicarboxilato de O1-bencilo y O4-terc-butilo (compuesto 2B-2):

A una solución agitada de cloruro de oxalilo (3,64 g, 28,6 mmol) en diclorometano anhidro (80 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota dimetil sulfóxido (4,47 g, 57,3 mmol). Después de 10 minutos, se añadió gota a gota una solución de (2S)-2-(hidroximetil)piperacina-1,4-dicarboxilato de O1-bencilo y O4-*terc*-butilo (compuesto **2B-1**, 6,7 g, 19,1 mmol) en diclorometano (20 ml). Después de que se agitara la mezcla durante 30 minutos a -78 °C, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (14,78 g, 114,6 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Después de que se calentara lentamente la mezcla de reacción hasta 0 °C durante 30 minutos, se diluyó con diclorometano (80 ml), se lavó con ácido cítrico acuoso al 5 % (10 ml), salmuera y, a continuación, se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, se concentró la mezcla a vacío para obtener el producto bruto (2S)-2-formilpiperacina-1,4-dicarboxilato de O1-bencilo y O4-*terc*-butilo (compuesto **2B-2**, 7,0 g). EM: calc. 349 (M+H)⁺, medido 349 (M+H)⁺.

Preparación de (2R)-2-[[[3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxo-propil)amino]metil]piperacina-1,4-dicarboxilato de O1-bencilo y O4-*terc*-butilo (compuesto 2B-3):

A una solución agitada de sal de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetil-propanoato de etilo (3,4 g, 18,6 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se le añadió DIPEA (2,6 g, 27,3 mmol) a temperatura ambiente. A continuación se añadió (2S)-2-formilpiperacina-1,4-dicarboxilato de O1-bencilo y O4-*terc*-butilo (compuesto **2B-2**, bruto, 7,0 g, 20 mmol), seguido de NaBH(OAc)₃ (6,3 g, 29,8 mmol) y AcOH (1,5 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) y se extrajo la mezcla con DCM (100 ml). Se secó y concentró a vacío la capa orgánica para dar el producto bruto de (2R)-2-[[[3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxo-propil)amino]metil]piperacina-1,4-dicarboxilato de O1-bencilo y O4-*terc*-butilo (compuesto **2B-3**, 7,3 g). EM: calc. 478 (M+H)⁺, medido 478 (M+H)⁺.

Preparación de (3R)-3-[[[3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxo-propil)amino]metil]piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto 2B-4):

A una solución de (2R)-2-[[[3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxo-propil)amino]metil]piperacina-1,4-dicarboxilato de O1-bencilo y O4-*terc*-butilo (compuesto **2B-3**, bruto, 3,3 g, 6,9 mmol) en EtOH (100 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (1 g). A continuación, se agitó la mezcla a 50 °C durante 3 horas en atmósfera de hidrógeno (50 psi). Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a vacío para obtener el (3R)-3-[[[3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxo-propil)amino]metil]piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto **2B-4**, 1,8 g). EM: calc. 344 (M+H)⁺, medido 344 (M+H)⁺.

Preparación de (8aR)-2-(3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxo-propil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracina-7-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto 2B-5):

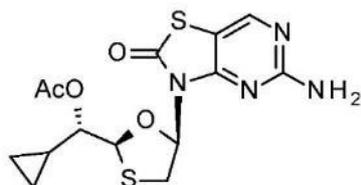
A una solución de (3R)-3-[[[3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxo-propil)amino]metil]piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto **2B-4**, 1,8 g, 5,2 mmol) en diclorometano anhidro (60 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (3,4 g, 26,2 mmol) a 0 °C. A continuación se añadió trifosgeno (783 mg, 2,6 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a 10-15 °C durante 16 horas. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo la mezcla con diclorometano (60 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se retiró el disolvente a vacío para dar el producto bruto. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = de 5:1 a 1:1) para dar (8aR)-2-(3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxo-propil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracina-7-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto **2B-5**, 1,3 g). EM: calc. 370 (M+H)⁺, medido 370 (M+H)⁺.

Preparación de ácido 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (compuesto 2B):

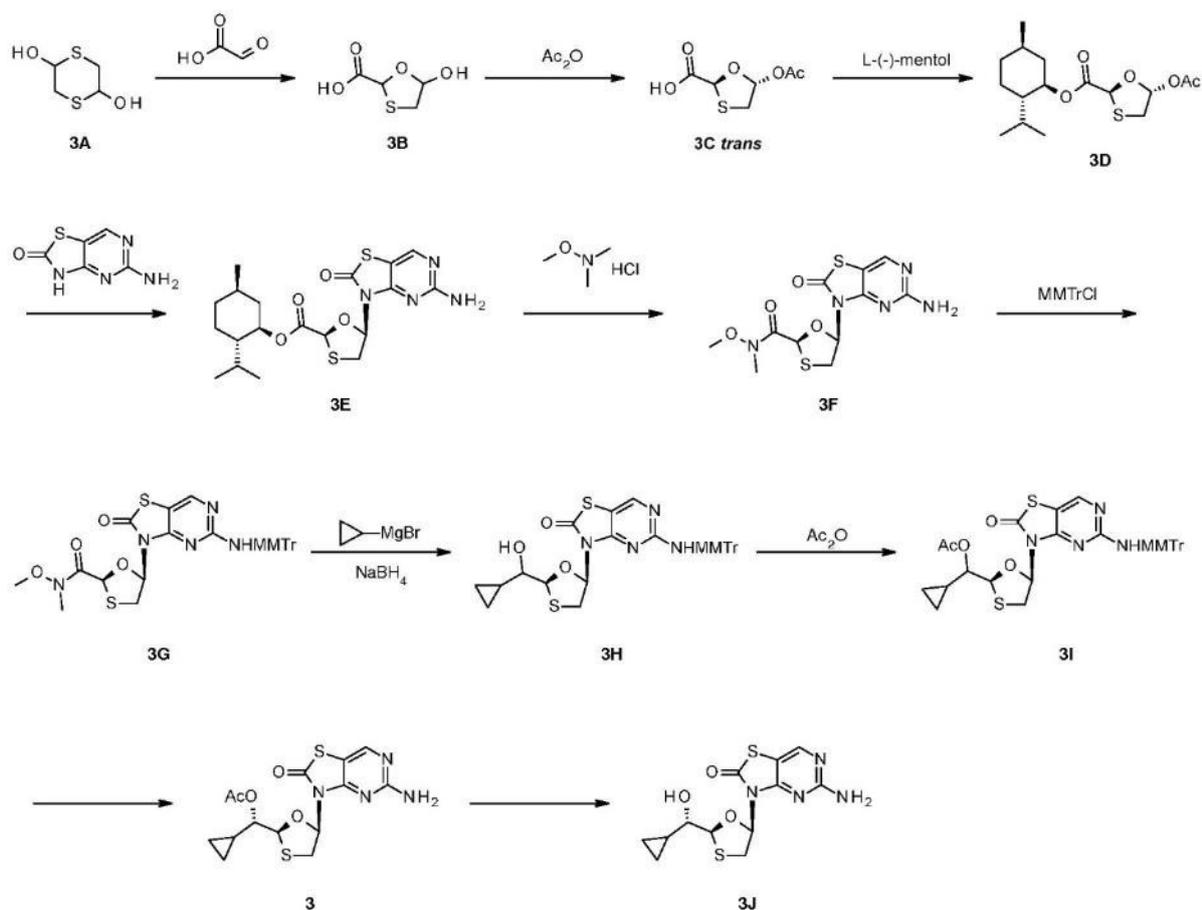
A una solución agitada de (8aR)-2-(3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxo-propil)-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracina-7-carboxilato de *terc*-butilo (compuesto **2B-5**, 94 mg, 0,25 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución de LiOH·H₂O (84 mg, 2,0 mmol) en H₂O (1 ml) a temperatura ambiente. Después de que se agitara la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se acidificó a pH 3-4 con HCl 1 N a 0 °C. A continuación, se concentró la mezcla a vacío y se secó de manera azeotrópica con tolueno para dar el ácido bruto que se disolvió en diclorometano (2 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente. Después de que se agitara la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se retiró el disolvente a vacío para dar ácido 3-[(8aS)-3-oxo-1,5,6,7,8,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (compuesto **2B**) que se usó directamente. EM: calc. 242 (M+H)⁺, medido 242 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

Acetato de [(S)-[(2S,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-1,3-oxatiolan-2-il]-ciclopropil-metilo] (compuesto 3)

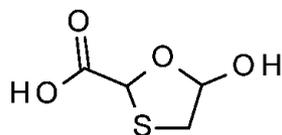
**3**

Se preparó el compuesto **3** a través del siguiente esquema:



5

Preparación de ácido 5-hidroxi-1,3-oxatolano-2-carboxílico

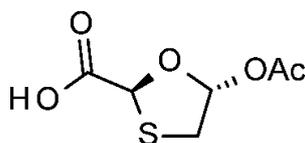
**3B**

10

A una solución agitada de 1,4-ditiano-2,5-diol (compuesto **3A**, 150 g, 0,98 mol) en éter metil-*terc*-butílico (500 ml) y ciclohexano (150 ml) se le añadió ácido glioxílico (180 g, 1,96 mol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 80 °C en condiciones de Dean-Stark durante 16 horas.

15

Se concentró la solución resultante a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo 1:7 en éter de petróleo hasta acetato de etilo al 100 %) para dar 220 g del ácido 5-hidroxi-1,3-oxatolano-2-carboxílico bruto (compuesto **3B**), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación de ácido *trans*-5-acetoxi-1,3-oxatolano-2-carboxílico**3C *trans***

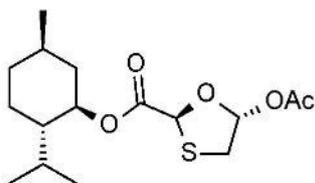
5

A una solución de ácido 5-hidroxi-1,3-oxatolano-2-carboxílico (compuesto **3B**, 220 g, 1,5 mol) en HOAc (1,5 l) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (1 ml) y anhídrido acético (50 g, 0,5 mol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó la mezcla de reacción resultante con agua y se extrajo con EtOAc. Se combinó y concentró la fase orgánica a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo de 1:10 a 1:7 en éter de petróleo) para dar el producto bruto, que se recristalizó en tolueno para dar 10 g de ácido *trans*-5-acetoxi-1,3-oxatolano-2-carboxílico (compuesto **3C *trans***). (Para la síntesis, consúltese también: *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2621-2623.)

10

Compuesto 3C *trans*: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13,26 (a., 1 H), 6,66 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 5,66 (s, 1 H), 3,30 - 3,37 (m, 1 H), 3,19 - 3,25 (m, 1 H), 2,04 (s, 3 H).

15

Preparación de (2*S*,5*S*)-5-acetoxi-1,3-oxatolano-2-carboxilato de [(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo]**3D**

20

Se añadió una solución de dicitclohexilcarbodiimida (12 g, 57 mmol) en DCM (50 ml) a un matraz de fondo redondo que contenía una solución de ácido *trans*-5-acetoxi-1,3-oxatolano-2-carboxílico (compuesto **3C *trans***, 10 g, 52 mmol), L-(-)-mentol (8,9 g, 57 mmol) y DMAP (0,6 g, 5,2 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C. Después de que se agitara la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, se añadieron metanol (2 ml) y ácido acético glacial (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante otros 10 minutos y a continuación se diluyó con hexano (250 ml), se filtró a través de Celite y se concentró el filtrado para proporcionar el producto bruto. (*J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2621-2623). Se volvió a disolver el producto bruto en hexano (250 ml), se filtró y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) para dar 3,2 g de (2*S*,5*S*)-5-acetoxi-1,3-oxatolano-2-carboxilato de [(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo] (compuesto **3D**) con un exceso diastereoisomérico de un 85 % como un aceite incoloro. El valor de exceso diastereoisomérico del compuesto **3D** se obtuvo por análisis por HPLC (HPLC Agilent 1260) usando una columna quiral (CHIRALPAK IA-3 ODH (4,6 mm \times 250 mm, 5 μm)). La fase móvil del análisis quiral fue acetonitrilo 20:80 en MeOH.

25

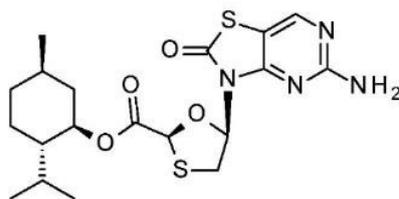
30

Compuesto 3D: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6,81 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 5,63 (s, 1 H), 4,76 (dt, $J = 10,9$, 4,5 Hz, 1 H), 3,44 (dd, $J = 11,7$, 4,1 Hz, 1 H), 3,17 (d, $J = 11,8$ Hz, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 2,00 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 1,85 (dt, $J = 6,9$, 2,5 Hz, 1 H), 1,69 (d, $J = 11,0$ Hz, 2 H), 1,55 - 1,26 (m, 3 H), 1,11 - 1,00 (m, 2 H), 0,91 (dd, $J = 6,8$, 9,8 Hz, 6 H), 0,76 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H).

35

Preparación de (2*S*,5*R*)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-1,3-oxatolano-2-carboxilato de [(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo]

40

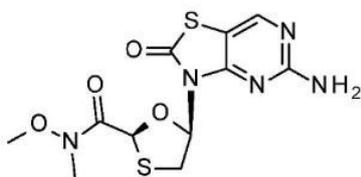


3E

Se calentó una suspensión de 5-amino-3*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (6,0 g, 36 mmol) y BSA (24,0 g, 118 mmol) en DCE (250 ml) a 85 °C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, a la mezcla anterior se le añadió gota a gota una solución de (2*S*,5*S*)-5-acetoxi-1,3-oxatolano-2-carboxilato de [(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo] (compuesto **3D**, 9,0 g, 27 mmol) en DCE (10 ml), seguido de TMSI (14 g, 70 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 5 horas, se desactivó por solución de NaHCO₃ acuosa, y a continuación se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto bruto como un aceite, que se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con metanol de 1:100 a 1:50 en diclorometano) para dar 7,7 g de una mezcla de dos isómeros, que se purificó y separó adicionalmente por HPLC preparativa para dar los 2,8 g deseados de isómero *beta* (2*S*,5*R*)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-1,3-oxatolano-2-carboxilato de [(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo] (compuesto **3E**) como un sólido blanco. Se determinó la configuración del **compuesto 3E** por NOESY.

Compuesto 3E: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,17 (s, 1 H), 6,44 (m, 1 H), 5,51 (s, 1 H), 5,12 (s. a., 2 H), 4,78 (m, 1 H), 4,47 (m, 1 H), 3,16 (m, 1 H), 2,00 (m, 1 H), 1,79 (m, 1 H), 1,62 (m, 2 H), 1,38 (m, 2 H), 0,98 (m, 2 H), 0,9 - 0,72 (m, 10 H). EM obs. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 439.

Preparación de (2*S*,5*R*)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-metoxi-*N*-metil-1,3-oxatolano-2-carboxamida



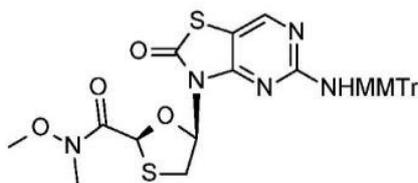
3F

Se agitó una solución de (2*S*,5*R*)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-1,3-oxatolano-2-carboxilato de [(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo] (compuesto **3E**, 3,0 g, 7,5 mmol) en TFA acuoso al 80 % (20 ml) a 50 °C durante 16 horas, y a continuación se concentró para dar el ácido bruto como un sólido blanco, que se volvió a disolver en THF (40 ml). A la mezcla anterior se le añadió clorhidrato de *N*-metoximetilamina (2,1 g, 22 mmol), DIPEA (14,5 g, 112 mmol) y HATU (8,36 g, 22 mol) a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con metanol de 1:100 a 1:50 en diclorometano) para dar 2,1 g de (2*S*,5*R*)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-metoxi-*N*-metil-1,3-oxatolano-2-carboxamida (compuesto **3F**) como un sólido blanco.

Compuesto 3F: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,16 (s, 1 H), 6,42 (m, 1 H), 5,83 (s, 1 H), 5,14 (s. a., 2 H), 4,46 (t, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 3,15 (m, 1 H). EM obs. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 344.

Preparación de (2*S*,5*R*)-*N*-metoxi-5-[5-[(4-metoxifenil)-difenil-metil]amino]-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il]-*N*-metil-1,3-oxatolano-2-carboxamida

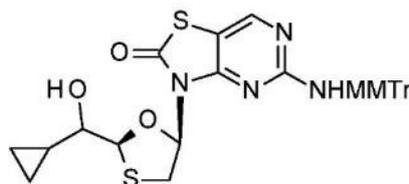
40



3G

5 A una solución de (2*S*,5*R*)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-metoxi-*N*-metil-1,3-oxatiolano-2-carboxamida (compuesto **3F**, 2,1 g, 6,1 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió colidina (1,45 g, 12 mmol), AgNO₃ (2,04 g, 12 mmol) y MMTrCl (3,8 g, 12 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se filtró para retirar el sólido. Se lavó el filtrado con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo de 1:100 a 2:1 en éter de petróleo) para dar 3,6 g de (2*S*,5*R*)-*N*-metoxi-5-[5-[[4-metoxifenil]-difenil-metil]amino]-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-metil-1,3-oxatiolano-2-carboxamida (compuesto **3G**) como un sólido amarillo. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 616.

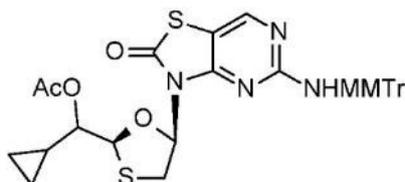
15 **Preparación de 3-[(2*S*,5*R*)-2-[ciclopropil(hidroxi)metil]-1,3-oxatiolan-5-il]-5-[[4-metoxifenil]-difenil-metil]amino]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona**



3H

20 A una solución de (2*S*,5*R*)-*N*-metoxi-5-[5-[[4-metoxifenil]-difenil-metil]amino]-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-metil-1,3-oxatiolano-2-carboxamida (compuesto **3G**, 3 g, 5 mmol) en THF (40 ml) se le añadió reactivo de Grignard, bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M, 25 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min. Se desactivó la reacción con solución de NH₄Cl saturada y se extrajo con EtOAc. Se secó y concentró la capa orgánica para dar el producto bruto, que se volvió a disolver en MeOH (50 ml). A la mezcla anterior se le añadió NaBH₄ (2,0 g, 540 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se desactivó la reacción con solución de NH₄Cl saturada y se extrajo con DCM. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo de 1:100 a 1:1 en éter de petróleo) para dar 1,8 g de 3-[(2*S*,5*R*)-2-[ciclopropil(hidroxi)metil]-1,3-oxatiolan-5-il]-5-[[4-metoxifenil]-difenil-metil]amino]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (compuesto **3H**) como un sólido amarillo. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 599.

30 **Preparación de acetato de [ciclopropil-[(2*S*,5*R*)-5-[5-[[4-metoxifenil]-difenil-metil]amino]-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il]-1,3-oxatiolan-2-il]metilo]**

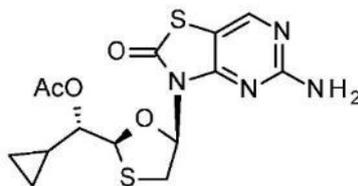


3I

35 A una solución de 3-[(2*S*,5*R*)-2-[ciclopropil(hidroxi)metil]-1,3-oxatiolan-5-il]-5-[[4-metoxifenil]-difenil-metil]amino]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (compuesto **3H**, 1,2 g, 2 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TEA (800 mg, 8 mmol), DMAP (30 mg, 0,2 mmol) y Ac₂O (400 mg, 4 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 horas. Después de que se completó la reacción, se desactivó la reacción con

agua, se extrajo con DCM. Se secó y concentró la capa orgánica para dar 1,3 g del producto bruto acetato de [ciclopropil-[(2*S*,5*R*)-5-[5-[(4-metoxifenil)-difeníl-metil]amino]-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-1,3-oxatiolan-2-il]metilo] (compuesto **3I**) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 641.

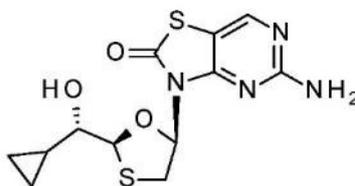
5 **Preparación de acetato de [(*S*)-[(2*S*,5*R*)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-1,3-oxatiolan-2-il]-ciclopropil-metilo]**

**3**

10 Se agitó una solución de acetato de [ciclopropil-[(2*S*,5*R*)-5-[5-[(4-metoxifenil)-difeníl-metil]amino]-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-1,3-oxatiolan-2-il]metilo] (compuesto **3I**, 1,3 g, 2 mmol) en solución acuosa de HCOOH al 90 % (25 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó y separó adicionalmente el residuo por HPLC preparativa para dar 114 mg de acetato de [(*S*)-[(2*S*,5*R*)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-1,3-oxatiolan-2-il]-ciclopropil-metilo] (compuesto **3**) como un sólido blanco.

15 **Compuesto 3:** RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm: 8,20 (s, 1 H), 6,34 (m, 1 H), 5,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 4,18 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 3,31 (t, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 2,02 (s, 3 H), 1,13 (m, 1 H), 0,65 - 0,42 (m, 4 H). EM obs. (ESI⁺) [(M+Na)⁺]: 391.

20 **Preparación de 5-amino-3-[(2*S*,5*R*)-2-[(*S*)-ciclopropil(hidroxi)metil]-1,3-oxatiolan-5-il]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona**

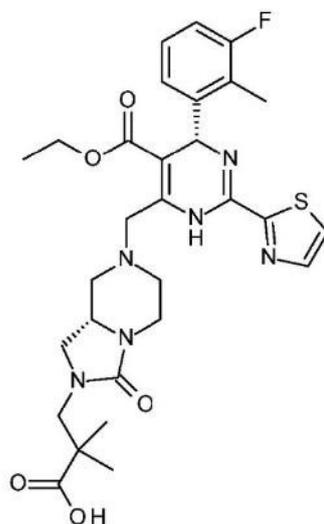
**3J**

25 A una solución de acetato de [(*S*)-[(2*S*,5*R*)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-1,3-oxatiolan-2-il]-ciclopropil-metilo] (compuesto **3**, 500 mg, 1,36 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió K₂CO₃ (94 mg, 0,68 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 4 horas, se desactivó la reacción con HOAc a pH 7 y a continuación se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con EtOAc y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó y separó el residuo por HPLC preparativa para dar 45 mg de 5-amino-3-[(2*S*,5*R*)-2-[(*S*)-ciclopropil(hidroxi)metil]-1,3-oxatiolan-5-il]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ona (compuesto **3J**) como un polvo blanco.

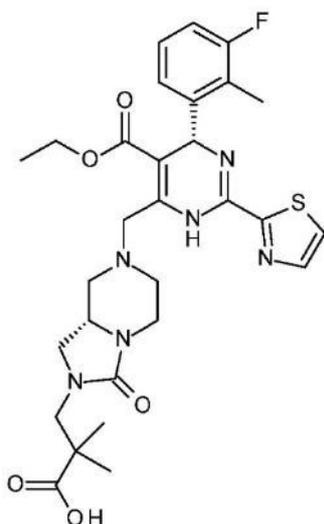
30 **Compuesto 3J:** Se determinó la estructura absoluta por RMN de ¹H y análisis estructural por rayos X de cristal único como se muestra en la figura 3. RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm: 8,25 (s, 1 H), 6,39 (dd, *J* = 9,16, 5,65 Hz, 1 H), 5,24 (d, *J* = 5,27 Hz, 1 H), 4,06 (dd, *J* = 10,29, 9,29 Hz, 1 H), 3,13 - 3,30 (m, 2 H), 0,37 - 1,04 (m, 5 H). EM obs. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 327,0.

Ejemplo 4

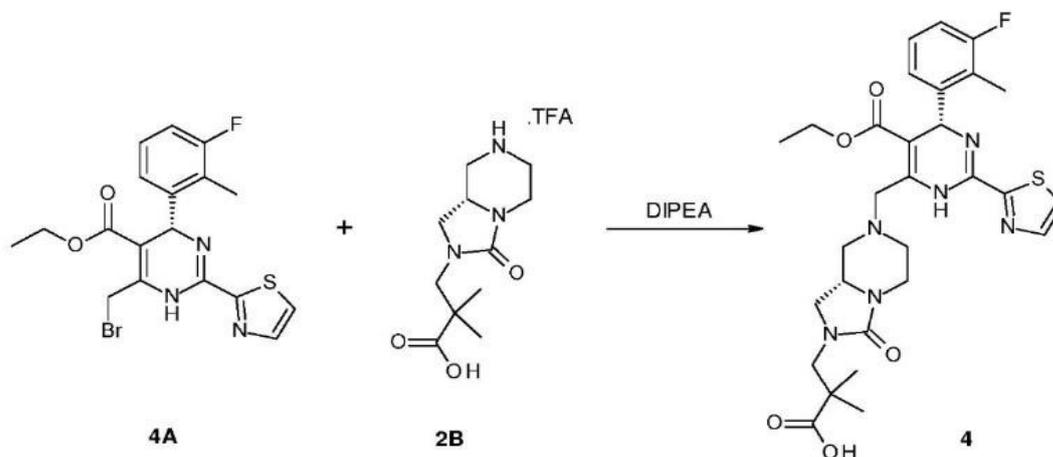
40 **Ácido 3-[(8*aS*)-7-[(4*S*)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (compuesto 4)**



5 **Ácido 3-[[8aS)-7-[[4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico (compuesto 4)**



Se preparó el compuesto **4** a través del siguiente esquema:



10

Se preparó el compuesto del título de forma análoga al compuesto **2** usando (4S)-6-(bromometil)-4-(3-fluoro-2-

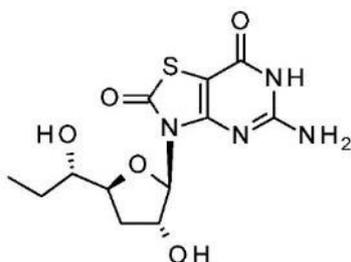
metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **4A**) en lugar de (4*R*)-6-(bromometil)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **2A**). Se obtuvo el compuesto **4** como un sólido amarillo claro (132 mg). RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,95 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,08-7,23 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,02-4,17 (m, 3H), 3,79-4,00 (m, 3H), 3,36-3,57 (m, 2H), 3,26-3,33 (m, 1H), 3,17-3,25 (m, 1H), 3,11 (dd, *J* = 9,3, 4,0 Hz, 1H), 2,78-2,99 (m, 2H), 2,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 2,39 (dd, *J* = 11,2, 8,2 Hz, 1H), 2,14-2,26 (m, 1H), 1,21 (d, *J* = 2,8 Hz, 6H), 1,15 ppm (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM: calc. 599 (M+H)⁺, medido 599 (M+H)⁺.

Preparación de (4*S*)-6-(bromometil)-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato de etilo (compuesto **4A):**

Se preparó el compuesto **4A** de forma análoga al compuesto **2A** usando 2-metil-3-fluorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-3-fluorobenzaldehído. La rotación óptica del compuesto **4A**: [α]_D²⁰ -21,0 (c 0,10, MeOH).

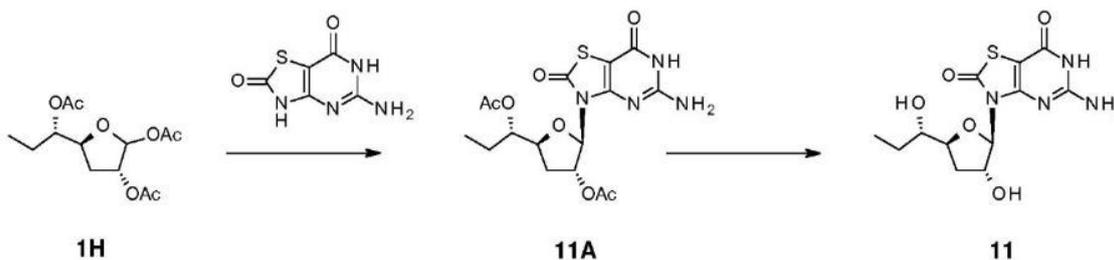
Ejemplo 5

5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-[(1*S*)-1-hidroxiopropil]tetrahidrofuran-2-il]-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidina-2,7-diona (compuesto **11)**

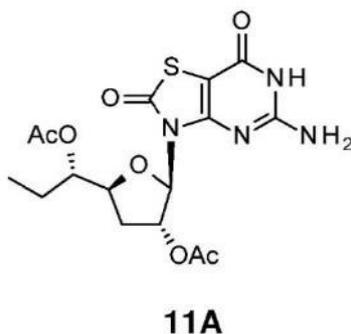


Compuesto 11

Se preparó el compuesto **11** de acuerdo con el siguiente esquema.



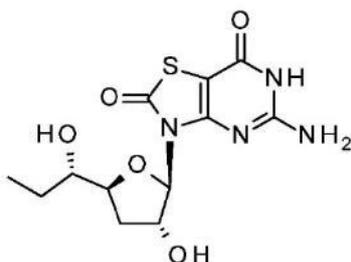
Preparación de acetato de [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-acetoxipropil]-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo]



A una suspensión de 5-amino-3,6-dihidrotiazolo[4,5-*d*]pirimidina-2,7-diona (5,37 g, 29,1 mmol) y acetato de

[(3R,5S)-2-acetoxi-5-[(1S)-1-acetoxipropil]tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **1H**, 2,8 g, 9,7 mmol) en acetonitrilo (140 ml) se le añadió BSA (21,4 ml, 87,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 65 °C durante 1,5 hora en argón para formar una solución transparente. A continuación, a la solución se le añadió TMSOTf (9,8 g, 43,7 mmol) y se agitó la mezcla a 65 °C durante otras 3 horas. Se concentró la reacción a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (200 ml) y se extrajo con solución de NaHCO₃ saturada (50 ml). Un precipitado estaba fuera de la capa orgánica. Se filtró la mezcla resultante y se lavó el filtrado con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar 2,3 g del producto bruto acetato de [(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-acetoxipropil]-2-(5-amino-2,7-dioxo-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **11A**) como un sólido amarillo. EM obs. (ESI⁻) [(M+H)⁺]: 413,1.

Preparación de 5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxiopropil]tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona



A una solución de acetato de [(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-acetoxipropil]-2-(5-amino-2,7-dioxo-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo] (compuesto **11A**, 2,3 g, 5,58 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió metóxido de sodio (1,5 g, 27,9 mmol). Después de la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas (controlada por TLC). Después de que se completó la reacción, se desactivó la reacción con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml). Se concentró la mezcla resultante a vacío para retirar la mayor parte de MeOH. Se extrajo el residuo con EtOAc (100 ml) diez veces. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por columna con gel de sílice eluida con DCM/MeOH=de 20/1 a 10/1 para dar 360 mg de 5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxiopropil]tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona (compuesto **11**) como un sólido blanco y 550 mg de producto bruto.

Compuesto 11: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,22 (s. a., 1H), 6,95 (s. a., 2H), 5,72 (d, 7 = 2,26 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,53 (d, J = 6,02 Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,25-3,32 (m, 1H), 2,25-2,48 (m, 1H), 1,66-1,74 (m, 1H), 1,35-1,46 (m, 1H), 1,19-1,31 (m, 1H), 0,88 (t, J = 7,28 Hz, 3H)

Ejemplo 6

Ensayo de células HEK293-Blue-hTLR-7:

Se adquirió una línea celular estable HEK293-Blue-hTLR-7 de InvivoGen (n.º de cat.: hkb-htlr7, San Diego, California, EE. UU.). Estas células se diseñaron para estudiar la estimulación de TLR7 humano realizando un seguimiento de la activación de NF-κB. Se dispuso un gen indicador de SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) bajo el control del promotor mínimo de IFN-β fusionado a cinco sitios de unión a AP-1 y NF-κB. La SEAP se indujo activando NF-κB y AP-1 por medio de la estimulación de células HEK-Blue-hTLR7 con ligandos de TLR7. Por lo tanto, se reguló la expresión indicadora por el promotor de NF-κB tras la estimulación de TLR7 humano durante 20 horas. Se determinó la actividad del indicador de SEAP sobrenadante del cultivo celular usando el kit QUANTI-Blue™ (n.º de cat.: rep-qb1, Invivogen, San Diego, Ca, EE. UU.) a una longitud de onda de 640 nm, un medio de detección que se vuelve púrpura o azul en presencia de fosfatasa alcalina.

Se incubaron las células HEK293-Blue-hTLR7 a una densidad de 250.000~450.000 células/ml en un volumen de 180 µl en una placa de 96 pocillos en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía 4,5 g/l de glucosa, 50 U/ml de penicilina, 50 mg/ml de estreptomina, 100 mg/ml de normocina, L-glutamina 2 mM, suero fetal bovino termoinactivado al 10 % (v/v) durante 24 h. A continuación se incubaron las células HEK293-Blue-hTLR-7 con adición de 20 µl de compuesto de prueba en una dilución en serie en presencia de DMSO final al 1 % y se realiza la incubación a 37 °C en una incubadora de CO₂ durante 20 horas. A continuación se incubaron 20 µl del sobrenadante de cada pocillo con 180 µl de solución de sustrato Quanti-blue a 37 °C durante 2 horas y se leyó la absorbancia a 620~655 nm usando un espectrofotómetro. La vía de señalización por la que la activación de TLR7 da lugar a la activación de NF-κB posterior se ha aceptado ampliamente y, por lo tanto, también se usó un ensayo de indicador similar para evaluar el agonista de TLR7 (Tsuneyasu Kaisho y Takashi Tanaka, Trends in Immunology, volumen 29, número 7, julio de 2008, páginas 329,sci; Hiroaki Hemmi *et al*, Nature Immunology 3, 196-200 (2002)).

La actividad de agonismo de TLR7 en el ensayo HEK293-hTLR-7 del **compuesto 11** fue de 72 μ M.

Ejemplo 6

- 5 **Una combinación de agonista de TLR7 (compuesto 1) e inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB (compuesto 2) redujo de manera potente el ADN del VHB y el HBsAg en el modelo de ratón con VAA-VHB**

Modelo animal

- 10 Se adquirieron ratones C57BL/6 machos de 4 semanas de edad, libres de patógenos específicos, del Centro de animales de laboratorio de Shanghai de la Academia de Ciencias de China (SLAC) y se alojaron en una instalación de cuidado de animales en jaulas ventiladas individualmente en condiciones de temperatura y luz controladas siguiendo las pautas de cuidado institucional de animales. Se adquirió el virus VAA/VHB del Instituto de Medicina Molecular FivePlus de Pekín (Pekín, China). Este virus recombinante transporta 1,3 copias del genoma del VHB, que se empaquetó en las cápsides de serotipo 8 del VAA (AAV8). A los ratones C57BL/6 se les inyectaron 200 μ l de virus recombinante, diluido en solución tampón salina, a través de inyección en la vena de la cola. A los ratones se les extrajo una muestra de sangre los días 7 y 14 posteriores a la inyección para realizar un seguimiento al antígeno de superficie del VHB (HBsAg), el antígeno e del VHB (HBeAg), el anticuerpo de HBs (HBsAb) y el ADN genómico del VHB en suero, y a continuación se agruparon aleatoriamente de acuerdo con estos biomarcadores del VHB.

Medición de biomarcadores del VHB

- 25 Se midió HBsAg y HBeAg en suero usando kits CLIA (Autobio Diagnostics Co., Ltd, Zhengzhou, China) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El límite inferior de detección de HBsAg y HBeAg fue de 0,1 ng/ml y 0,25 NCU/ml (unidad clínica nacional/ml) respectivamente. Se usó una dilución de suero de 100 veces (para HBsAg) o 500 veces (para HBeAg) para obtener valores dentro del intervalo lineal de la curva estándar. Se extrajo el ADN del VHB en suero usando un kit MagNA Pure 96 DNA and Viral NA Small Volume Kit (Roche) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se analizaron las muestras de ADN por PCR cuantitativa ultrarrápida (qPCR) usando un conjunto de cebador y sonda específicos para VHB para la amplificación y detección específicas de una región del genoma del VHB de 128 pb del nucleótido 2969 a 3096. Las secuencias de los cebadores y la sonda se muestran como sigue:

35 Cebador directo (SEQ ID NO:1): AAGAAAAACCCCGCCTGTAA;

Cebador inverso (SEQ ID NO:2): CCTGTTCTGACTACTGCCTCTCC;

Sonda de VHB (SEQ ID NO:3): 5'TARMA-CCTGATGTGATGTTCTCCATGTTTCAGC-BHQ2-3'.

- 40 Se midió anti-HBs en el suero el día 24 después de que finalizó el tratamiento usando kits CLIA para anti-HBs (Autobio Diagnostics Co., Ltd, Zhengzhou, China) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se diluyeron las muestras de suero 3 veces y se usaron 50 μ l de las muestras diluidas para el ensayo.

Diseño del experimento y resultados

- 45 Se formuló 10 mg/ml de **compuesto 1** y 1,2 mg/ml de **compuesto 2** como un complejo de inclusión con Klucel LF al 2 %, polisorbato 80 al 0,1 % y parabenos al 0,1 % en agua. A todos los ratones se les administró la dosis por vía oral durante un total de 6 semanas seguido de un período de 2 semanas sin tratamiento. En un estudio de control de tratamiento individual, los cinco ratones del grupo de **compuesto 1** se trataron con el **compuesto 1** a 100 mg/kg en días alternos (*q.o.d.*). El grupo de **vehículo** se trató con un volumen equivalente de placebo en vehículo oral *q.d.* (Klucel LF al 2 %, polisorbato 80 al 0,1 % y parabenos al 0,1 % en agua). En el estudio de politerapia, a los cinco ratones del grupo de **compuesto 2** se les administró 12 mg/kg por vía oral una vez al día (*q.d.*). El grupo de **combinado** recibió 100 mg/kg de **compuesto 1** *q.o.d.* más 12 mg/kg de **compuesto 2** *q.d.* El grupo de **vehículo** se trató con un volumen equivalente de placebo en vehículo oral *q.d.* (Klucel LF al 2 %, polisorbato 80 al 0,1 % y parabenos al 0,1 % en agua).

- 60 Se generó un modelo de ratón con expresión de alto nivel tanto de ADN del VHB como de HBsAg inyectando a ratones C57BL/6 un virus adenoasociado (VAA) recombinante que transportaba un genoma del VHB replicable (VAA-VHB). A las 3 semanas posteriores a la infección, se detectaron marcadores víricos del VHB latentes tales como ADN genómico del VHB, HBsAg y HBeAg en los sueros de los ratones infectados. Con la viremia del VHB crónica y un sistema inmunitario completamente competente, se usó el modelo VAA-VHB para investigar el efecto individual y combinado del **compuesto 1**, un profármaco de un agonista de TLR7, del que su forma activa, después de la conversión, induce respuestas inmunitarias innatas potentes, y el **compuesto 2**, una molécula pequeña que inhibe el ensamblaje de la cápside del VHB. Como se muestra en la figura 1, después de un tratamiento de 6 semanas, el **compuesto 1** indujo una reducción de más de 2 log en el ADN del VHB y una reducción de más de

1 log en HBsAg. El **compuesto 2** solo redujo el ADN del VHB en más de 3 log y hasta el nivel por debajo del LLQ (límite inferior de cuantificación), y redujo moderadamente el nivel de HBsAg. La combinación del **compuesto 1** y el **compuesto 2** dio como resultado una reducción perdurable tanto del ADN del VHB como de HBsAg al nivel por debajo del LLQ incluso al final de un período de 2 semanas sin tratamiento. Los resultados proporcionan pruebas del efecto antivírico sinérgico del novedoso tratamiento con el tratamiento de combinación de un agonista de TLR7 y un inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB.

Ejemplo 7

Una combinación de agonista de TLR7 (compuesto 1 y 3) e inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB (compuesto 4 y 5) redujo de manera potente el ADN del VHB y el HBsAg en el modelo de ratón con VAA-VHB

En otro estudio independiente, se sometieron a prueba más combinaciones de un agonista de TLR7 más un inhibidor de la cápside y los correspondientes tratamientos con un compuesto individual (resumidos en la tabla 2) usando el mismo modelo de ratón con VAA-VHB y el procedimiento de medición de biomarcadores del VHB descritos en el ejemplo 5.

Tabla 2. Diseño de estudio de combinación en el modelo de ratón con VAA-VHB para el compuesto 1, 3, 4 y 5

N.º de grupo	N.º de ratones	Tratamiento		
		Compuesto	Dosis (mg/kg)	Administración de fármaco
1	8	vehículo	0	v.o., q.o.d., 42D
2	8	Compuesto 1	100	
3	8	Compuesto 4	20	v.o., q.o.d., 42D
4	8	Compuesto 3 (referencia)	30	v.o., q.o.d., 42D
5	8	Compuesto 5 (referencia)	12	v.o., q.o.d., 42D
6	8	Compuesto 1	100	v.o., q.o.d., 42D
		Compuesto 4	20	v.o., q.o.d., 42D
7	8	Compuesto 3 (referencia)	30	v.o., q.o.d., 42D
		Compuesto 4	20	v.o., q.o.d., 42D
8	8	Compuesto 1	100	v.o., q.o.d., 42D
		Compuesto 5 (referencia)	12	v.o., q.o.d., 42D

En este estudio, se incorporaron ocho ratones en cada grupo, y los animales recibieron la primera dosis el día 28 posterior a la infección por VAA-VHB. Las combinaciones sometidas a prueba incluyeron el **compuesto 1** más el **compuesto 4**, el **compuesto 3** (compuesto de referencia) más el **compuesto 4** y el **compuesto 1** más el **compuesto 5** (compuesto de referencia). Todos los compuestos se formularon como un complejo de inclusión con Klucel LF al 2 %, polisorbato 80 al 0,1 % y parabenos al 0,1 % en agua, y se usó un volumen equivalente de placebo que contenía Klucel LF al 2 %, polisorbato 80 al 0,1 % y parabenos al 0,1 % en el grupo de **vehículo**. Específicamente, para la combinación del **compuesto 1** más el **compuesto 4** se formuló 10 mg/ml del **compuesto 1** y 2 mg/ml del **compuesto 4**. Al grupo de **compuesto 1** se le administró la dosis por vía oral a 100 mg/kg q.o.d., mientras que al grupo de **compuesto 4** se le administró la dosis por vía oral a 20 mg/kg q.d. El grupo de **combinado** correspondiente recibió 100 mg/kg de **compuesto 1** q.o.d. más 20 mg/kg de **compuesto 4** q.d. Para la combinación del **compuesto 3** (compuesto de referencia) más el **compuesto 4**, se formuló 3 mg/ml del **compuesto 3** (compuesto de referencia) y 2 mg/ml del **compuesto 4**. Al grupo de **compuesto 3** (compuesto de referencia) se le administró la dosis por vía oral a 30 mg/kg q.o.d., mientras que al grupo de **compuesto 4** se le administró la dosis por vía oral a 20 mg/kg q.d. El grupo de **combinado** correspondiente recibió 30 mg/kg de **compuesto 3** (compuesto de referencia) q.o.d. más 20 mg/kg de **compuesto 4** q.d. Para la combinación del **compuesto 1** más el **compuesto 5** (compuesto de referencia), se formuló 10 mg/ml del **compuesto 1** y 1,2 mg/ml del **compuesto 5** (compuesto de referencia). Al grupo de **compuesto 1** se le administró la dosis por vía oral a 100 mg/kg q.o.d., mientras que al grupo de **compuesto 5** (compuesto de referencia) se le administró la dosis por vía oral a 12 mg/kg q.d. El grupo de **combinado** correspondiente recibió 100 mg/kg de **compuesto 1** q.o.d. más 12 mg/kg de **compuesto 5** (compuesto de referencia) q.d. Después de la primera dosis, se les extrajo una muestra de sangre a los ratones de forma submandibular (75 µl de sangre/ratón) dos veces por semana para la recogida de suero hasta el final de los estudios. La sangre recogida se dejó a 37 °C durante al menos 30 minutos para que coagulara y a continuación se centrifugó a 13.200 × g, 4 °C durante 3 minutos para obtener suero de ratón. Estas

muestras de suero se sometieron a análisis de biomarcadores del VHB.

Como se muestra en la figura 4, el tratamiento individual del **compuesto 4** a 20 mg/kg inhibió el ADN del VHB y redujo el HBsAg en 2 log al final del tratamiento de 6 semanas. La combinación del **compuesto 1** (agonista de TLR7) más el **compuesto 4** (inhibidor de la cápside del VHB) demostró claramente un efecto antivírico superior, especialmente en el control de HBsAg. En todos los animales que recibieron la politerapia, su HBsAg descendió al nivel cercano a o por debajo del LLQ dentro de las 4 semanas del tratamiento, y una reducción de HBsAg de más de 3,5 log al final del tratamiento podría durar durante al menos 6 semanas durante el período sin tratamiento. Durante el período sin tratamiento, se descubrió que 6 de 8 ratones desarrollaron niveles detectables de anti-HBs, como se muestra en la figura 7.

Como se muestra en la figura 5, otro agonista de TLR7, el **compuesto 3** (compuesto de referencia) también redujo tanto el ADN del VHB como el HBsAg. La combinación del **compuesto 3** (compuesto de referencia) más el **compuesto 4** inhibidor de la cápside reveló una reducción adicional en el ADN del VHB (>4 log) y en el HBsAg (2,7-log). Como se muestra en la figura 7, 3 de 8 ratones que recibieron el **compuesto 3** (compuesto de referencia) más el **compuesto 4** desarrollaron niveles detectables de anti-HBs durante el período de 6 semanas sin tratamiento.

Como se muestra en la figura 6, el **compuesto 5** (compuesto de referencia) es otro inhibidor de la cápside que redujo tanto el ADN del VHB como el HBsAg. La combinación del **compuesto 5** (compuesto de referencia) más el **compuesto 1** agonista de TLR7 suprimió adicionalmente el HBsAg por debajo del LLQ dentro de las 4 semanas posteriores al tratamiento, y la reducción vírica se mantuvo durante todo el estudio incluso después de que se retirara el tratamiento durante 6 semanas. Como se muestra en la figura 7, 4 de 8 ratones que recibieron el **compuesto 1** más el **compuesto 5** (compuesto de referencia) desarrollaron niveles detectables de anti-HBs durante el período de 6 semanas sin tratamiento.

Ejemplo 8

Una combinación de agonista de TLR7 (compuesto 1 y 8) e inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB (compuesto 4 y 10) redujo de manera potente el ADN del VHB y el HBsAg en el modelo de ratón con VAA-VHB

En otro estudio independiente, se sometieron a prueba más combinaciones de un agonista de TLR7 más un inhibidor de la cápside y los correspondientes tratamientos con un compuesto individual (como se resume en la tabla 3) usando el mismo modelo de ratón con VAA-VHB y los procedimientos de medición de biomarcadores del VHB descritos en el ejemplo 5.

Tabla 3. Diseño de estudio de combinación en el modelo de ratón con VAA-VHB para el compuesto 1, 4, 8 y 10

N.º de grupo	N.º de ratones	Tratamiento y pauta posológica		
		Compuesto	Dosis (mg/kg)	Administración de fármaco
1	7	vehículo	0	v.o., q.o.d., 42D,
2	7	Compuesto 1	100	
3	7	Compuesto 8 (compuesto de referencia)	300	
4	7	Compuesto 4	20	v.o., q.d., 42D
5	7	Compuesto 10 (compuesto de referencia)	20	
6	7	Compuesto 1	100	v.o., q.o.d., 42D
		Compuesto 10 (compuesto de referencia)	20	v.o., q.d., 42D
7	7	Compuesto 8 (compuesto de referencia)	300	v.o., q.o.d., 42D
		Compuesto 4	20	v.o., q.d., 42D
8	7	Compuesto 8 (compuesto de referencia)	300	v.o., q.o.d., 42D

		Compuesto 10 (compuesto de referencia)	20	v.o., q.d., 42D
--	--	---	----	-----------------

En este estudio específico, se incorporaron siete ratones en cada grupo y los animales recibieron la primera dosis al menos 38 días posteriores a la infección por VAA-VHB. Las combinaciones sometidas a prueba incluyeron el **compuesto 8** (compuesto de referencia) más el **compuesto 4**, el **compuesto 8** (compuesto de referencia) más el **compuesto 10** (compuesto de referencia) y el **compuesto 1** más el **compuesto 10** (compuesto de referencia). Todos los compuestos se formularon como un complejo de inclusión con Klucel LF al 2 %, polisorbato 80 al 0,1 % y parabenos al 0,1 % en agua, y se usó un volumen equivalente de placebo que contenía Klucel LF al 2 %, polisorbato 80 al 0,1 % y parabenos al 0,1 % en el grupo de **vehículo**. Específicamente, para la combinación del compuesto 8 (compuesto de referencia) más el **compuesto 4** se formularon 30 mg/ml del **compuesto 8** (compuesto de referencia) y 2 mg/ml del **compuesto 4**. Al grupo de **compuesto 8** (compuesto de referencia) se le administró la dosis por vía oral a 300 mg/kg *q.o.d.*, mientras que al grupo de **compuesto 4** se le administró la dosis por vía oral a 20 mg/kg *q.d.* Y a continuación el grupo de **combinado** correspondiente recibió 30 mg/kg de **compuesto 8** (compuesto de referencia) *q.o.d.* más 20 mg/kg de **compuesto 4** *q.d.* Para la combinación del **compuesto 8** (compuesto de referencia) más el **compuesto 10** (compuesto de referencia), se formularon 30 mg/ml de **compuesto 8** (compuesto de referencia) y 2 mg/ml de **compuesto 10** (compuesto de referencia). Al grupo de **compuesto 8** (compuesto de referencia) se le administró la dosis por vía oral a 300 mg/kg *q.o.d.*, mientras que al grupo de **compuesto 10** (compuesto de referencia) se le administró la dosis por vía oral a 20 mg/kg *q.d.* Y a continuación el grupo de **combinado** correspondiente recibió 300 mg/kg de **compuesto 8** (compuesto de referencia) *q.o.d.* más 20 mg/kg de **compuesto 10** (compuesto de referencia) *q.d.* Para la combinación del **compuesto 1** más el **compuesto 10** (compuesto de referencia), se formularon 10 mg/ml del **compuesto 1** y 2 mg/ml del **compuesto 10** (compuesto de referencia). Al grupo de **compuesto 1** se le administró la dosis por vía oral a 100 mg/kg *q.o.d.*, mientras que al grupo de **compuesto 10** (compuesto de referencia) se le administró la dosis por vía oral a 20 mg/kg *q.d.* Y a continuación el grupo de **combinado** correspondiente recibió 100 mg/kg de **compuesto 1** *q.o.d.* más 20 mg/kg de **compuesto 10** (compuesto de referencia) *q.d.* Después de la primera dosis, se les extrajo una muestra de sangre a los ratones de forma submandibular (75 µl de sangre/ratón) dos veces por semana para la recogida de suero hasta el final de los estudios. La sangre recogida se dejó a 37 °C durante al menos 30 minutos para que coagulara y a continuación se centrifugó a 13.200 × g, 4 °C durante 3 minutos para obtener suero de ratón. Estas muestras de suero se sometieron a análisis de biomarcadores del VHB.

Los resultados en la figura 8 mostraron que el **compuesto 8** agonista de TLR7 (compuesto de referencia) solo redujo el ADN del VHB y el HBsAg en aproximadamente 2 log y 1,5 log respectivamente al final del tratamiento, mientras que la combinación del **compuesto 8** (compuesto de referencia) más el **compuesto 4** inhibidor de la cápside redujo adicionalmente el HBsAg al nivel por debajo del LLQ. Durante el período de 6 semanas sin tratamiento, el grupo de combinación demostró una reducción de HBsAg perdurable, un rebote mínimo de ADN del VHB y altos niveles de anti-HBs que no se observaron en los grupos de tratamiento con vehículo e individual, como se muestra en la figura 11. Dichos beneficios del tratamiento de combinación también se observaron de manera concordante en los grupos de combinación de **compuesto 8** (compuesto de referencia) más **compuesto 10** (compuesto de referencia) y **compuesto 1** más **compuesto 10** (compuesto de referencia), como se muestra en las figuras 9, 10 y 11.

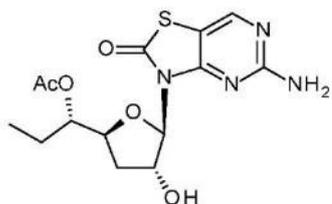
En resumen, los resultados anteriores han demostrado por primera vez que la combinación de un agonista de TLR7 más un inhibidor de la cápside del VHB es un tratamiento eficaz para reducir en gran medida o incluso eliminar el ADN del VHB y el HBsAg. Después de la politerapia, se ha demostrado que la supresión vírica dura hasta 6 semanas sin tratamiento. En la mayoría de los pacientes con infección crónica por el VHB, los tratamientos disponibles actuales rara vez pueden lograr la seroconversión de HBsAg debido al hecho de que la mayoría de estos tratamientos no pueden desencadenar anti-HBs (anticuerpo frente al HBsAg). En nuestros estudios de combinación, es sorprendente descubrir que los anti-HBs se han vuelto detectables durante el período de 6 semanas sin tratamiento, y esto fue más evidente en los ratones que recibieron las politerapias como se muestra en las figuras 7 y 11. Por lo tanto, la politerapia de un agonista de TLR7 más un inhibidor de la cápside del VHB ofrece otro beneficio clave para promover el desarrollo de anti-HBs. Como la pérdida de HBsAg y/o la seroconversión de anti-HBs mantenida es un criterio de valoración ideal para el tratamiento de la hepatitis B crónica, el presente tratamiento de combinación representa una forma novedosa de lograr la curación clínica de la infección por el VHB crónica.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un agonista de TLR7 y un inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB en un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que el agonista de TLR7 se selecciona de

5

acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] que tiene la estructura

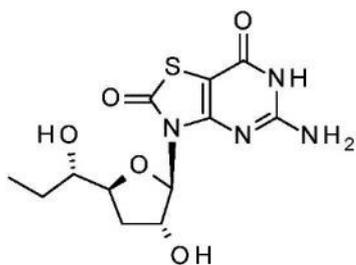


10

y

5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxipropil]tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona que tiene la estructura

15



;

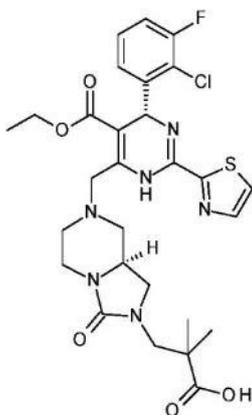
y

en la que el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB se selecciona de

20

ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura

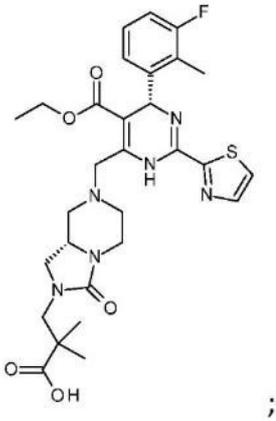
25



y

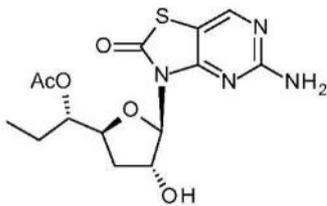
ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura

30



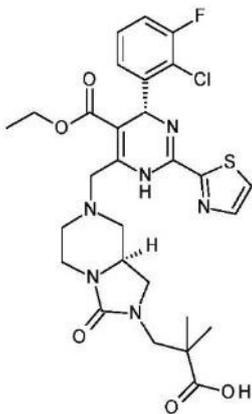
o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero de los mismos.

- 5 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición consiste en acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] que tiene la estructura



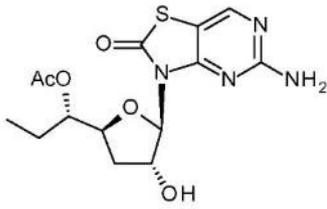
10 y

ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura



15 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

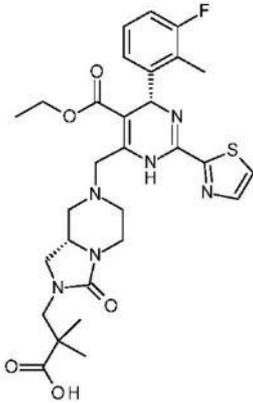
- 20 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición consiste en acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] que tiene la estructura



y

ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura

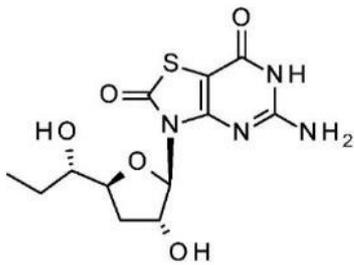
5



en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición consiste en

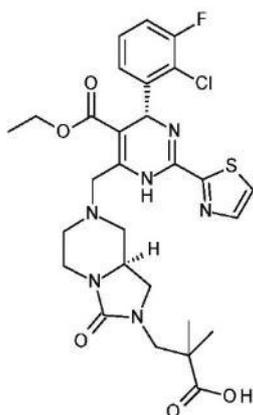
5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxipropil]tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona que tiene la estructura



15

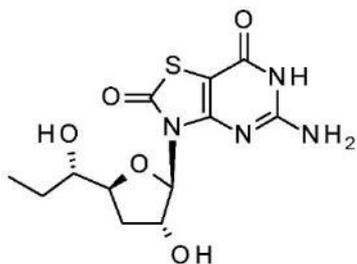
y

ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura



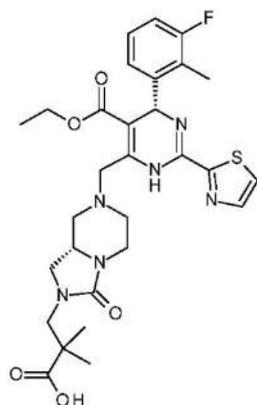
en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición consiste en 5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxipropil]tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona que tiene la estructura



10 y

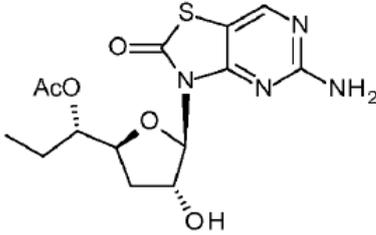
ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura



15 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

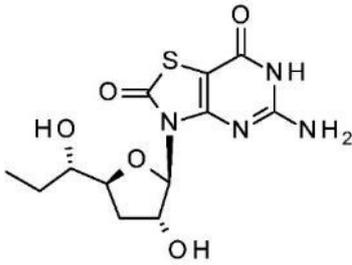
6. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición comprende adicionalmente uno o más de otros agentes antivíricos.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dichos otros agentes antivíricos se seleccionan de lamivudina, adefovir, tenofovir, telbivudina y entecavir.
8. Un kit que comprende un recipiente que comprende un agonista de TLR7 y un inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB, en el que el agonista de TLR7 se selecciona de

acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] que tiene la estructura



5 ; o

5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxipropil]tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona que tiene la estructura

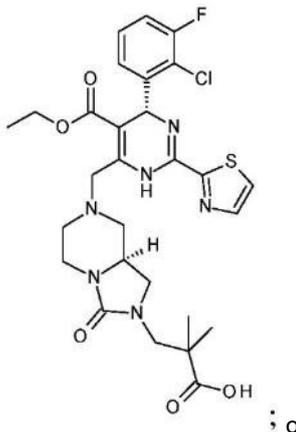


10 ;

o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo; y

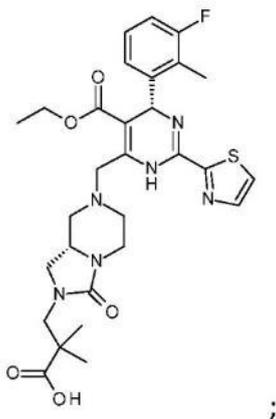
en la que el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB se selecciona de

ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura



20 ; o

ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il]-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura



o la sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero del mismo.

- 5 9. El kit de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el agonista de TLR7 y el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB usados en el recipiente son:

10 acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] y ácido 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;

15 acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] y ácido 3-[(8aS)-7-[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;

5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxiopropil]tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona y ácido 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;

20 o

5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxiopropil]tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona y ácido 3-[(8aS)-7-[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;

25 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. El kit de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende además un diluyente estéril.

- 30 11. El kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, que comprende además un prospecto del envase que comprende instrucciones impresas que indican el uso de un tratamiento combinado de un agonista de TLR7 y un inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB como procedimiento para el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

- 35 12. Las combinaciones

40 acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] y ácido 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;

acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il]propilo] y ácido 3-[(8aS)-7-[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;

45 5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxiopropil]tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona y ácido 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;

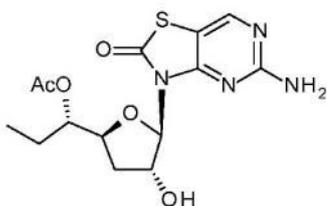
o

5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxiopropil]tetrahidrofuran-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona y ácido 3-[(8aS)-7-[[4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;

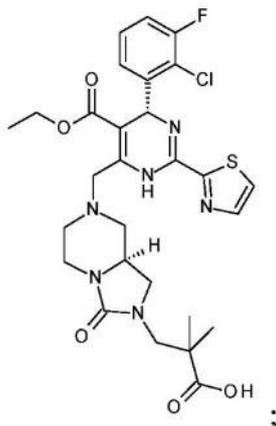
o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero de los mismos

para su uso en el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

13. La combinación acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo [4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofurano-2-il]propilo] que tiene la estructura

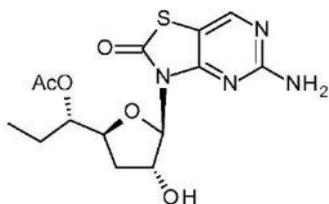


y ácido 3-[(8aS)-7-[[4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura

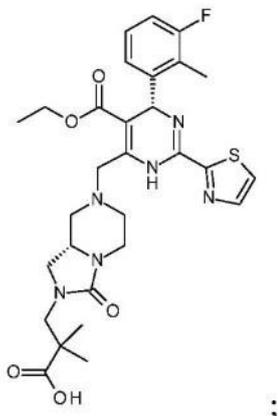


o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero de los mismos para su uso en el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

14. La combinación acetato de [(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-amino-2-oxo-tiazolo [4,5-d]pirimidin-3-il)-4-hidroxi-tetrahidrofurano-2-il]propilo] que tiene la estructura



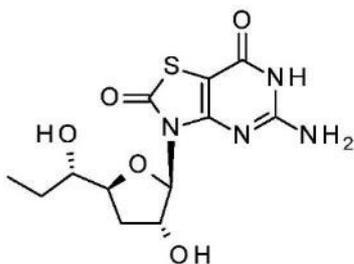
y ácido 3-[(8aS)-7-[[4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;



o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero de los mismos para su uso en el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

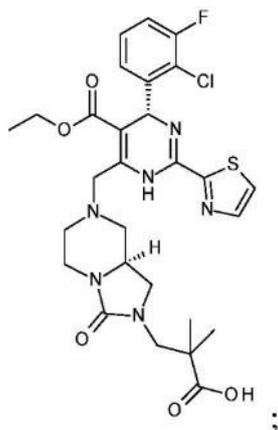
5

15. La combinación 5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxiopropil]tetrahidrofurano-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona que tiene la estructura



10

y ácido 3-[(8aS)-7-[(4R)-4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-etoxicarbonil-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico;

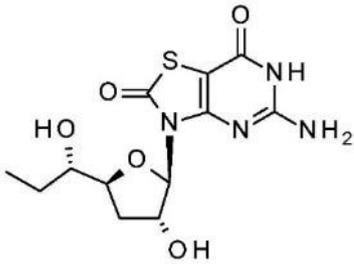


15

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero de los mismos para su uso en el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

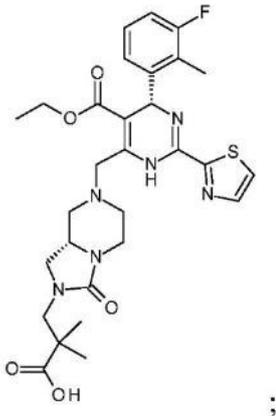
20

16. La combinación 5-amino-3-[(2R,3R,5S)-3-hidroxi-5-[(1S)-1-hidroxiopropil]tetrahidrofurano-2-il]-6H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7-diona que tiene la estructura



y ácido 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-etoxicarbonil-4-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2-tiazol-2-il-1,4-dihidropirimidin-6-il]metil]-3-oxo-5,6,8,8a-tetrahidro-1H-imidazo[1,5-a]piracin-2-il]-2,2-dimetil-propanoico que tiene la estructura

5



o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o diastereómero de los mismos para su uso en el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis B.

10

17. La combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en la que el agonista de TLR7 y el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB se administran conjuntamente en la misma formulación o en formulaciones diferentes.

15

18. La combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en la que el agonista de TLR7 y el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB están destinados a la administración a un sujeto por la misma vía o por vías diferentes.

20

19. La combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, en la que el agonista de TLR7 y el inhibidor de ensamblaje de la cápside del VHB están destinados a la administración a un sujeto por administración parenteral u oral.

25

20. La combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19, en la que la administración es simultánea o secuencial.

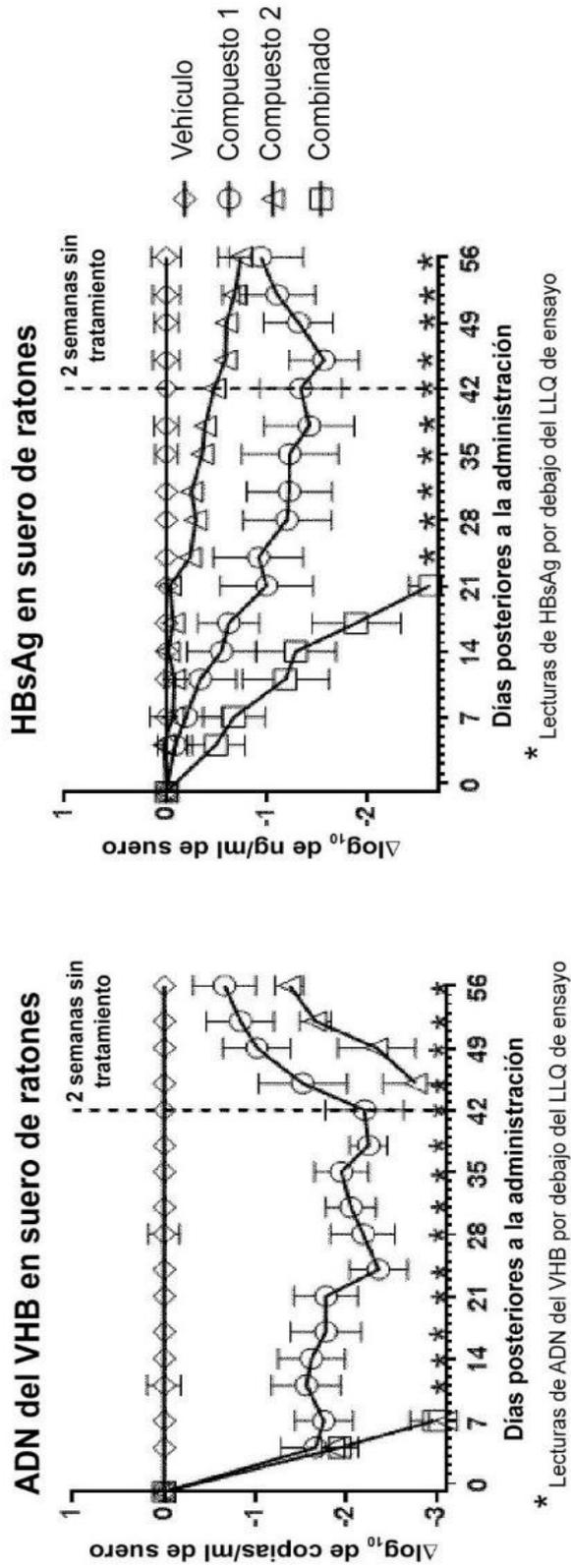


Figura 1

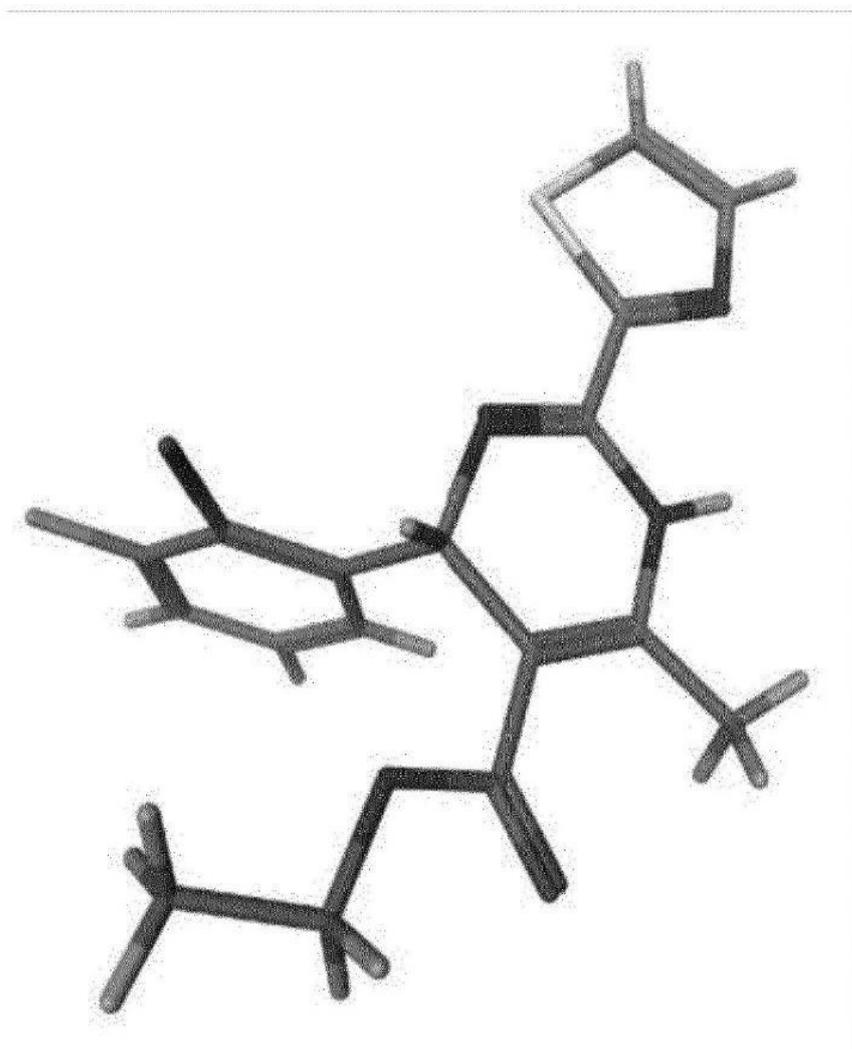


Figura 2

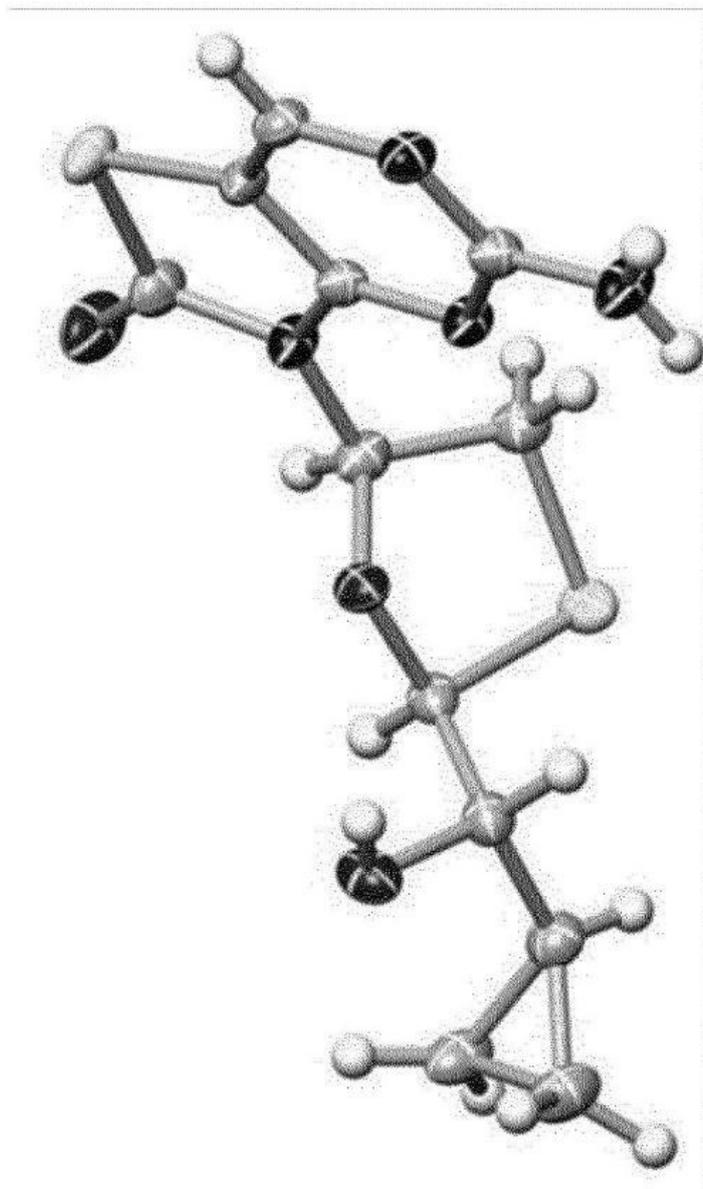


Figura 3

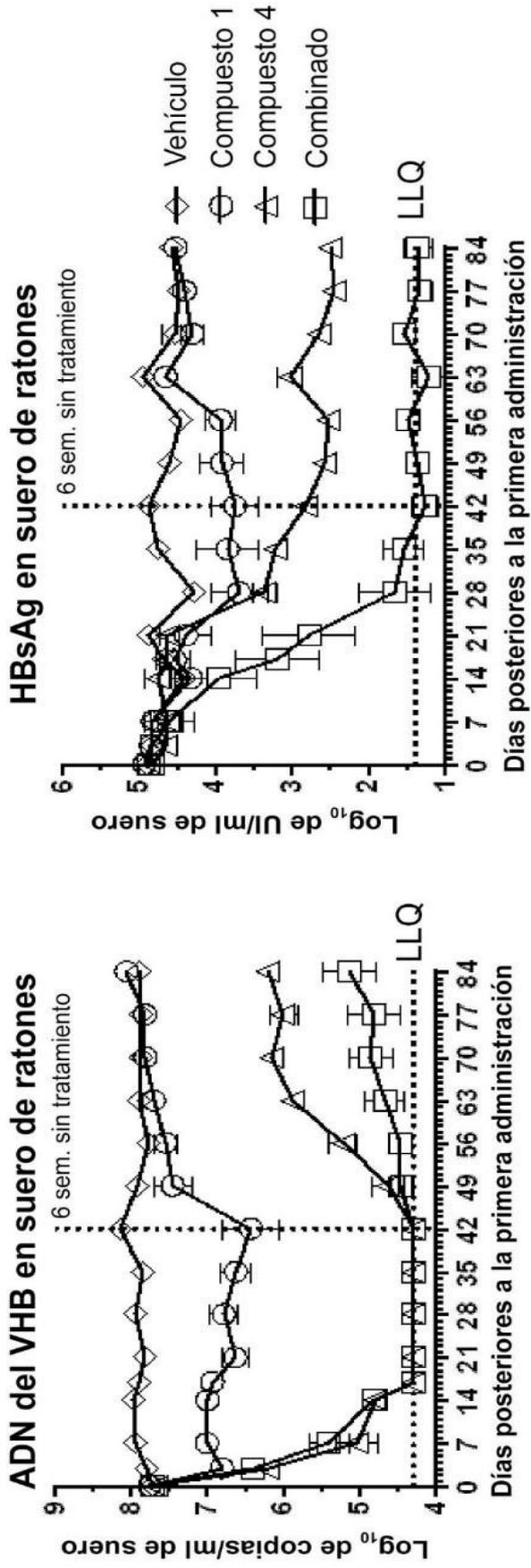


Figura 4

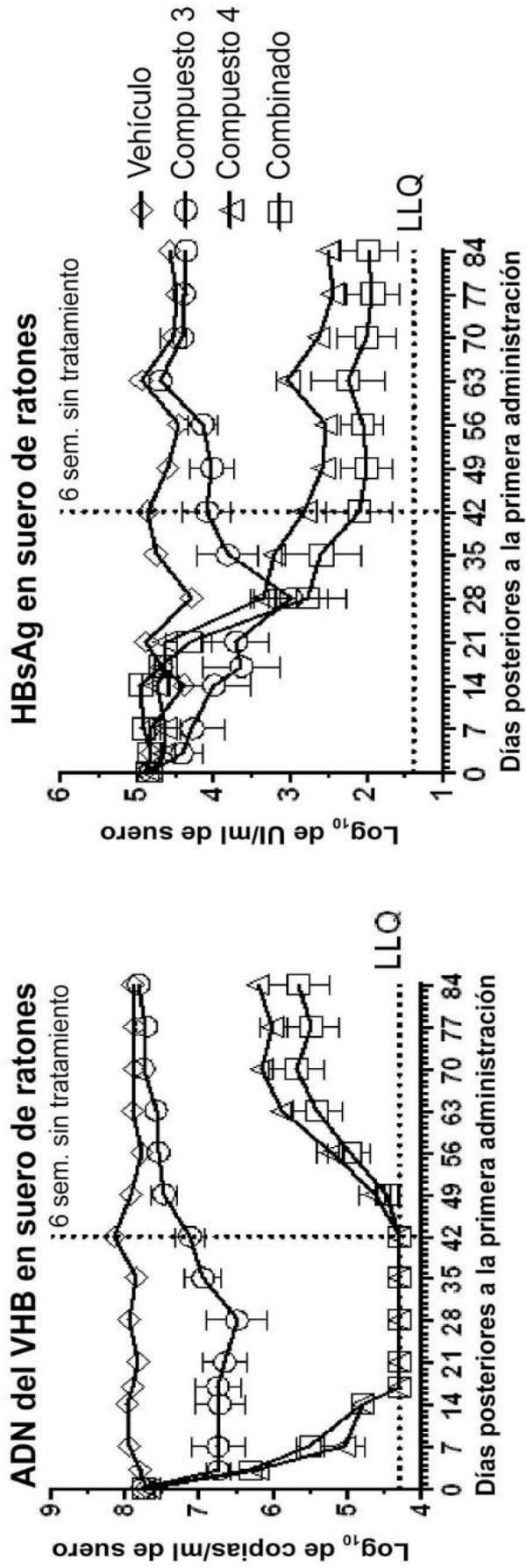


Figura 5

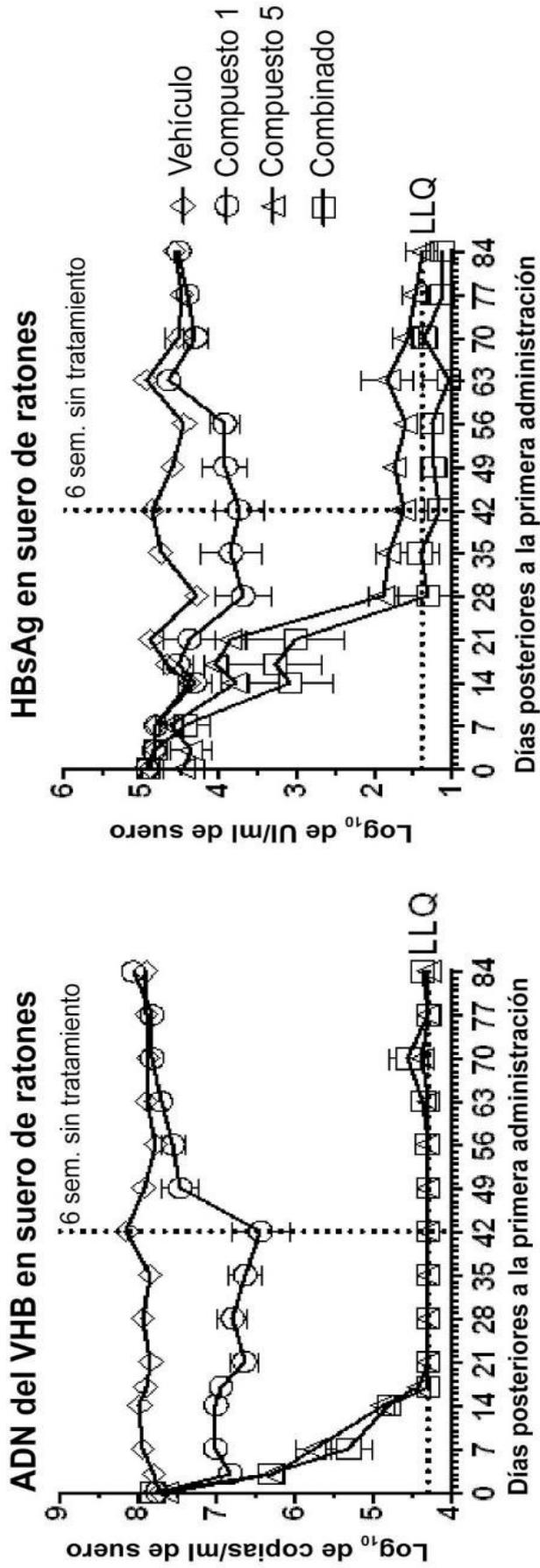


Figura 6

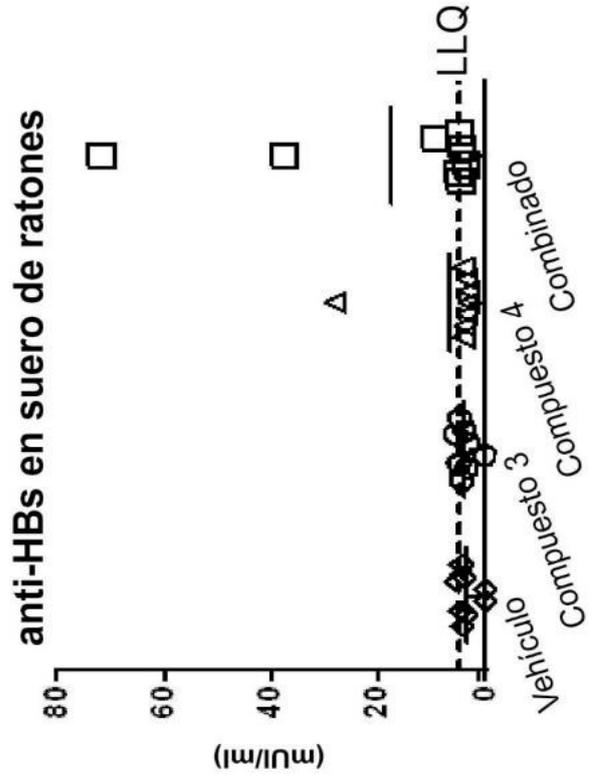
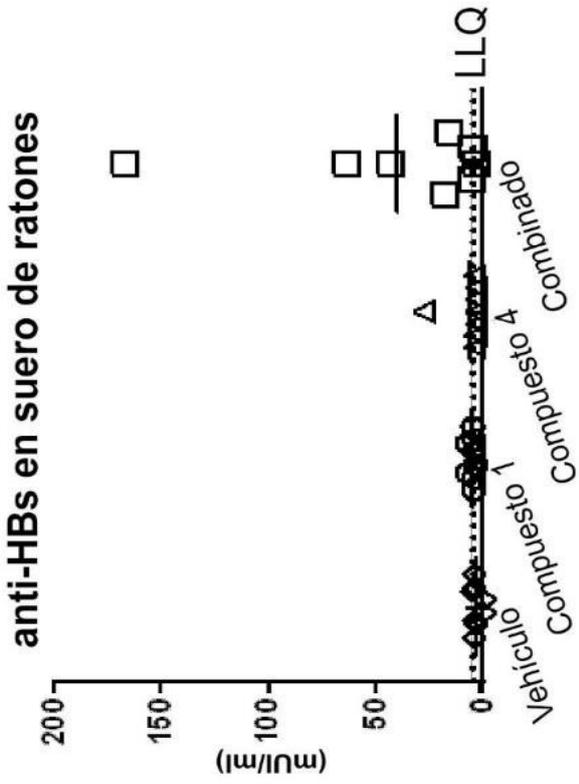
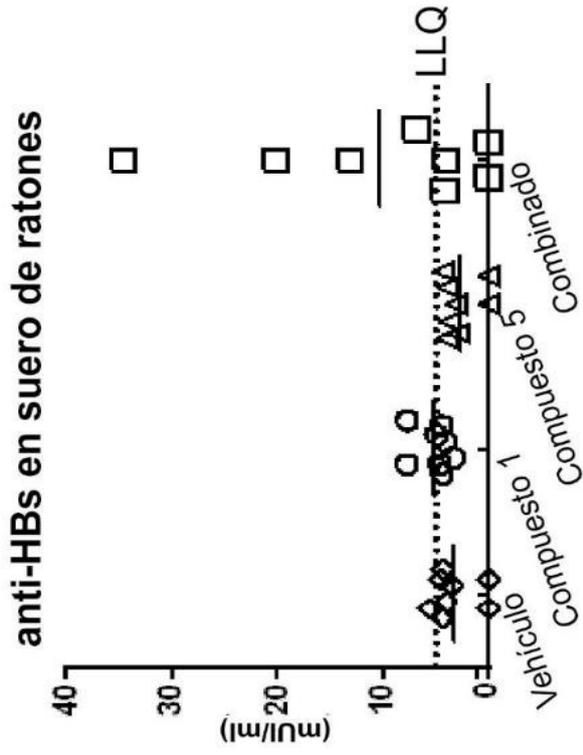


Figura 7

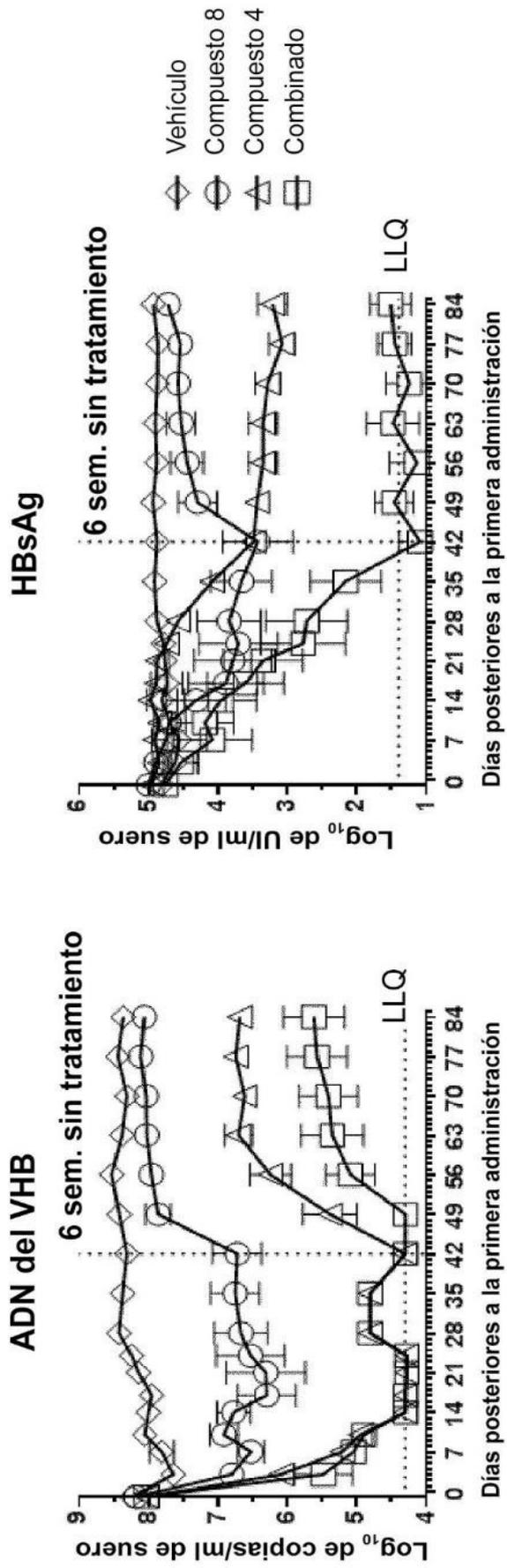


Figura 8

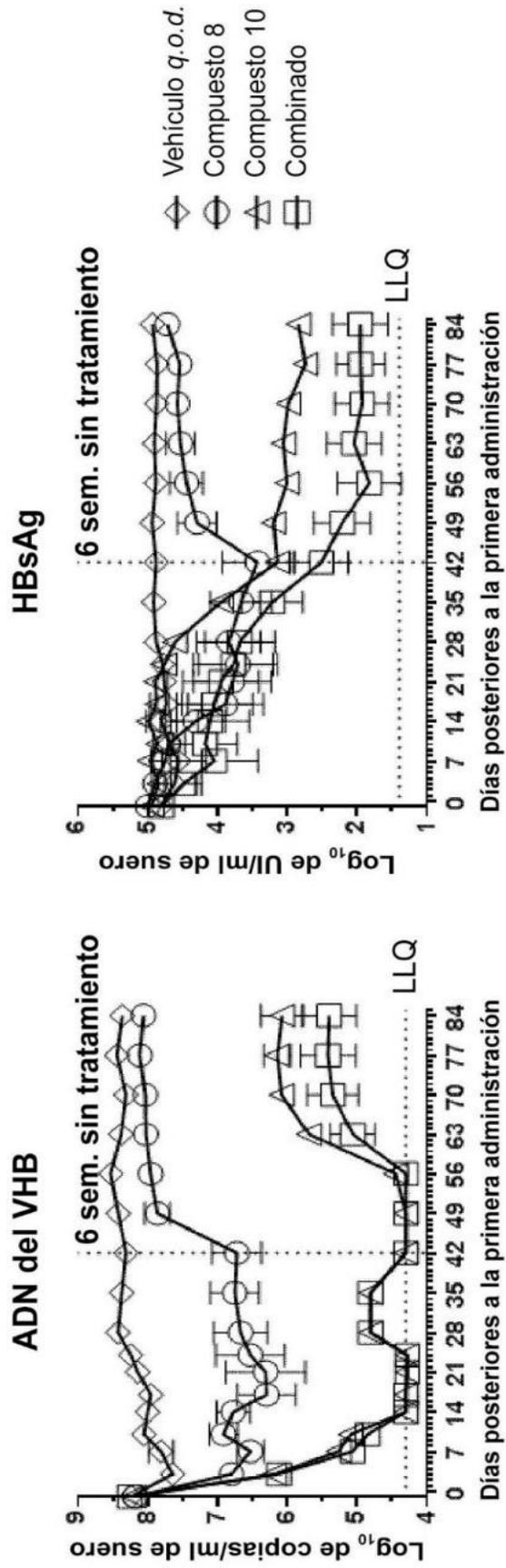


Figura 9

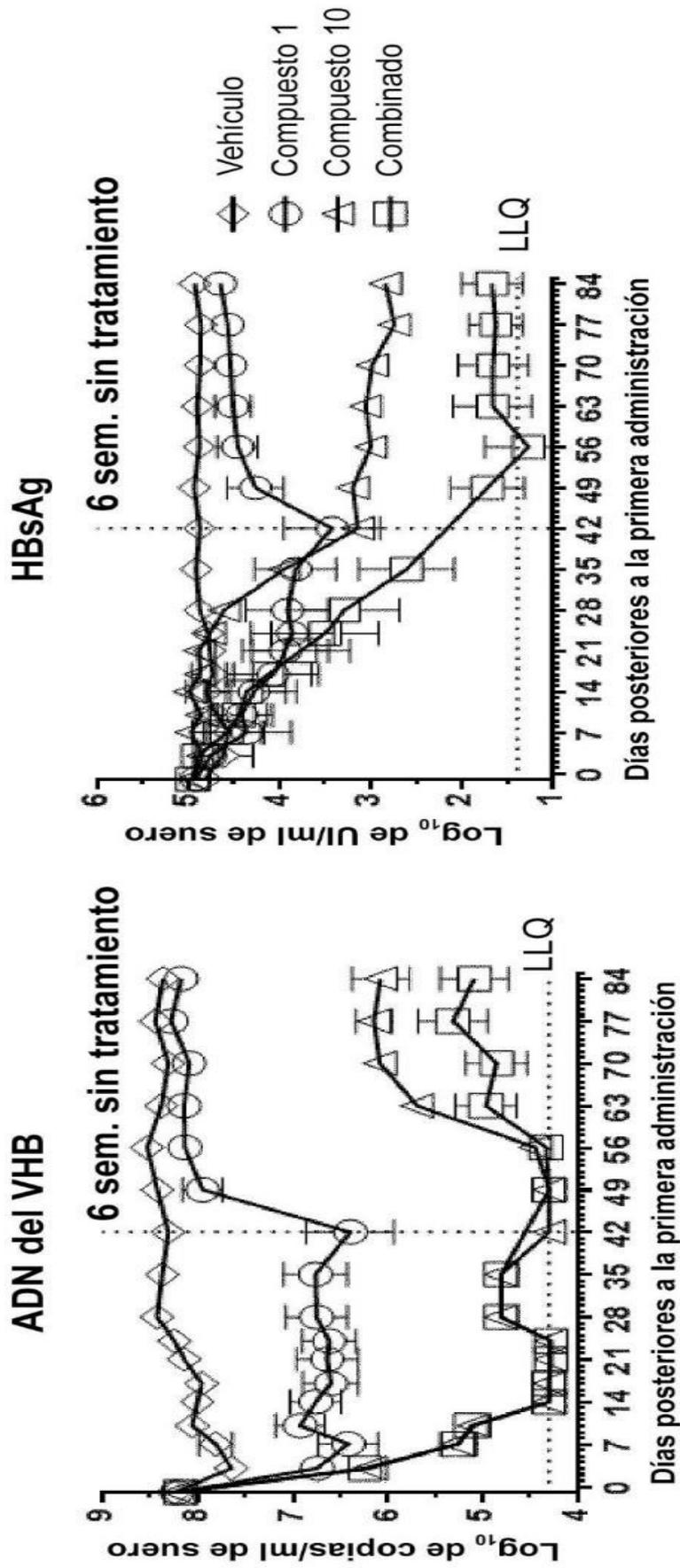


Figura 10

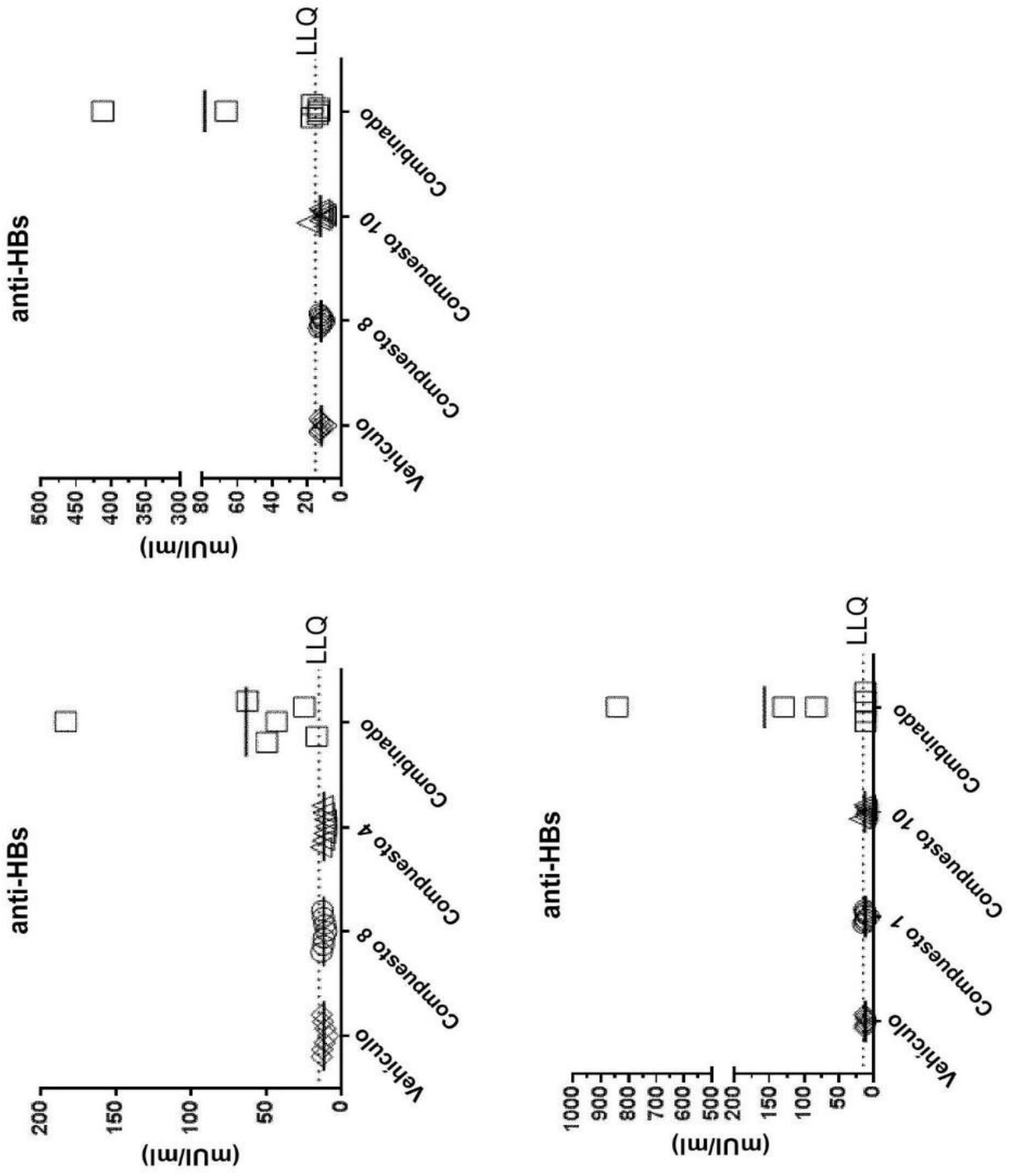


Figura 11