COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR TIPO TOLL 7

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 61,987,321, presentada el 01 de mayo 2014, la cual se incorpora como referencia a la presente en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos que son agonistas del receptor tipo Toll 7 (TLR7), a composiciones que contienen estos compuestos, y a los métodos para utilizar tales compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El sistema inmunológico innato lleva a cabo la detección oportuna de clases específicas de patógenos con la ayuda de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). Los patógenos detectados incluyen virus, bacterias, protozoarios, y hongos, y cada uno expresa constitutivamente un conjunto de moléculas resistentes a las mutaciones, específicas de la clase, denominadas como patrones moleculares asociados con los patógenos (PAMPs). Estos marcadores moleculares pueden estar compuestos de proteínas, carbohidratos, lípidos, ácidos nucleicos, o combinaciones de los mismos, y se pueden localizar internamente o externamente. Los ejemplos de los patrones moleculares asociados con los patógenos (PAMPs) incluyen carbohidratos bacterianos (lipopolisacárido o LPS,

manosa), ácidos nucleicos (ADN o ARN bacteriano o viral), peptidoglicanos y ácidos lipotecoicos (a partir de las bacterias Gram-positivas), *N*-formil-metionina, lipoproteínas y glucanos fúngicos.

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

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

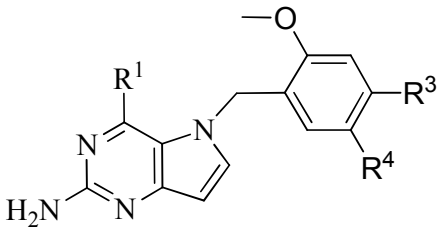
Los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) se pueden dividir en PRRs endocíticos o PRRs de señalización. Los

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En la presente, se proporcionan compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos, los cuales son agonistas del receptor tipo Toll 7 (TLR7). Los agonistas de TLR7 son inmuno-potenciadores. También se proporcionan en la presente composiciones inmunogénicas que contienen los agonistas de TLR7.

En un aspecto, estos compuestos, y las sales farmacéuticamente aceptables, los isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

R^1 es $-NHR^6$ o $-NHCHR^6R^9$;

R^3 es H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

R^4 es H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

en donde, cuando R^3 es H, entonces R^4 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

o cuando R^4 es H, entonces R^3 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

L_1 es $-(CH_2)_m-$;

L_2 es $-(CH_2)_m-$;

$L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

R^6 es -alquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^7 es -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R^9 es L_1OH;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de -OH;

R^{12} es:

a) un tetrazolilo insustituido;

b) un tetrazolilo sustituido con $-L_1C(=O)OH$;

c) o

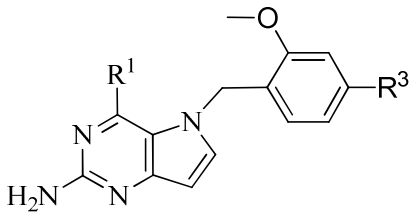
d) un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O sustituido con -C(=O)OH;

cada m se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3, y 4,

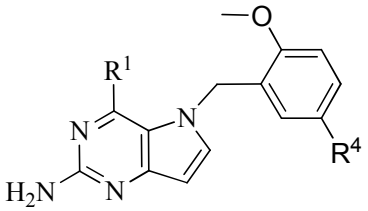
y

cada n se selecciona independientemente a partir de 0, 1, 2, 3, y 4.

En ciertas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib):



Fórmula (Ia)



Fórmula (Ib).

En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I),

R^1 es $-NHR^6$ o $-NHCHR^6R^9$;

R^3 es H, $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

R^4 es H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$ o tetrazolilo;

en donde, cuando R^3 es H, entonces R^4 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, -CH

=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L_2C(=O)OH, -L_7C(=O)OH o tetrazolilo;

o cuando R^4 es H, entonces R^3 es -OL_2C(=O)OH o tetrazolilo;

L_1 es -$(CH_2)_m$-;

L_2 es -$(CH_2)_m$-;

L_7 = -$(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n$-;

R^6 es -alquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^7 es -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; metil

R^9 es L_1OH;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de -OH;

R^{12} es:

a) un tetrazolilo insustituido;

b) un tetrazolilo sustituido con -L_1C(=O)OH;

o

c) un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O sustituido con -C(=O)OH;

cada m se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3, y 4,

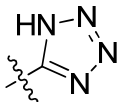
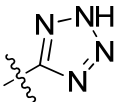
y

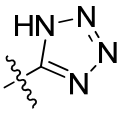
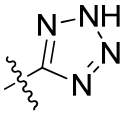
cada n se selecciona independientemente a partir de 0, 1, 2, 3, y 4.

En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib),

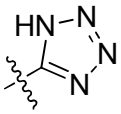
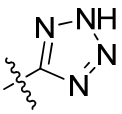
R^1 es –NHR^6 o –$NHCHR^6R^9$;

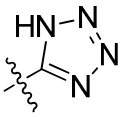
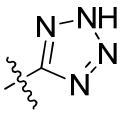
R^3 es H, -L_2R^{12}, -OL_2R^{12}, -$C(CH_3)_2R^{12}$, -P(=O)$(OH)_2$, -P(=O)OH

(OR^7), $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$,  o  ; I;

R^4 es H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$,  o  ;

en donde, cuando R^3 es H, entonces R^4 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$,

 o  ;

o cuando R^4 es H, entonces R^3 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$,  ,  ;

L_1 es $-(CH_2)_m-$;

L_2 es $-(CH_2)_m-$;

L_7 = $-(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

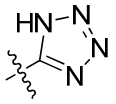
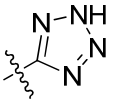
R^6 es -alquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

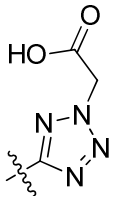
R^7 es -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R^9 es L_1OH;

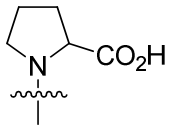
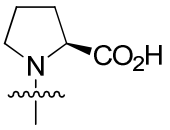
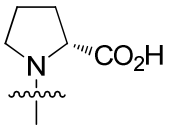
cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de -OH;

R^{12} es:

a)  o 

b) 

o

c)  ,  o 

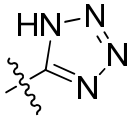
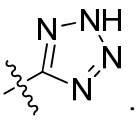
cada m se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3, y 4,

y

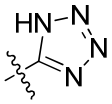
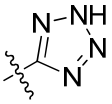
cada n se selecciona independientemente a partir de 0, 1, 2, 3, y 4.

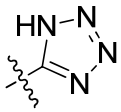
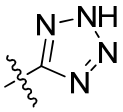
En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib),

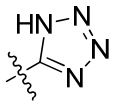
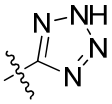
R^1 es $–NHR^6$ o $–NHCHR^6R^9$;

R^3 es H, $-OL_2C(=O)OH$,  o  ; I;

R^4 es H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH$

(OR^7), $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$,  o  ;

en donde, cuando R^3 es H, entonces R^4 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$,  o  ;

o cuando R^4 es H, entonces R^3 es $-OL_2C(=O)OH$,  ,  ;

L_1 es $-(CH_2)_m-$;

L_2 es $-(CH_2)_m-$;

L_7 = $-(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

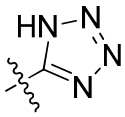
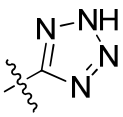
R^6 es -alquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

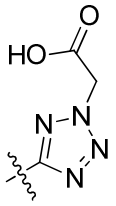
R^7 es -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R^9 es L_1OH;

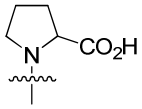
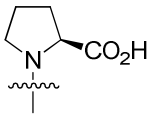
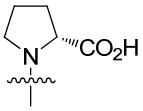
cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de -OH;

R^{12} es:

a)  o 

b) 

o

c)  ,  o  ;

cada m se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3, y 4,

y

cada n se selecciona independientemente a partir de 0, 1, 2, 3, y 4.

En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib), L_1 es $-CH_2-$; L_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; L_7 = $-(CH_2)_2(CHR^{11}CH_2)_2-$; R^6 es -alquilo de 4 átomos de carbono o -alquilo de 5 átomos de carbono; R^7 es metilo, etilo, o propilo, y R^{11} es OH.

En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib), R^1 es $–NHR^6$; R^3 es H; R^4 es $-L_2R^{12}$; L_2 es $-(CH_2)_m-$; R^6 es -alquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^{12} es:

a) un tetrazolilo insustituido;

b) un tetrazolilo sustituido con $-L_1C(=O)OH$;

o

c) un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a

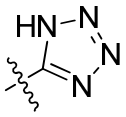
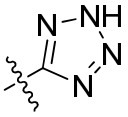
2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O sustituido con -C(=O)OH,

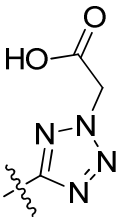
y

cada m se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3, y 4.

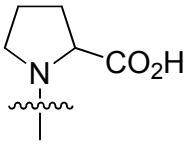
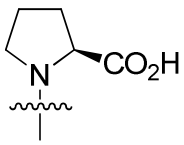
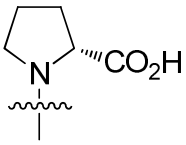
En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib), R^1 es $-NHR^6$; R^3 es H; R^4 es $-L_2R^{12}$; L_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; R^6 es -alquilo de 5 átomos de carbono; y

R^{12} es:

a)  o 

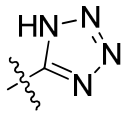
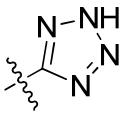
b) 

o

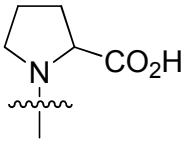
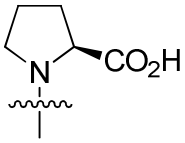
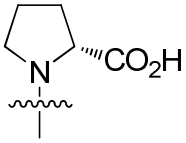
c)  ,  o  .

En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib), R^1 es $-NHR^6$; R^3 es H; R^4 es $-L_2R^{12}$; L_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; R^6 es -alquilo de 5 átomos de carbono; y

R^{12} es:

a)  o 

o

b)  ,  o  .

En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib), R^1 es $–NHR^6$; R^3 es H; R^4 es $-L_2C(=O)OH$; L_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; y R^6 es -alquilo de 5 átomos de carbono.

En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib), el compuesto se selecciona a partir de:

5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metoxi)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

(S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol;

(S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-pentan-1-ol;

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-etil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

N4-hexil-5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

(S)-2-((2-amino-5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol;

ácido 2-(5-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-2-il)-acético;

5-(2-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-propan-2-il)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

(S)-2-((5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-propan-2-il)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol;

5-(5-(difluoro(1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

ácido 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-2,2-difluoro-acético;

(3R,5R)-ácido 7-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-3,5-dihidroxi-heptanoico;

ácido 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acético;

(S)-ácido 2-(3-((2-amino-4-((1-hidroxi-hexan-2-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acético;

ácido 3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-benzoico;

ácido (3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-

5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-fosfónico;

(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-fosfonato ácido de metilo;

(E)-ácido 3-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acrílico;

ácido 3-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-propanoico;

(S)-ácido 3-(3-((2-amino-4-((1-hidroxi-hexan-2-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-propanoico;

(S)-ácido 1-(4-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico;

(R)-ácido 1-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico, y

ácido 2-(4-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-fenoxi)-acético.

En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib), el compuesto se selecciona a partir de:

ácido 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acético;

ácido 3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-benzoico;

5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-etil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-

pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

(S)-ácido 1-(4-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico, y

(R)-ácido 1-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico.

Otro aspecto proporcionado en la presente es el de los métodos para utilizar los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib), y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib).

Otro aspecto proporcionado en la presente, es el de las composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas modalidades de estas composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica se formula para administración intravenosa, administración intravítrea, administración intramuscular, administración oral, administración rectal, inhalación, administración nasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica. En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas están en la forma de una tableta, una píldora, una cápsula, un líquido, un inhalante, una solución para aspersión nasal, un supositorio, una solución, una emulsión, un ungüento, gotas para los ojos o gotas para los oídos. En otras modalidades, estas composiciones farmacéuticas incluyen además uno o más agentes

terapéuticos adicionales.

Otro aspecto proporcionado en la presente, es el de los medicamentos para el tratamiento de un paciente con una enfermedad o un trastorno asociado con la actividad del receptor TLR7, y los medicamentos incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib).

Otro aspecto proporcionado en la presente, es el uso de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con la actividad de TLR7. En ciertas modalidades de estos usos, la enfermedad es una enfermedad infecciosa, una enfermedad infecciosa viral, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria, una enfermedad dermatológica, una enfermedad autoinmune, una enfermedad proliferativa celular o cáncer. En ciertas modalidades de estos usos, la enfermedad es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma de células basales, cáncer de vejiga, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de mama, VIH, hepatitis, hepatitis C o lupus. En ciertas modalidades de estos usos, la enfermedad es hepatitis B, hepatitis C, cáncer colo-rectal o carcinoma hepatocelular.

Otro aspecto proporcionado en la presente, es el de los métodos para activar un receptor TLR7, en donde el método incluye administrar a un sistema o a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o de sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo, activando de esta manera el receptor TLR. En ciertas modalidades de estos métodos, los métodos incluyen administrar el compuesto a una célula o sistema de tejido, o a un sujeto humano o animal.

Otro aspecto proporcionado en la presente, es el de los métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con la actividad de TLR7, en donde el método incluye administrar a un sistema o a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o de sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tratando de esta manera la enfermedad o el trastorno. En ciertas modalidades de estos métodos, los métodos incluyen administrar el compuesto a una célula o sistema de tejido, o a un sujeto humano o animal. En ciertas modalidades de estos métodos, la enfermedad o condición es una enfermedad infecciosa, una enfermedad infecciosa viral, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria, una enfermedad dermatológica, una enfermedad autoinmune, una enfermedad proliferativa celular o cáncer. En ciertas modalidades de estos métodos, la enfermedad o condición es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma de células basales, cáncer de vejiga, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de mama, VIH, hepatitis, hepatitis C o lupus. En ciertas modalidades de estos métodos, la enfermedad es hepatitis B, hepatitis C, cáncer colo-rectal o carcinoma hepatocelular.

Otro aspecto proporcionado en la presente, es el de los métodos para el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular, el cual comprende administrar a un sistema o a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o de sales farmacéuticamente aceptables del mismo; en donde la enfermedad proliferativa celular es cáncer de vejiga, linfoma, osteosarcoma, melanoma, o un tumor de mama, renal, de próstata, colo-rectal, de tiroides, de ovario, pancreático, neuronal, de pulmón, uterino o un tumor gastrointestinal. En ciertas modalidades de estos métodos, la enfermedad proliferativa celular es cáncer colo-rectal o carcinoma hepatocelular. En ciertas modalidades de estos métodos, la enfermedad proliferativa celular es cáncer colo-rectal. En ciertas modalidades de estos métodos, la enfermedad proliferativa celular es carcinoma hepatocelular.

Otro aspecto proporcionado en la presente, es el de los compuestos para utilizarse en un método de tratamiento médico, en

donde el método de tratamiento médico es para el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad del receptor TLR7, en donde la enfermedad se selecciona a partir de una enfermedad infecciosa, una enfermedad infecciosa viral, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria, una enfermedad dermatológica, una enfermedad autoinmune, una enfermedad proliferativa celular o cáncer, y en donde el compuesto es un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib). En ciertas modalidades de estos métodos, la enfermedad o condición es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma de células basales, cáncer de vejiga, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de mama, VIH, hepatitis, hepatitis C o lupus. En ciertas modalidades de estos métodos, la enfermedad es hepatitis B, hepatitis C, cáncer colo-rectal o carcinoma hepatocelular.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

El término “alquilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena ramificada o recta. En ciertas modalidades, estos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos. Como se utilizan en la presente, los términos "alquilo de 1 a 3 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 5 átomos de carbono", "alquilo de 1 a 6 átomos de carbono",

"alquilo de 1 a 7 átomos de carbono" y "alquilo de 1 a 8 átomos de carbono" se refieren a un grupo alquilo que contiene cuando menos 1, y cuando mucho 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, respectivamente. Si no se especifica de otra manera, un grupo alquilo en términos generales es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de los grupos alquilo como se utilizan en la presente, incluyen metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, terbutilo, pentilo normal, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y similares.

El término “heteroátomo", como se utiliza en la presente, se refiere a los átomos de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S).

El término “heterocicloalquilo", como se utiliza en la presente, se refiere a una estructura de anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 6 miembros, una estructura de anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 5 a 6 miembros, una estructura de anillo de hidrocarburo bicíclico fusionado saturado de 6 a 9 miembros, o una estructura de anillo de hidrocarburo tricíclico fusionado saturado de 10 a 14 miembros, en donde uno a cuatro de los átomos de carbono en el anillo de la estructura de anillo de hidrocarburo son reemplazados por uno a cuatro grupos independientemente seleccionados a partir de -O-, -NR-, o -S-, en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo protector de amino.

Los ejemplos no limitantes de los grupos heterocicloalquilo, como se utilizan en la presente, incluyen aziridinilo, aziridin-1-ilo,

aziridin-2-ilo, aziridin-3-ilo, oxiranilo, oxiran-2-ilo, oxiran-3-ilo, tiiranilo, tiiran-2-ilo, tiiran-3-ilo, azetadinilo, azetadin-1-ilo, azetadin-2-ilo, azetadin-3-ilo, oxetanilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo, oxetan-4-ilo, tietanilo, tietan-2-ilo, tietan-3-ilo, tietan-4-ilo, pirrolidinilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-4-ilo, pirrolidin-5-ilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidro-furan-3-ilo, tetrahidrofuran-4-ilo, tetrahidrofuran-5-ilo, tetrahidro-tienilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidrotien-4-ilo, tetrahidrotien-5-ilo, piperidinilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-5-ilo, piperidin-6-ilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidro-piran-2-ilo, tetrahidro-piran-3-ilo, tetrahidro-piran-4-ilo, tetrahidro-piran-5-ilo, tetrahidro-piran-6-ilo, tetrahidro-tiopiranilo, tetrahidro-tiopiran-2-ilo, tetrahidro-tiopiran-3-ilo, tetrahidro-tiopiran-4-ilo, tetrahidro-tiopiran-5-ilo, tetrahidro-tiopiran-6-ilo, piperazinilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, piperazin-4-ilo, piperazin-5-ilo, piperazin-6-ilo, morfolinilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, morfolin-5-ilo, morfolin-6-ilo, tiomorfolinilo, tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolin-5-ilo, tiomorfolin-6-ilo, oxatianilo, oxatian-2-ilo, oxatian-3-ilo, oxatian-5-ilo, oxatian-6-ilo, ditianilo, ditian-2-ilo, ditian-3-ilo, ditian-5-ilo, ditian-6-ilo, azepanilo, azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo, azepan-4-ilo, azepan-5-ilo, azepan-6-ilo, azepan-7-ilo, oxepanilo, oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo, oxepan-4-ilo, oxepan-5-ilo, oxepan-6-ilo, oxepan-7-ilo, tiepanilo, tiepan-2-ilo, tiepan-3-ilo, tiepan-4-ilo, tiepan-5-ilo, tiepan-6-ilo, tiepan-7-ilo, dioxolanilo,

dioxolan-2-ilo, dioxolan-4-ilo, dioxolan-5-ilo, tioxanilo, tioxan-2-ilo, tioxan-3-ilo, tioxan-4-ilo, tioxan-5-ilo, ditiolanilo, ditiolan-2-ilo, ditiolan-4-ilo, ditiolan-5-ilo, pirrolinilo, pirrolin-1-ilo, pirrolin-2-ilo, pirrolin-3-ilo, pirrolin-4-ilo, pirrolin-5-ilo, imidazolinilo, imidazolin-1-ilo, imidazolin-3-ilo, imidazolin-4-ilo, imidazolin-5-ilo, imidazolidinilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-3-ilo, imidazolidin-4-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirazolinilo, pirazolin-1-ilo, pirazolin-3-ilo, pirazolin-4-ilo, pirazolin-5-ilo, pirazolidinilo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-2-ilo, pirazolidin-3-ilo, pirazolidin-4-ilo, pirazolidin-5-ilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, dihidro-furanil-dihidro-piranilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dihidro-piranilo, dihidro-tienilo, dihidro-furanilo, 3-azabiciclo-[3.1.0]-hexanilo, 3-azabiciclo-[4.1.0]-heptanilo, pirrolidinil-2-ona, piperidinil-3-ona, piperidinil-2-ona, piperidinil-4-ona, y 2H-pirrolilo.

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

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

El término "cáncer", como se utiliza en la presente, se refiere a un crecimiento anormal de las células que tienden a proliferar de una manera incontrolada y, en algunos casos, a metastatizarse

(extenderse). Los tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos (tales como aquéllos de vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otro órgano endocrino (tiroides), próstata, piel (melanoma), o tumores hematológicos (tales como las leucemias).

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

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

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

El término “diluyente", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos químicos que se utilizan para diluir un compuesto descrito en la presente antes de su suministro. Los diluyentes

también se pueden utilizar para estabilizar los compuestos descritos en la presente.

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

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

potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

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

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

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

El término “cantidad inmunológicamente efectiva", como se utiliza en la presente, significa la administración de una cantidad suficiente a un individuo, ya sea en una sola dosis o bien como parte de una serie, que sea efectiva para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno inmunológico. Esta cantidad varía dependiendo de la salud y de la condición física del individuo que se vaya a tratar, de la edad, del grupo taxonómico del individuo que se

vaya a tratar (por ejemplo, primate no humano, primate, etc.), de la capacidad del sistema inmunológico del individuo para sintetizar anticuerpos, del grado de protección deseado, de la evaluación de la situación médica por parte del doctor que la esté tratando, y de otros factores relevantes. Se espera que la cantidad caiga en un intervalo relativamente amplio que se pueda determinar a través de los ensayos de rutina.

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

Las respuestas inmunitarias incluyen las respuestas inmunitarias innatas y de adaptación. Las respuestas inmunitarias innatas son las respuestas de acción rápida que proporcionan una primera línea de defensa para el sistema inmunológico. En contraste, la inmunidad de adaptación utiliza la selección y expansión clonal de las células inmunitarias que tienen genes receptores somáticamente reconfigurados (por ejemplo, receptores de células-T y de células-B) que reconocen los antígenos a partir de un patógeno o trastorno dado (por ejemplo, un tumor), proporcionando de esta manera especificidad y memoria inmunológica. Las respuestas inmunitarias innatas, entre sus muchos efectos, conducen a una rápida explosión de citoquinas inflamatorias y a la activación de las células presentadoras de antígeno (APCs), tales como macrófagos y células dendríticas. Para distinguir los patógenos de los auto-componentes,

el sistema inmunológico innato utiliza una variedad de receptores relativamente invariables que detectan las firmas de los patógenos, conocidos como patrones moleculares asociados con patógenos, o PAMPs. Se ha reportado que el mecanismo detrás de esta potenciación de las respuestas inmunitarias involucra a los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), los cuales se expresan diferencialmente en una variedad de células inmunitarias, incluyendo los neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células aniquiladoras naturales, células-B, y algunas células no inmunitarias, tales como células epiteliales y endoteliales. El acoplamiento de los PRRs conduce a la activación de algunas de estas células y a su secreción de citoquinas y quimiocinas, así como a la maduración y migración de otras células. En fila, esto crea un medio ambiente inflamatorio que conduce al establecimiento de la respuesta inmunitaria adaptable. Los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) incluyen a los receptores no fagocíticos, tales como los receptores tipo-Toll (TLRs), las proteínas de dominio de oligomerización de enlace de nucleótido (NOD), y a los receptores que inducen la fagocitosis, tales como los receptores eliminadores, los receptores de manosa, y los receptores de ß-glucano. Las células dendríticas son reconocidas como algunos de los tipos más importantes de células para iniciar la preparación de las células-T auxiliares (T_H) $CD4^+$ puras, y para inducir la diferenciación de las células-T $CD8^+$ en células aniquiladoras. Se ha reportado que la señalización de los receptores tipo-Toll (TLRs) tiene una función

importante en la determinación de la calidad de estas respuestas de células-T auxiliares, por ejemplo, determinando la naturaleza de la señal del receptor tipo-Toll (TLR) el tipo específico de respuesta de las células-T auxiliares (T_H) que se observa (por ejemplo, respuesta de T_H1 contra T_H2). Se produce una combinación de inmunidad de anticuerpo (humoral) y celular como parte de una respuesta tipo T_H1, mientras que una respuesta tipo T_H2 es predominantemente una respuesta de anticuerpo.

Una “respuesta inmunitaria humoral” se refiere a una respuesta inmunitaria mediada por moléculas de anticuerpo, mientras que una “respuesta inmunitaria celular” se refiere a una respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos-T y/u otros glóbulos blancos sanguíneos. un aspecto importante de la inmunidad celular involucra una respuesta específica del antígeno por parte de las células-T citolíticas ("CTLs"). Las células-T citolíticas (CTLs) tienen especificidad por los antígenos peptídicos que se presentan en asociación con las proteínas codificadas por el complejo de histocompatibilidad mayor (MHC), y que se expresan sobre las superficies de las células. Las células-T citolíticas (CTLs) ayudan a inducir y promover la destrucción intracelular de los microbios intracelulares, o la lisis de las células infectadas con estos microbios. Otro aspecto de la inmunidad celular involucra una respuesta específica del antígeno por parte de las células-T auxiliares. Las células-T auxiliares actúan para ayudar a estimular la función, y enfocan la actividad, de las células efectoras no

específicas contra las células que exhiben antígenos peptídicos en asociación con las moléculas MHC sobre su superficie. Una "respuesta inmunitaria celular" también se refiere a la producción de citoquinas, quimiocinas, y otras moléculas producidas por las células-T activadas y/u otros glóbulos blancos sanguíneos, incluyendo aquéllas derivadas a partir de las células-T CD4+ y CD8+.

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

articulaciones (artritis: cristalina, osteoartritis, soriática, reactiva, reumatoide, de Reiter); al tracto gastrointestinal (Enfermedad); a la piel (dermatitis); o a múltiple órganos y tejidos (lupus eritematoso sistémico).

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

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

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

Los términos “combinación" o "combinación farmacéutica", como se utiliza en la presente, significa un producto que resulta de

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

Los términos “composición" o "composición farmacéutica", como se utilizan en la presente, se refieren a una mezcla de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con cuando menos uno y opcionalmente más de un componente químico farmacéuticamente aceptable diferente, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes.

El término “enfermedad respiratoria", como se utiliza en la presente, se refiere a las enfermedades que afectan a los órganos

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

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

El término “agonista de TLR7", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que activa un receptor TLR7.

El término “enfermedad de TLR7” o una “enfermedad o trastorno asociado con la actividad de TLR7", como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier estado de enfermedad asociado con un receptor tipo Toll. Las enfermedades o los trastornos incluyen, pero no se limitan a, una enfermedad infecciosa, una enfermedad infecciosa viral, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria, una enfermedad dermatológica, una enfermedad autoinmune, una enfermedad proliferativa celular y cáncer, tales como, a manera de ejemplo solamente, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma de células basales, cáncer de vejiga, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de mama, linfoma, osteosarcoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer colo-rectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer neuronal, pulmón, cáncer uterino, cáncer gastrointestinal, VIH, hepatitis, hepatitis B, hepatitis C, carcinoma hepatocelular o lupus.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva", como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier cantidad de un compuesto que, comparándose con un sujeto correspondiente que no haya recibido esta cantidad, da como resultado un mejor tratamiento, sanado, prevención, o mitigación de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución en el índice de avance de una

enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance, las cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal.

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

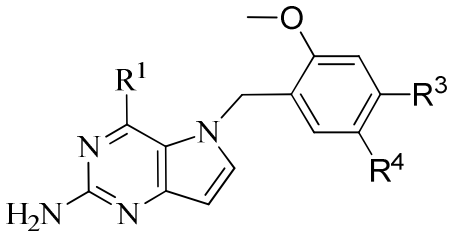
Los nombres de los compuestos se obtuvieron utilizando ChemDraw Ultra 10.0 (CambridgeSoft®) o JChem versión 5.2.2 (ChemAxon).

DESCRIPCIÓN DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

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

Los agonistas de TLR7 de la invención son los compuestos que tienen la estructura de la fórmula (I), y las sales farmacéuticamente

aceptables, los isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos:



Fórmula (I)

en donde:

R^1 es $-NHR^6$ o $-NHCHR^6R^9$;

R^3 es H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

R^4 es H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

en donde, cuando R^3 es H, entonces R^4 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

o cuando R^4 es H, entonces R^3 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

L_1 es $-(CH_2)_m-$;

L_2 es $-(CH_2)_m-$;

L_7 = $-(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

R^6 es -alquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^7 es -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R^9 es L_1OH;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de -OH;

R^{12} es:

a) un tetrazolilo insustituido;

b) un tetrazolilo sustituido con $-L_1C(=O)OH$;

o

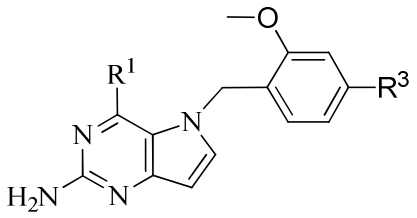
c) un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O sustituido con -C(=O)OH;

cada m se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3, y 4,

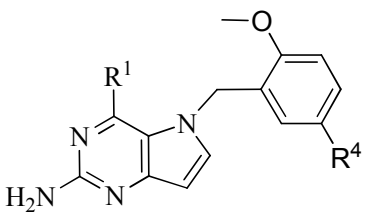
y

cada n se selecciona independientemente a partir de 0, 1, 2, 3, y 4.

En ciertas modalidades, los agonistas de TLR7 de la invención son los compuestos que tienen la estructura de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib):



Fórmula (Ia)



Fórmula (Ib),

en donde R^1, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.

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

de los compuestos, y de las sales farmacéuticamente aceptables e isómeros de los mismos, se preparan mediante procedimientos convencionales utilizando las variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

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

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

En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I), y de las sub-fórmulas de la misma, se preparan como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, mediante la reacción de la forma de base libre del compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib) con un ácido orgánico o un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable. En otras modalidades, una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib) se prepara

mediante la reacción de la forma del ácido libre del compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib) con una base orgánica o una base inorgánica farmacéuticamente aceptable. De una manera alternativa, las formas de sal de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib) se preparan utilizando las sales de los materiales de partida o intermediarios. En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib) están en la forma de otras sales, incluyendo, pero no limitándose a, oxalatos y trifluoro-acetatos. En ciertas modalidades, se forman hemi-sales de ácidos y bases, por ejemplo, las sales de hemi-sulfato y hemi-calcio.

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

sacarato, estearato, tanato, tosilato, trifluoro-acetato y xinafoato.

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

La sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib) incluyen, pero no se limitan a, las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietil-amina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

En ciertas modalidades, las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos de la fórmula (I) se preparan a partir de la forma de sal de adición de base o de sal de adición de ácido correspondiente, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), en una forma de sal de adición de ácido, se convierte hasta la base libre correspondiente mediante el tratamiento con una base adecuada (a manera de ejemplo solamente, una solución de hidróxido de amonio, un hidróxido de sodio, y similares). Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), en una forma de

sal de adición de base, se convierte hasta el ácido libre correspondiente mediante el tratamiento con un ácido adecuado (a manera de ejemplo solamente, ácido clorhídrico).

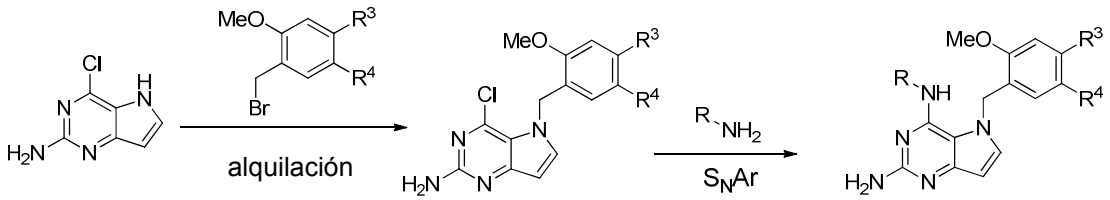
En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib) se preparan como derivados protegidos empleando los métodos conocidos por aquéllos de una experiencia ordinaria en este campo. Se puede encontrar una descripción detallada de las técnicas aplicables a la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

En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib) se preparan como sus estereoisómeros individuales. En otras modalidades, los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib) se preparan como sus estereoisómeros individuales mediante la reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diaestereoisoméricos, se separan los diaestereómeros, y se recuperan los enantiómeros ópticamente puros. En ciertas modalidades, la resolución de los enantiómeros se lleva a cabo utilizando derivados diaestereoméricos covalentes de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o mediante la utilización de complejos disociables (por ejemplo, sales diaestereoméricas cristalinas). Los diaestereómeros tienen

distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad, reactividad, etc.), y se separan fácilmente aprovechando estas diferencias. En ciertas modalidades, los diaestereómeros se separan mediante cromatografía, o mediante técnicas de separación/resolución basándose en las diferencias en la solubilidad. Entonces se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. Se puede encontrar una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, “Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

Un ejemplo no limitante de un esquema sintético utilizado para hacer los compuestos de la fórmula (I) se ilustra en el esquema de reacción (I) a continuación.

Esquema (I)



El esquema (I) ilustra la síntesis de pirrolo-pirimidinas de la fórmula (I), utilizando un esquema de dos pasos empezando con la 4-cloro-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2-amina comercialmente disponible. La alquilación en la posición N-5 mediante un análogo de

bromuro de bencilo (o cloruro de bencilo) da los derivados de 5-bencilo correspondientes, en donde R^3 y R^4 son como se definen en la presente. La siguiente sustitución de S_NAr del grupo cloro por un derivado de alquil-amina proporciona la pirrolo-pirimidina 4,5-disustituida correspondiente, en donde R es R^6 o $–CHR^6R^9$, y R^6 y R^9 son como se definen en la presente.

Farmacología y Utilidad

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

El sistema inmunológico innato sirve como la primera línea de defensa contra los patógenos invasores, manteniendo verificado al patógeno mientras que se maduran las respuestas adaptables. Se desencadena en minutos desde la infección en una forma independiente del antígeno, respondiendo a los patrones ampliamente conservados de los patógenos (aunque es no específico, puede distinguir entre sí mismo y los patógenos). Crucialmente, también genera el medio inflamatorio y co-estimulante (algunas veces referido como la señal de peligro) que potencia el sistema inmunológico adaptable, y lo dirige (o lo polariza) hacia las respuestas celulares o humorales más apropiadas para combatir al

agente infeccioso. El desarrollo de los moduladores de TLR para la dirección terapéutica de la inmunidad innata ya se ha revisado (véase Nature Medicine, 2007, 13, 552-559; Drug Discovery Today: Therapeutic Stategies, 2006, 3, 343-352, y Journal of Immunology, 2005, 174, 1259-1268).

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

Las enfermedades autoinmunes se definen por: (i) respuesta humoral o de auto-anticuerpos a un auto-antígeno (a manera de ejemplo solamente, hipertiroidismo primario de Graves con anticuerpos para el receptor de TSH), o (ii) respuesta celular en

donde las células inmunitarias destruyen a las células no inmunitarias a partir de las cuales se deriva el auto-antígeno (a manera de ejemplo solamente, los tirocitos (tiroiditis de Hashimoto) o las células de islotes pancreáticos ß (diabetes Tipo 1). Muchas enfermedades autoinmunes son una combinación de ambos fenómenos, por ejemplo, la tiroiditis de Hashimoto y la diabetes Tipo 1 también tienen auto-anticuerpos anti-peroxidasa de tiroides (TPO) o anti-descarboxilasa de ácido glutámico (GAD)/Células de islotes. Las enfermedades autoinmunes con frecuencia tienen un componente inflamatorio, incluyendo, pero no limitándose a, aumentos en las moléculas de adhesión (a manera de ejemplo solamente, molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1), y adhesión de leucocitos alterados a la vasculatura, tal como, a manera de ejemplo solamente, colitis, lupus sistémico, esclerosis sistémica, y las complicaciones vasculares de la diabetes.

Los receptores tipo-Toll (TLRs) son proteínas transmembrana tipo-I caracterizadas por un dominio de repetición rico en leucina (LRR) N-terminal extracelular, seguido por una región rica en cisteína, un dominio TM, y una cola intracelular (citoplásmica) que contiene una región conservada denominada como el dominio del receptor Toll/IL-1 (TIR). Los TLRs son receptores de reconocimiento de patrón (PRR) que se expresan predominantemente en las células inmunitarias, incluyendo, pero no limitándose a, células dendríticas, linfocitos-T, macrófagos, monocitos, y células aniquiladoras naturales. El dominio LLR es importante para el enlace del ligando y

la señalización asociada, y es una característica común de los PRRs. El dominio TIR es importante en las interacciones de proteína-proteína, y está asociado con la inmunidad innata. El dominio TIR también se une a una superfamilia más grande de R/TLR de IL-1 que está compuesta de tres subgrupos. Los miembros del primer grupo poseen dominios de inmunoglobina en sus regiones extracelulares, e incluyen receptores de IL-1 e IL-18 y las proteínas auxiliares, así como ST2. El segundo grupo abarca los TLRs. El tercer grupo incluye las proteínas adaptadoras intracelulares importantes para la señalización.

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

La inmunidad adaptable (humoral o mediada por células) está asociada con el mecanismo de señal de inmunidad innata del TLR. La inmunidad innata es una respuesta inmunitaria protectora de la célula que funciona rápidamente para luchar contra las agresiones del medio ambiente, incluyendo, pero no limitándose a, los agentes bacterianos o virales. La inmunidad adaptable es una respuesta más lenta, la cual involucra la diferenciación y activación de los linfocitos-

T puros en tipos de células auxiliares-T 1 (Th1) o auxiliares T 2 (Th2). Las células Th1 promueven principalmente la inmunidad celular, mientras que las células Th2 promueven principalmente la inmunidad humoral. Aunque primordialmente es un sistema protector del huésped, está implicada la expresión patológica de las señales de inmunidad innata que emanan a partir de la senda de TLR en el inicio de las enfermedades inflamatorias autoinmunes.

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

La expresión espacial del TLR es coincidente con la interfase ambiental del huésped. Aunque solamente se han clonado unas cuantas proteínas tipo-Toll diferentes en *Drosophila*, la familia del TLR humano se compone de cuando menos 11 miembros, de TLR1 a TLR11, que provocan respuestas biológicas traslapadas y no obstante distintas, debido a las diferencias en la expresión celular y

en las sendas de señalización que inician. Cada uno de los TLRs se expresa sobre un subconjunto diferente de leucocitos, y cada uno de los TLRs es específico en sus patrones de expresión y en sus sensibilidades de PAMP, y detecta diferentes subconjuntos de patógenos, permitiendo la supervisión vigilante por parte del sistema inmunológico.

Receptor Tipo Toll 7 (TLR7)

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

In vivo, el ARNm de TLR7 se expresa en pulmón, placenta, bazo, ganglios linfáticos, y amígdalas. La expresión del ARNm de TLR7 es la más alta en los monocitos, células-B, y células dendríticas plasmocitoides. *In vitro*, la expresión del ARNm de TLR7 se sobre-regula en las células THP-1 después de la diferenciación inducida por PMA. TLR7 se sobre-regula altamente mediante su exposición a IL-6 y hasta un grado ligeramente menor mediante el IFN-γ, e IL-1ß autocrinos. La expresión del ARNm de TLR7 en las células THP-1 se eleva después de la exposición a las bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas. *Ex vivo*, la expresión de TLR7 se eleva después de la exposición a las bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas en los monocitos y hasta un mayor

grado en los granulocitos. TLR7 se expresa en el endosoma. La función de TLR7, es para detectar la presencia de ARN de una sola cadena "extraño" dentro de una célula, como un medio para responder a la invasión viral. TLR7 es una proteína altamente conservada estructuralmente que reconoce el ARN de una sola cadena rico en guanosina o en uridina (ssARN) a partir de virus, tales como el virus de inmunodeficiencia humana, el virus de estomatitis vesicular y el virus de influenza. Por consiguiente, a través de la activación de las células dendríticas y otras células presentadoras de antígeno, se espera que el acoplamiento de TLR7 y la producción resultante de citoquina active diversos mecanismos de respuesta inmunitaria innata y adquirida, conduciendo a la destrucción de los patógenos, de las células infectadas, o de las células tumorales.

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

En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), las sales farmacéuticamente aceptables e isómeros de los mismos, las composiciones farmacéuticas, y/o las combinaciones, se utilizan en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos respiratorios incluyendo, pero no

limitándose a, asma, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, asma inducido por el ejercicio, asma inducido por fármacos (incluyendo inducido por aspirina y por fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID)), y asma inducido por polvo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasias; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y las enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia anti-neoplásica, e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones de trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura del pulmón, e hipertensión pulmonar; actividad anti-tusiva incluyendo el tratamiento de tos crónica asociada con las condiciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre de heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfriado común, e infección debida al virus sincicial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS), y adenovirus.

En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), las sales farmacéuticamente aceptables e isómeros de los mismos, las composiciones

farmacéuticas, y/o las combinaciones, se utilizan en el tratamiento de los trastornos dermatológicos incluyendo, pero no limitándose a, soriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito- y foto-dermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, piodermia gangrenosa, piel sarcoide, carcinoma de células basales, queratosis actínica, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermólisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitidas, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel que no es melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos, incluyendo erupciones por fármacos fijos.

En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), las sales farmacéuticamente aceptables e isómeros de los mismos, las composiciones farmacéuticas, y/o las combinaciones, se utilizan en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos oculares, incluyendo, pero no limitándose a, blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y vernal; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes, degenerativos, o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis, incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones, incluyendo virales, fúngicas, y bacterianas.

En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), las sales farmacéuticamente aceptables e isómeros de los mismos, las composiciones farmacéuticas, y/o las combinaciones, se utilizan en el tratamiento de otros trastornos autoinmunes y alérgicos, incluyendo, pero no limitándose a, artritis reumatoide, síndrome de intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de híper-IgE, síndrome anti-fosfolípido, y síndrome de Sazary.

En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), las sales farmacéuticamente aceptables e isómeros de los mismos, y las composiciones farmacéuticas se utilizan en el tratamiento de cáncer, incluyendo, pero no limitándose a, tumores de vejiga, próstata, mama, colo-rectal, hígado, carcinoma hepatocelular, pulmón, de ovario, pancreático, intestino y colon, estómago, piel y tumores de cerebro y malignidades que afectan a la médula ósea (incluyendo las leucemias), y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y recurrencias de tumores, y síndromes paraneoplásicos. En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), las sales

farmacéuticamente aceptables e isómeros de los mismos, y las composiciones farmacéuticas son útiles como moduladores de la actividad del receptor tipo Toll, y se utilizan en el tratamiento de neoplasias incluyendo, pero no limitándose a, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, queratosis actínica, melanoma, carcinomas, sarcomas, leucemias, carcinoma de células renales, sarcoma de Kaposi, leucemia mielógena, leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple.

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

ébola o virus marbug).

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

Administración y Composiciones Farmacéuticas

Para los usos terapéuticos de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib), o de las sales farmacéuticamente aceptables e isómeros de los mismos, estos compuestos se administran en las cantidades terapéuticamente efectivas ya sea solos o bien como parte de una composición farmacéutica. De conformidad con lo anterior, estas composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. En adición, estos

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

La cantidad terapéuticamente efectiva variará dependiendo, entre otras cosas, de la enfermedad indicada, de la severidad de la enfermedad, de la edad y salud relativa del sujeto, de la potencia del compuesto administrado, del modo de administración, y del tratamiento deseado. En ciertas modalidades, con la dosificación diaria de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente en dosificaciones diarias de aproximadamente 0.03 a 2.5 miligramos/kilogramo de peso corporal. En ciertas modalidades, la dosificación diaria de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), administrada mediante inhalación, está en el intervalo de 0.05 microgramos por kilogramo de peso corporal (µg/kg) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal (µg/kg). En ciertas modalidades, la cantidad de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib) por dosis administrada mediante inhalación, está en el intervalo de 10 nanogramos a 500 nanogramos. En otras modalidades, la dosificación diaria de un

compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), administrada oralmente, está en el intervalo de 0.01 microgramo por kilogramo de peso corporal (µg/kg) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg). Una dosificación diaria indicada en el mamífero superior, por ejemplo, en los seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0.5 miligramos a aproximadamente 100 miligramos de un compuesto de la fórmula (I), convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en una forma de liberación controlada. En cierta modalidad, las formas de dosificación unitaria para su administración oral comprenden de aproximadamente 1 a 50 miligramos de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib).

Otros aspectos proporcionados en la presente son los procesos para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas modalidades, estos procesos incluyen mezclar un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con cuando menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, se elaboran mediante los métodos de

mezcla, granulación, y/o recubrimiento. En otras modalidades, estas composiciones opcionalmente contienen excipientes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH. En otras modalidades, estas composiciones se esterilizan.

Formas de Dosificación Orales

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra oralmente como formas de dosificación separadas, en donde estas formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, cápsulas de gelatina, caplets, tabletas, tabletas masticables, polvos, gránulos, jarabes, jarabes saborizados, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas o cremas batidas comestibles, y emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Las cápsulas, cápsulas de gelatina, caplets, tabletas, tabletas masticables, polvos o gránulos, utilizados para la administración oral de cuando menos un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se preparan mediante la mezcla de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con cuando menos un excipiente, empleando las técnicas de composición farmacéutica

convencionales. Los ejemplos no limitantes de los excipientes utilizados en las formas de dosificación orales descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, lubricantes, absorbentes, colorantes, saborizantes, conservadores y edulcorantes.

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

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

Los ejemplos no limitantes de los desintegrantes incluyen, pero

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

Los ejemplos no limitantes de los lubricantes incluyen, pero no se limitan a, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, lauril-sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (a manera de ejemplo solamente, aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de semilla de soya), estearato de zinc, oleato de sodio, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, sílice, gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, Md.), un aerosol coagulado de sílice sintética (comerciado por Degussa Co. de Plano, Tex.), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, Mass.), y

combinaciones de los mismos. En ciertas modalidades, la cantidad de lubricantes utilizados en las composiciones farmacéuticas es una cantidad de menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación.

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

En ciertas modalidades, las tabletas y cápsulas se preparan mediante la mezcla uniforme de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces se configura el producto en la presentación deseada, si es necesario. En ciertas modalidades, las tabletas se preparan mediante compresión. En otras modalidades, las tabletas se preparan mediante moldeo.

En ciertas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra oralmente como una forma de dosificación de liberación controlada. Estas formas de dosificación se utilizan para proporcionar la liberación lenta o controlada de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La liberación controlada se obtiene utilizando, por ejemplo, hidroxi-propil-metil-celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos en múltiples capas,

micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos. En ciertas modalidades, las formas de dosificación de liberación controlada se utilizan para prolongar la actividad del compuesto de la fórmula (I), para reducir la frecuencia de dosificación, y para aumentar el cumplimiento del paciente.

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

edulcorantes artificiales.

Formas de Dosificación Parenterales

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra parenteralmente por diferentes vías, incluyendo, pero no limitándose a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección de bolo), intramuscular, e intra-arterial.

Estas formas de dosificación parenteral se administran en la forma de soluciones inyectables estériles o esterilizables, suspensiones, productos secos y/o liofilizados listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección (polvos reconstituibles), y emulsiones. Los vehículos utilizados en estas formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, agua para inyección USP; vehículos acuosos, tales como, pero no limitándose a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Lactato de Ringer; vehículos miscibles en agua, tales como, pero no limitándose a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos, tales como, pero no limitándose a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de ajonjolí, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

Formas de Dosificación Transdérmicas

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas que

contienen un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra transdérmicamente. Estas formas de dosificación transdérmica incluyen parches de "tipo depósito" o "tipo matriz", que se aplican a la piel y se usan durante un período de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de un compuesto de la fórmula (I). A manera de ejemplo solamente, estos dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel. En otras modalidades, se utilizan formulaciones transdérmicas de matriz.

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

En ciertas modalidades, los sistemas de suministro transdérmico incluyen potenciadores de penetración para ayudar a

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

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

Forma de Dosificación Tópicas

En ciertas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra mediante la aplicación tópica de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la forma de lociones, geles, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones o cremas. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica a la piel son soluciones acuosas, ungüentos, cremas, o geles, mientras que las formulaciones para administración oftálmica son soluciones acuosas. Estas formulaciones opcionalmente contienen solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores, y conservadores.

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

En ciertas modalidades, estas formulaciones tópicas incluyen potenciadores de la penetración para ayudar a suministrar uno o más compuestos de la fórmula (I), al tejido. Estos potenciadores de la penetración incluyen, pero no se limitan a, acetona; diferentes alcoholes, tales como etanol, oleílo, y tetrahidro-furilo; sulfóxidos de

alquilo, tales como sulfóxido de dimetilo; dimetil-acetamida; dimetil-formamida; polietilenglicol; pirrolidonas, tales como polivinil-pirrolidona; los grados Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y diferentes ésteres de azúcar solubles e insolubles en agua, tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra mediante inhalación. Las formas de dosificación para administración inhalada se formulan como aerosoles o polvos secos. Las formulaciones en aerosol para administración mediante inhalación comprenden una solución o suspensión fina de cuando menos un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un solvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. En adición, estas composiciones farmacéuticas opcionalmente comprenden una base de polvo, tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol, o almidón, y opcionalmente un modificador del desempeño, tal como L-leucina u otro aminoácido, y/o sales de metales de ácido esteárico, tales como estearato de magnesio o de calcio.

En ciertas modalidades, los compuestos de la fórmula (I), se van a administrar directamente al pulmón mediante inhalación utilizando un Inhalador de Dosis Medida ("MDI"), el cual utiliza latas que contienen un propelente de bajo punto de ebullición adecuado,

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

En ciertas modalidades, la composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la

fórmula (Ib), o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, descrita en la presente, también contiene uno o más potenciadores de absorción. En ciertas modalidades, estos potenciadores de absorción incluyen, pero no se limitan a, glicocolato de sodio, caprato de sodio, N-lauril-ß-D-maltopiranosida, EDTA, y micelas mixtas.

En ciertas modalidades, la composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra nasalmente. Las formas de dosificación para administración nasal se formulan como aerosoles, soluciones, gotas, geles o polvos secos.

En ciertas modalidades, la composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra rectalmente en la forma de supositorios, enemas, ungüento, cremas, espumas rectales, o geles rectales. En ciertas modalidades, los supositorios se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas, manteca de cacao, u otros glicéridos.

En ciertas modalidades, la composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra oftálmicamente como gotas para los ojos. Estas formulaciones son soluciones acuosas que opcionalmente contienen solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad,

reguladores, y conservadores.

En ciertas modalidades, la composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra óticamente como gotas para los oídos. Estas formulaciones son soluciones acuosas que opcionalmente contienen solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores, y conservadores.

En ciertas modalidades, la composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula como una preparación de depósito. Estas formulaciones se administran mediante implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular), o mediante inyección intramuscular. En ciertas modalidades, estas formulaciones incluyen materiales poliméricos o hidrofóbicos (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable), o resinas de intercambio de iones, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

En una modalidad adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se adaptan para su administración oral para el tratamiento de enfermedades infecciosas virales y/o los trastornos asociados con la actividad de TLR7.

En una modalidad adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se adaptan para administración intramuscular para el tratamiento de enfermedades infecciosas virales y/o los trastornos asociados con TLR7.

En una modalidad adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se adaptan para su administración oral para el tratamiento de enfermedades infecciosas y/o los trastornos asociados con TLR7.

En una modalidad adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se adaptan para su administración oral para el tratamiento de enfermedades bacterianas y/o los trastornos asociados con TLR7.

En una modalidad adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se adaptan para su administración oral para el tratamiento de enfermedades fúngicas y/o los trastornos asociados con TLR7.

En una modalidad adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se adaptan para su administración oral para el tratamiento de cáncer

asociado con TLR7.

En una modalidad adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se adaptan para administración intravenosa para el tratamiento de cáncer asociado con TLR7.

En una modalidad adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se adaptan para su administración como gotas para los ojos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas y/o los trastornos asociados con TLR7.

En una modalidad adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se adaptan para su administración tópica para el tratamiento de enfermedades dermatológicas y/o los trastornos asociados con TLR7.

En una modalidad adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se adaptan para su administración tópica para el tratamiento de queratosis actínica. En una modalidad adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se adaptan para su administración tópica como

una crema para el tratamiento de queratosis actínica.

En una modalidad adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se adaptan para su administración tópica para el tratamiento de carcinoma de células basales. En una modalidad adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se adaptan para su administración tópica como una crema para el tratamiento de carcinoma de células basales.

En una modalidad adicional, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se adaptan para su administración mediante inhalación para el tratamiento de enfermedades respiratorias y/o los trastornos asociados con TLR7. En ciertas modalidades, la enfermedad respiratoria es asma alérgico.

En la presente, se proporcionan los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y la composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en la activación de la actividad de TLR7, y de esta manera se utilizan para la prevención o el

tratamiento de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de TLR7. Los compuestos de la fórmula (I), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las composiciones farmacéuticas, son agonistas de TLR7.

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

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

Tratamiento de Combinación

En ciertas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra solo (sin un agente terapéutico adicional) para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de TLR7 descritos en la presente.

En otras modalidades, un compuesto de la fórmula (I), o una

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

En otras modalidades, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, y se administra para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de TLR7 descritos en la presente.

En otras modalidades, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en secuencia con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de TLR7 descritos en la presente.

En otras modalidades, los tratamientos de combinación incluyen la administración de un compuesto de la fórmula (I), o de

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

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

En ciertas modalidades, los tratamientos de combinación incluyen la administración de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), de una manera concurrente con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de TLR7 descritos en la presente.

En ciertas modalidades, los tratamientos de combinación incluyen la administración de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de una

composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) formulado con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las enfermedades y/o los trastornos asociados con la actividad de TLR7 descritos en la presente.

En ciertas modalidades de las terapias de combinación descritas en la presente, los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y los agentes terapéuticos adicionales, actúan de una forma aditiva. En ciertas modalidades de las terapias de combinación descritas en la presente, los compuestos de la fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los agentes terapéuticos adicionales, actúan de una forma sinérgica.

En otras modalidades, un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un paciente que no se haya sometido anteriormente o que no se esté sometiendo en la actualidad al tratamiento con otro agente terapéutico.

Los agentes terapéuticos adicionales utilizados en combinación con un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen, pero no se limitan a, antibióticos o agentes antibacterianos, agentes

antieméticos, agentes anti-fúngicos, agentes anti-inflamatorios, agentes antivirales, inhibidores de enzimas virales o agentes contra el cáncer.

En ciertas modalidades, la composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son composiciones inmunogénicas.

En otras modalidades, los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son inmuno-potenciadores e imparten un efecto inmunoestimulante después de su administración cuando se comparan con las formulaciones que no contienen un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El efecto inmunoestimulante referido en la presente con frecuencia es una mejora del efecto de la composición inmunogénica. En ciertas modalidades, la mejora de la eficacia de la composición inmunogénica es por cuando menos el 10 por ciento en relación con el efecto de la composición inmunogénica en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertas modalidades, la mejora de la eficacia de la composición inmunogénica es por cuando menos el 20 por ciento en relación con el efecto de la composición inmunogénica en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertas modalidades, la mejora de la eficacia de la composición inmunogénica es por cuando menos el 30 por ciento en relación con el efecto de la composición

inmunogénica en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertas modalidades, la mejora de la eficacia de la composición inmunogénica es por cuando menos el 40 por ciento en relación con el efecto de la composición inmunogénica en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertas modalidades, la mejora de la eficacia de la composición inmunogénica es por cuando menos el 50 por ciento en relación con el efecto de la composición inmunogénica en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertas modalidades, la mejora de la eficacia de la composición inmunogénica es por cuando menos el 60 por ciento en relación con el efecto de la composición inmunogénica en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertas modalidades, la mejora de la eficacia de la composición inmunogénica es por cuando menos el 70 por ciento en relación con el efecto de la composición inmunogénica en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertas modalidades, la mejora de la eficacia de la composición inmunogénica es por cuando menos el 80 por ciento en relación con el efecto de la composición inmunogénica en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertas modalidades, la mejora de la eficacia de la composición inmunogénica es por cuando menos el 90 por ciento en relación con el efecto de la composición inmunogénica en ausencia del potenciador inmunitario. En ciertas modalidades, la mejora de la eficacia de la composición inmunogénica es por cuando menos el 100 por ciento en relación con el efecto de la composición inmunogénica en ausencia del potenciador inmunitario.

Las composiciones inmunogénicas como se dan a conocer en la presente, se pueden utilizar en un método para provocar o potenciar una respuesta inmunitaria en un mamífero, el cual comprende el paso de administrar una cantidad efectiva de una composición inmunogénica como se da a conocer en la presente. La respuesta inmunitaria es de preferencia protectora, y de preferencia involucra anticuerpos y/o inmunidad mediada por células.

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

En ciertas modalidades, las composiciones inmunogénicas que se dan a conocer en la presente, se pueden utilizar en la elaboración de un medicamento para provocar una respuesta inmunitaria en un mamífero. El mamífero es de preferencia un ser humano, pero puede ser, por ejemplo, una vaca, un cerdo, un pollo, un gato o un perro.

Una manera de verificar la eficacia del tratamiento terapéutico involucra monitorear la infección por el patógeno después de la administración de las composiciones inmunogénicas dadas a conocer en la presente. Una manera de verificar la eficacia del tratamiento profiláctico involucra monitorear las respuestas inmunitarias, sistémicamente (tal como monitorear el nivel de producción de IgG1 e IgG2a) y/o mucosalmente (tal como monitorear el nivel de producción de IgA), contra los antígenos incluidos en, o administrados en conjunto con, las composiciones inmunogénicas

dadas a conocer en la presente después de la administración de la composición inmunogénica (y del antígeno, si se administra por separado). Típicamente, las respuestas de los anticuerpos en suero específicos del antígeno se determinan después de la inmunización pero antes del estímulo, mientras que las respuestas de los anticuerpos mucosos específicos del antígeno se determinan después de la inmunización y después del estímulo.

Otra manera de evaluar la inmunogenicidad de las composiciones inmunogénicas dadas a conocer en la presente, en donde el antígeno es una proteína, es expresar las proteínas de una manera recombinante para rastrear el suero o las secreciones mucosas del paciente mediante inmunomanchado y/o microarreglos.

Una reacción positiva entre la proteína y la muestra del paciente indica que el paciente ha montado una respuesta inmunitaria a la proteína en cuestión. Este método también se puede utilizar para identificar los antígenos y/o epítopos inmunodominantes dentro de los antígenos de proteína.

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

Las composiciones inmunogénicas dadas a conocer en la presente se administrarán en términos generales directamente a un sujeto. Se puede llevar a cabo el suministro directo mediante inyección parenteral (por ejemplo, subcutáneamente, intra-peritonealmente, intravenosamente, intramuscularmente, o al espacio

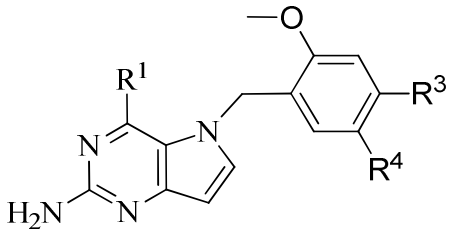
intersticial de un tejido), o mucosalmente, tal como mediante administración rectal, oral (por ejemplo, tableta, aerosol), vaginal, tópica, transdérmica o transcutánea, intranasal, ocular, aural, pulmonar, u otra administración a las mucosas.

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

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

Ciertos aspectos y ejemplos de la invención, se proporcionan en la siguiente lista de modalidades enumeradas. Se reconocerá que las características especificadas en cada modalidad se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar otras modalidades de la presente invención.

1. Los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables, los isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I):



Fórmula (I)

R^1 es $–NHR^6$ o $–NHCHR^6R^9$;

R^3 es H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

R^4 es H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

en donde, cuando R^3 es H, entonces R^4 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

o cuando R^4 es H, entonces R^3 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

L_1 es $-(CH_2)_m-$;

L_2 es $-(CH_2)_m-$;

$L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

R^6 es -alquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^7 es -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R^9 es L_1OH;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de -OH;

R^{12} es:

a) un tetrazolilo insustituido;

b) un tetrazolilo sustituido con $-L_1C(=O)OH$;

o

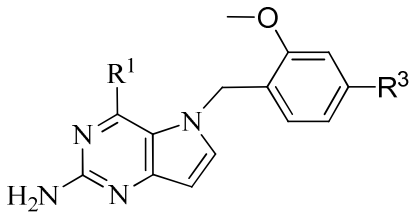
c) un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O sustituido con -C(=O)OH;

cada m se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3, y 4,

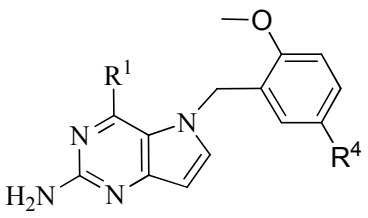
y

cada n se selecciona independientemente a partir de 0, 1, 2, 3, y 4.

2. En ciertas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib):



Fórmula (Ia)



Fórmula (Ib).

3. En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I),

R^1 es $–NHR^6$ o $–NHCHR^6R^9$;

R^3 es H, $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

R^4 es H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$ o tetrazolilo;

en donde, cuando R^3 es H, entonces R^4 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C$

(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$ o tetrazolilo;

o cuando R^4 es H, entonces R^3 es $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

L_1 es $-(CH_2)_m-$;

L_2 es $-(CH_2)_m-$;

$L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

R^6 es -alquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^7 es -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; metilo;

R^9 es L_1OH;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de -OH;

R^{12} es:

a) un tetrazolilo insustituido;

b) un tetrazolilo sustituido con $-L_1C(=O)OH$;

o

c) un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O sustituido con -C(=O)OH;

cada m se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3, y 4,

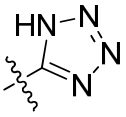
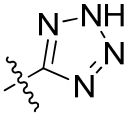
y

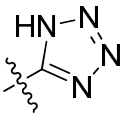
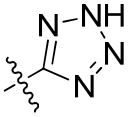
cada n se selecciona independientemente a partir de 0, 1, 2, 3, y 4.

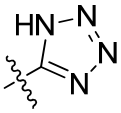
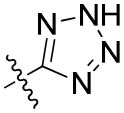
4. En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula

(I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib),

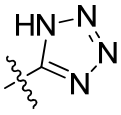
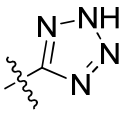
R^1 es $-NHR^6$ o $-NHCHR^6R^9$;

R^3 es H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$,  o  ; I;

R^4 es H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$,  o  ;

en donde, cuando R^3 es H, entonces R^4 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$,  o  ;

o cuando R^4 es H, entonces R^3 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$,

 ,  ;

L_1 es $-(CH_2)_m-$;

L_2 es $-(CH_2)_m-$;

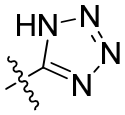
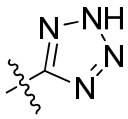
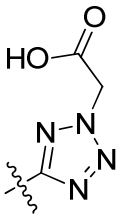
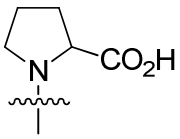
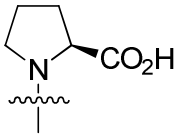
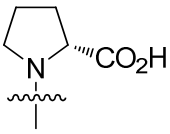
$L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

R^6 es -alquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^7 es -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R^9 es L_1OH;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de -OH;

R^{12} es  ,  ,  ,  ,  o  ;

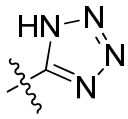
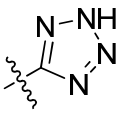
cada m se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3, y 4,

y

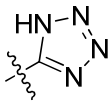
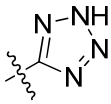
cada n se selecciona independientemente a partir de 0, 1, 2, 3, y 4.

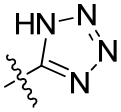
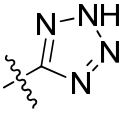
5. En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib),

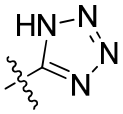
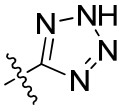
R^1 es $–NHR^6$ o $–NHCHR^6R^9$;

R^3 es H, $-OL_2C(=O)OH$,  o  ; I;

R^4 es H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH,

-L_2C(=O)OH, -L_7C(=O)OH,  o  ;

en donde, cuando R^3 es H, entonces R^4 es -L_2R^{12}, -OL_2R^{12}, -$C(CH_3)_2R^{12}$, -P(=O)$(OH)_2$, -P(=O)OH(OR^7), -CF_2R^{12}, -CF_2C(=O)OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L_2C(=O)OH, -L_7C(=O)OH,  o  ;

o cuando R^4 es H, entonces R^3 es -OL_2C(=O)OH,  ,  ;

L_1 es -$(CH_2)_m$-;

L_2 es -$(CH_2)_m$-;

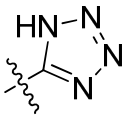
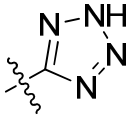
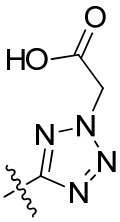
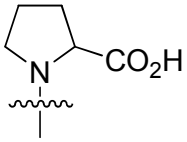
L_7 = -$(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n$-;

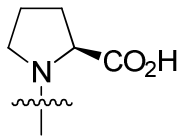
R^6 es -alquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

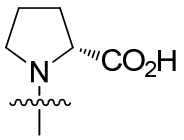
R^7 es -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R^9 es L_1OH;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de -OH;

R^{12} es  ,  ,  ,  ,



o


;

cada m se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3, y 4,

y

cada n se selecciona independientemente a partir de 0, 1, 2, 3, y 4.

6. En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib), L_1 es $-CH_2-$; L_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; L_7 = $-(CH_2)_2(CHR^{11}CH_2)_2-$; R^6 es -alquilo de 4 átomos de carbono o -alquilo de 5 átomos de carbono; R^7 es metilo, etilo, o propilo, y R^{11} es OH.

7. En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib), R^1 es $–NHR^6$; R^3 es H; R^4 es $-L_2R^{12}$; L_2 es $-(CH_2)_m-$; R^6 es -alquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^{12} es:

a) un tetrazolilo insustituido;

b) un tetrazolilo sustituido con $-L_1C(=O)OH$;

o

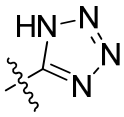
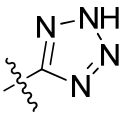
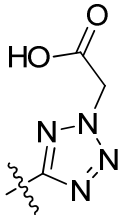
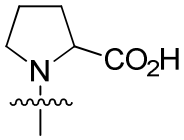
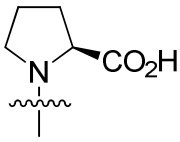
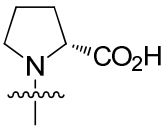
c) un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O sustituido con -C(=O)OH,

y

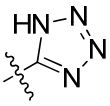
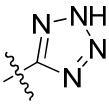
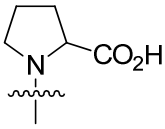
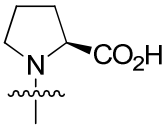
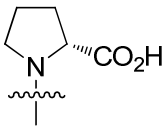
cada m se selecciona independientemente a partir de 1,

2, 3, y 4.

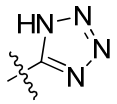
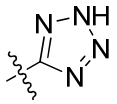
8. En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib), R^1 es $-NHR^6$; R^3 es H; R^4 es $-L_2R^{12}$; L_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; R^6 es -alquilo de 5 átomos de carbono; y

R^{12} es  ,  ,  ,  ,  o  .

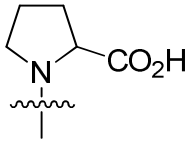
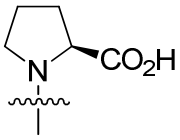
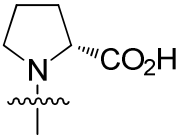
9. En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib), R^1 es $-NHR^6$; R^3 es H; R^4 es $-L_2R^{12}$; L_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; R^6 es -alquilo de 5 átomos de carbono; y

R^{12} es  ,  ,  ,  o  .

10. En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib), R^1 es $-NHR^6$; R^3 es H; R^4 es $-L_2R^{12}$; L_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; R^6 es -alquilo de 5 átomos de carbono; y

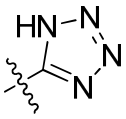
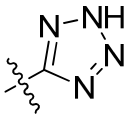
R^{12} es  o  .

11. En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib), R^1 es $-NHR^6$; R^3 es H; R^4 es $-L_2R^{12}$; L_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; R^6 es -alquilo de 5 átomos de carbono; y

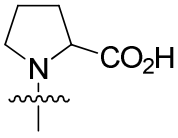
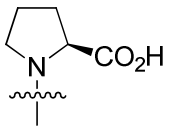
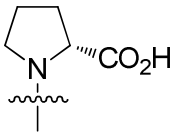
R^{12} es  ,  o  .

12. En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib), R^1 es $-NHR^6$; R^3 es H; R^4 es $-L_2C(=O)OH$; L_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; y R^6 es -alquilo de 5 átomos de carbono.

13. En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib),

R^{12} es  o  .

14. En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib),

R^{12} es  ,  o  .

15. En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib), el compuesto se selecciona a partir de:

5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metoxi)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

(S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol;

(S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-pentan-1-ol;

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-etil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

N4-hexil-5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

(S)-2-((2-amino-5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol;

ácido 2-(5-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-2-il)-acético;

5-(2-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-propan-2-il)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

(S)-2-((5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-propan-2-il)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol;

5-(5-(difluoro(1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

ácido 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-2,2-difluoro-acético;

(3R,5R)-ácido 7-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-3,5-dihidroxi-heptanoico;

ácido 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acético;

(S)-ácido 2-(3-((2-amino-4-((1-hidroxi-hexan-2-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acético;

ácido 3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-benzoico;

ácido (3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-fosfónico;

(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-fosfonato ácido de metilo;

(E)-ácido 3-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acrílico;

ácido 3-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-propanoico;

(S)-ácido 3-(3-((2-amino-4-((1-hidroxi-hexan-2-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-propanoico;

(S)-ácido 1-(4-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico;

(R)-ácido 1-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico, y

ácido 2-(4-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-fenoxi)-acético.

16. En ciertas modalidades de los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib), el compuesto se selecciona a partir de:

ácido 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acético;

ácido 3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-benzoico;

5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-etil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

(S)-ácido 1-(4-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico, y

(R)-ácido 1-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico.

17. Otra modalidad es la de los métodos para utilizar los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib), y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (Ia), y de la fórmula (Ib).

18. Otra modalidad es la de las composiciones farmacéuticas

que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas modalidades de estas composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica se formula para administración intravenosa, administración intravítrea, administración intramuscular, administración oral, administración rectal, inhalación, administración nasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica. En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas están en la forma de una tableta, una píldora, una cápsula, un líquido, un inhalante, una solución para aspersión nasal, un supositorio, una solución, una emulsión, un ungüento, gotas para los ojos o gotas para los oídos. En otras modalidades, estas composiciones farmacéuticas incluyen además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

19. Otra modalidad es la de los medicamentos para el tratamiento de un paciente con una enfermedad o un trastorno asociado con la actividad del receptor TLR7, y los medicamentos incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib).

20. Otra modalidad es el uso de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con la actividad de TLR7.

21. En ciertas modalidades del uso de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), en la elaboración

de un medicamento, la enfermedad es una enfermedad infecciosa, una enfermedad infecciosa viral, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria, una enfermedad dermatológica, una enfermedad autoinmune, una enfermedad proliferativa celular o cáncer.

22. En ciertas modalidades del uso de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), en la elaboración de un medicamento, la enfermedad es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma de células basales, cáncer de vejiga, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de mama, VIH, hepatitis, hepatitis C o lupus.

23. En ciertas modalidades del uso de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), en la elaboración de un medicamento, la enfermedad es hepatitis B, hepatitis C, cáncer colo-rectal o carcinoma hepatocelular.

24. Otra modalidad es la de los métodos para activar un receptor TLR7, en donde el método incluye administrar a un sistema o a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o de sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo, activando de esta manera el receptor TLR.

25. En ciertas modalidades de estos métodos para activar un

receptor TLR7, los métodos incluyen administrar el compuesto a una célula o sistema de tejido, o a un sujeto humano o animal.

26. Otra modalidad es la de los métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con la actividad de TLR7, en donde el método incluye administrar a un sistema o a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o de sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tratando de esta manera la enfermedad o el trastorno.

27. En ciertas modalidades de estos métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con la actividad de TLR7, los métodos incluyen administrar el compuesto a una célula o sistema de tejido, o a un sujeto humano o animal.

28. En ciertas modalidades de estos métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con la actividad de TLR7, la enfermedad o condición es una enfermedad infecciosa, una enfermedad infecciosa viral, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria, una enfermedad dermatológica, una enfermedad autoinmune, una enfermedad proliferativa celular o cáncer.

29. En ciertas modalidades de estos métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con la actividad de TLR7, la enfermedad o condición es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de

Crohn, bronquitis, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma de células basales, cáncer de vejiga, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de mama, VIH, hepatitis, hepatitis C o lupus.

30. En ciertas modalidades de estos métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con la actividad de TLR7, la enfermedad o condición es hepatitis B, hepatitis C, cáncer colo-rectal o carcinoma hepatocelular.

31. Otra modalidad es la de los métodos para el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular, el cual comprende administrar a un sistema o a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib), o de sales farmacéuticamente aceptables del mismo; en donde la enfermedad proliferativa celular es cáncer de vejiga, linfoma, osteosarcoma, melanoma, o un tumor de mama, renal, de próstata, colo-rectal, de tiroides, de ovario, pancreático, neuronal, de pulmón, uterino o un tumor gastrointestinal.

32. En ciertas modalidades de estos métodos para el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular, la enfermedad proliferativa celular es cáncer colo-rectal o carcinoma hepatocelular.

33. Otra modalidad es la de los compuestos para utilizarse en un método de tratamiento médico, en donde el método de tratamiento médico es para el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad del receptor TLR7, en donde la enfermedad se selecciona a

partir de una enfermedad infecciosa, una enfermedad infecciosa viral, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria, una enfermedad dermatológica, una enfermedad autoinmune, una enfermedad proliferativa celular o cáncer, y en donde el compuesto es un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib).

34. En ciertas modalidades del uso en un método de tratamiento médico, la enfermedad o condición es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma de células basales, cáncer de vejiga, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de mama, VIH, hepatitis, hepatitis C o lupus.

35. En ciertas modalidades del uso en un método de tratamiento médico, la enfermedad es hepatitis B, hepatitis C, cáncer colo-rectal o carcinoma hepatocelular.

EJEMPLOS

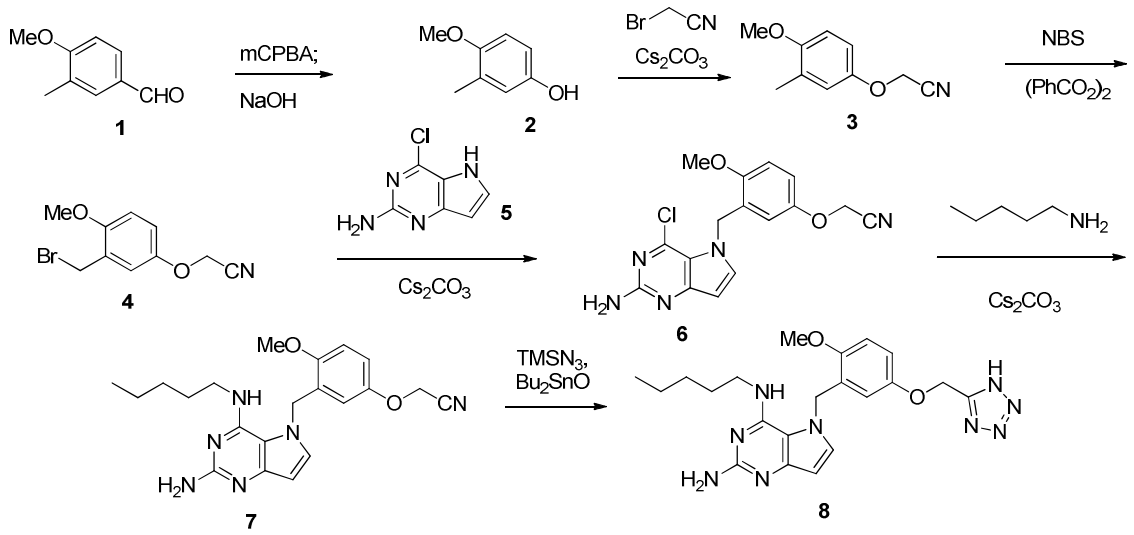
Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de ciertos compuestos de ejemplo de la fórmula (I). La Tabla 1 da los valores EC_{50} del TLR7 Humano (nM) obtenidos utilizando estos compuestos de ejemplo.

Síntesis de los Compuestos de Ejemplo

Ejemplo 1

5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metoxi)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-

[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina



Paso 1: Preparación de 4-metoxi-3-metil-fenol (**2**)

A un matraz de fondo redondo que contenía 4-metoxi-3-metil-benzaldehído (1 equivalente) en CH_2Cl_2 (0.3M), se le agregó m-CPBA (1.2 equivalentes) en CH_2Cl_2 (0.2M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se apagó con un exceso de tiosulfato de sodio (acuoso) saturado, y se trató con un exceso de NaOH 2N (acuoso). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, el pH se ajustó a 7 con $NaHCO_3$, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los materiales orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El compuesto del título (**2**) se utilizó crudo en el siguiente paso.

Paso 2: Preparación de 2-(4-metoxi-3-metil-fenoxi)-acetonitrilo (**3**)

A un matraz de fondo redondo que contenía el 4-metoxi-3-metil-fenol (**2**, 1 equivalente) a partir del paso anterior, Cs_2CO_3 (2.5 equivalentes), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.25M), se le agregó bromo-acetonitrilo (2 equivalentes). La reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 16 horas, se apagó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. Los materiales orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, para proporcionar el producto de nitrilo **3**.

Paso 3: Preparación de 2-(3-(bromo-metil)-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo (**4**)

A un matraz de fondo redondo que contenía 2-(4-metoxi-3-metil-fenoxi)-acetonitrilo (**3**, 1 equivalente) a partir del paso anterior, $(PhCO_2)_2$ (0.01 equivalentes), y CCl_4 (0.25M), se le agregó NBS (1 equivalente). La reacción se agitó a 75°C durante 1 hora, se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, para proporcionar el bromuro **4**.

Paso 4: Preparación de 2-(3-((2-amino-4-cloro-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo (**6**)

A un matraz de fondo redondo que contenía la 4-cloro-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2-amina **5** comercialmente disponible (1 equivalente), N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.25M), y Cs_2CO_3 (1.2 equivalentes), se le agregó el 2-(3-(bromo-metil)-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo (**4**, 1 equivalente) a partir del paso anterior. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se apagó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. Los materiales orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El compuesto del título (**6**) se utilizó crudo en el siguiente paso.

Paso 5: Preparación de 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-

pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo (**7**)

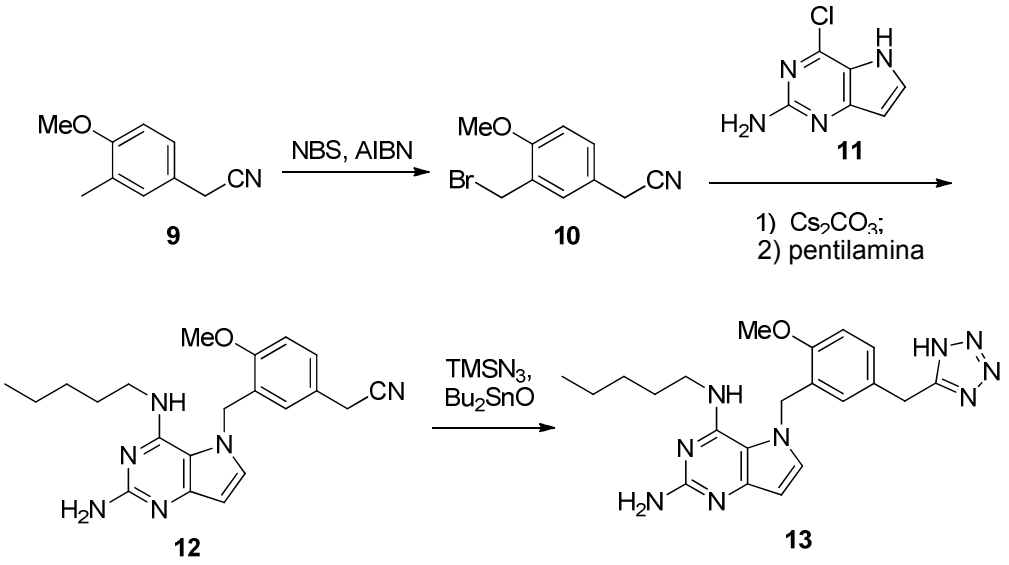
A un matraz de fondo redondo que contenía el 2-(3-((2-amino-4-cloro-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo (**6**, 1 equivalente) a partir del paso anterior, Cs_2CO_3 (2 equivalentes), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.25M), se le agregó pentil-amina (2 equivalentes). La reacción se agitó a 90°C durante 16 horas, se apagó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. Los materiales orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, para proporcionar el producto del título **7**.

Paso 6: Preparación de 5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metoxi)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina (**8**)

A un matraz de fondo redondo que contenía el 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo (**7**, 1 equivalente) a partir del paso anterior, Bu_2SnO (2 equivalentes), y NMP (0.25M), se le agregó $TMSN_3$ (10 equivalentes). La reacción se agitó a 125°C durante 16 horas, se apagó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. Los materiales orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el producto de tetrazol **8**. ^{1}H RMN (d-DMSO): δ 7.39 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.47-3.42 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.26 -1.21 (m, 2H), 1.15-1.09 (m, 2H), 0.82 (t, 3H). LRMS [M+H] = 438.2.

Ejemplo 2

5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina



Paso 1: Preparación de 2-(3-(bromo-metil)-4-metoxi-fenil)-acetonitrilo (**10**)

A un matraz de fondo redondo que contenía el 2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-acetonitrilo **9** (1 equivalente), AIBN (0.07 equivalentes), y CCl_4 (0.25M), se le agregó NBS (1.1 equivalentes). La reacción se agitó a 75°C durante 1 hora, se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, para proporcionar el producto **10**.

Paso 2: Preparación de 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acetonitrilo (**12**)

A una solución de la 2,4-dicloro-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidina comercialmente disponible **11** (1 equivalente), y Cs_2CO_3 (4 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.3M), se le agregó

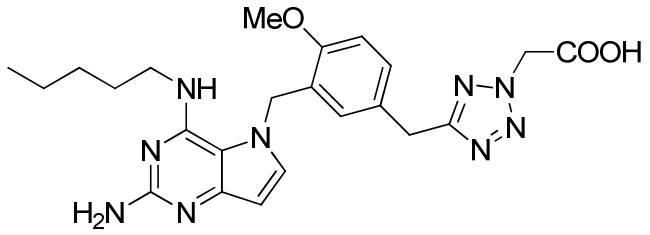
el 2-(3-(bromo-metil)-4-metoxi-fenil)-acetonitrilo (**10**) a partir del paso anterior (1.1 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, entonces se trató con pentil-amina (3 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 horas, se apagó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto **12**.

Paso 3: Preparación de 5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina (**13**)

A un matraz de fondo redondo que contenía el 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acetonitrilo (**12**) a partir del paso anterior (1 equivalente), Bu_2SnO (2 equivalentes), y NMP (0.25M), se le agregó $TMSN_3$ (10 equivalentes). La reacción se agitó a 125°C durante 16 horas, se apagó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. Los materiales orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el producto de tetrazol **13**. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.25 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (br s, 1H), 6.62 (br s, 2H), 6.04 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 2H), 1.45-1.41 (m, 2H), 1.29-1.20 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 2H), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LRMS [M+H]=422.3.

Ejemplo 3

Ácido 2-(5-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-2-il)-acético



Preparación de ácido 2-(5-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-2-il)-acético

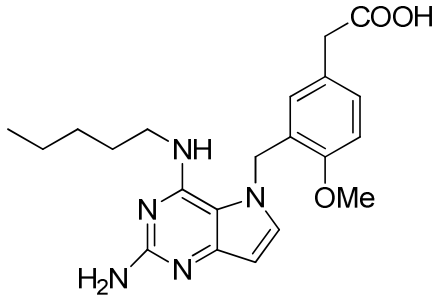
A una solución de la 5-(5-((2H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina (**13**) (Ejemplo 2) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (0.15 M), se le agregó 2-bromo-acetato de etilo (0.95 equivalentes), y K_2CO_3 (4.0 equivalentes). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, y entonces se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar un sólido blanco.

A la solución del sólido blanco anterior en EtOH/THF (1:1, volumen/volumen 0.02 M), se le agregó NaOH 2.0 N (2.0 equivalentes). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces se purificó mediante HPLC de preparación para proporcionar el compuesto del título. Sal de ácido trifluoro-acético (TFA) = ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.38-7.37 (m, 3H), 7.27 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 2H), 1.46-1.38

(m, 2H), 1.26-1.16 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H), 0.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LRMS [M+H] = 480.2.

Ejemplo 4

Ácido 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acético

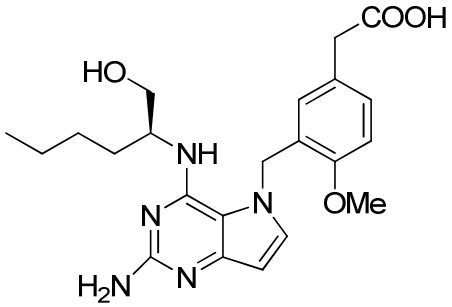


Preparación de ácido 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acético

El 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acetonitrilo (**12**) (Ejemplo 2, paso 2) se suspendió en EtOH: NaOH 4N (volumen/volumen = 1:2, 0.1 M). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. Después de la neutralización con HCl 1N, el compuesto del título se recolectó mediante filtración como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ (d-DMSO): δ 7.38 (d, 1H), 7.25 (br s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.29-1.20 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 2H), 0.82 (t, 3H). LRMS [M+H] = 398.2.

Ejemplo 5

(S)-ácido 2-(3-((2-amino-4-((1-hidroxi-hexan-2-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acético

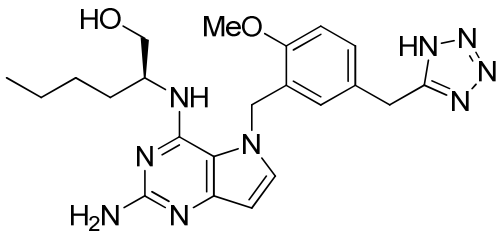


Preparación de (S)-ácido 2-(3-((2-amino-4-((1-hidroxi-hexan-2-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acético

El (S)-ácido 2-(3-((2-amino-4-((1-hidroxi-hexan-2-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acético se preparó utilizando el mismo protocolo que en el Ejemplo 4. Se utilizó (S)-2-amino-hexan-1-ol en lugar de pentil-amina. ¹H RMN (d-DMSO): δ 12.23 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.36 (br, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.38-3.33 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.24-1.08(m, 3H), 1.00-0.85 (m, 2H), 0.76 (t, 3H). LRMS [M+H] = 428.2.

Ejemplo 6

(S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol

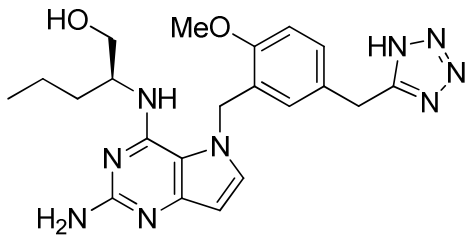


Preparación de (S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol

El (S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol se preparó siguiendo protocolos similares a aquéllos del Ejemplo 2. Se utilizó (S)-2-amino-hexan-1-ol en lugar de N-pentil-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.34 (br s, 2H), 6.07 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.42-3.31 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 1H), 1.27-1.12 (m, 3H), 1.05-0.95 (m, 2H), 0.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); LRMS [M+H]=452.3.

Ejemplo 7

(S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-pentan-1-ol



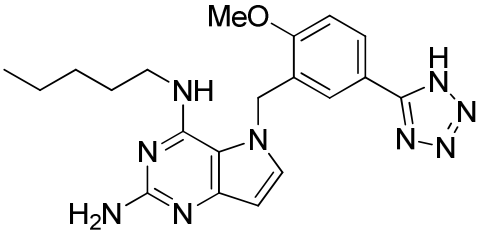
Preparación de (S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-pentan-1-ol

El (S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-pentan-1-ol se preparó siguiendo protocolos similares a aquéllos del Ejemplo 2. Se utilizó (S)-2-amino-pentan-1-ol en lugar de pentil-amina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.45 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H),

6.34 (br s, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 2H), 1.44-1.36 (m, 1H), 1.23-1.13 (m, 1H), 1.01-0.89 (m, 2H), 0.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LRMS [M+H]=438.2.

Ejemplo 8

5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina

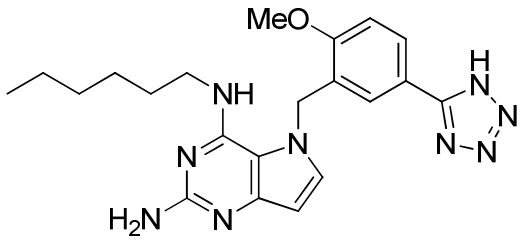


Preparación de 5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina

La 5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina se preparó siguiendo protocolos similares a aquéllos del Ejemplo 2, Pasos 2-3. Se utilizó 3-(cloro-metil)-4-metoxi-benzonitrilo (McKillop, A. y colaboradores, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1933-36) en lugar del 2-(3-(bromo-metil)-4-metoxi-fenil)-acetonitrilo (**10**) en el paso 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.87 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.61 (br s, 1H), 5.48 (br s, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.30-3.26 (m, 2H), 1.42-1.34 (m, 2H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H), 0.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); LRMS [M+H]=408.2.

Ejemplo 9

N4-hexil-5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina

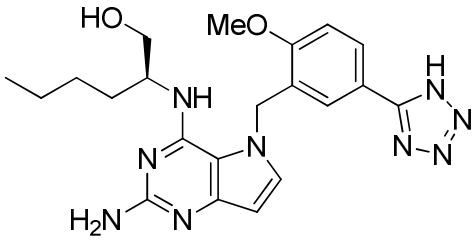


Preparación de N4-hexil-5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina

La N4-hexil-5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina se preparó siguiendo protocolos similares a aquéllos del Ejemplo 2, Pasos 2-3. Se utilizó 3-(cloro-metil)-4-metoxi-benzonitrilo (McKillop, A. y colaboradores, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1933-36) en lugar del 2-(3-(bromo-metil)-4-metoxi-fenil)-acetonitrilo (**10**), y se utilizó N-hexil-amina en lugar de N-pentil-amina, en el paso 2. Sal de ácido trifluoro-acético (TFA) = ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.3 (br s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.40 (br s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.3 (dd, 2H), 6.27 (d, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.51-3.40 (m, 2H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.10-0.94 (m, 6H), 0.74 (t, 3H); LRMS [M+H]=422.3.

Ejemplo 10

(S)-2-((2-amino-5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol

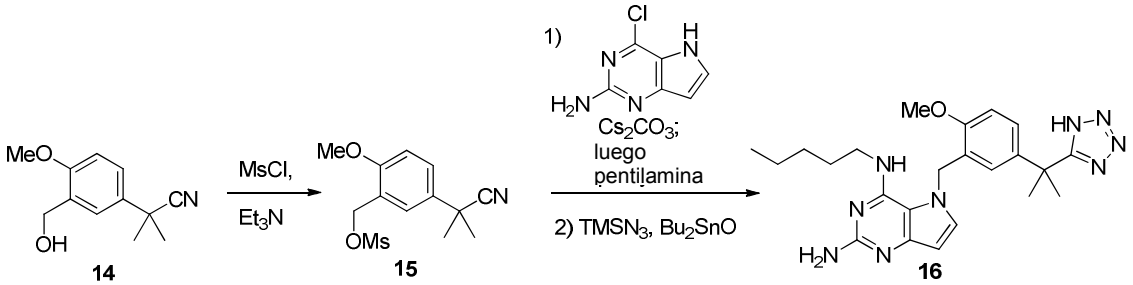


Preparación de (S)-2-((2-amino-5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol

El (S)-2-((2-amino-5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol se preparó siguiendo protocolos similares a aquéllos del Ejemplo 2, pasos 2-3. Se utilizó 3-(cloro-metil)-4-metoxi-benzonitrilo (McKillop, A. y colaboradores, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1933-36) en lugar del 2-(3-(bromo-metil)-4-metoxi-fenil)-acetonitrilo (**10**), y se utilizó (S)-2-amino-hexan-1-ol en lugar de N-pentil-amina, en el paso 2. LRMS [M+H]=438.2.

Ejemplo 11

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-propan-2-il)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina



Paso1: Preparación de metan-sulfonato de 5-(2-ciano-propan-2-il)-2-metoxi-bencilo (**15**)

A una solución a 0°C de 2-(3-(hidroxi-metil)-4-metoxi-fenil)-2-

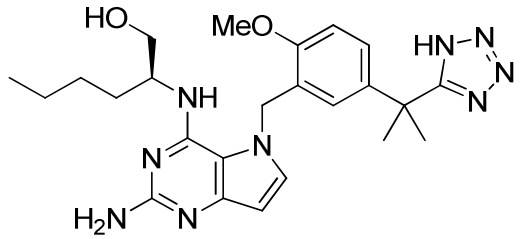
metil-propano-nitrilo (**14**, 1 equivalente) (Shetty, R.; Moffett, K. K. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 8021) en CH_2Cl_2, se le agregaron Et_3N (3 equivalentes), y MsCl (1.2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se apagó con agua, y se extrajo con CH_2Cl_2. Los materiales orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se utilizó crudo en la siguiente reacción.

Paso 2-3: Preparación de 5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-propan-2-il)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina (**16**)

El compuesto del título se preparó utilizando protocolos similares a aquéllos del Ejemplo 2, Pasos 2-3. Se utilizó el metan-sulfonato de 5-(2-ciano-propan-2-il)-2-metoxi-bencilo (**15**) a partir del paso anterior en lugar del 2-(3-(bromo-metil)-4-metoxi-fenil)-acetonitrilo (**10**). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.01 (br s, 1H), 6.96 (br s, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.28-1.18 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H), 0.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LRMS [M+H]=450.3.

Ejemplo 12

(S)-2-((5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-propan-2-il)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol

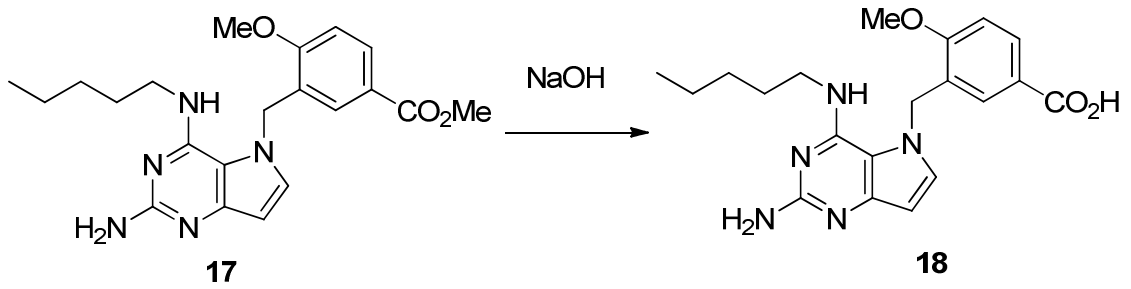


Preparación de (S)-2-((5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-propan-2-il)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol

El (S)-2-((5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-propan-2-il)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol se preparó siguiendo protocolos similares a aquéllos del Ejemplo 11. Se utilizó (S)-2-amino-hexan-1-ol en lugar de N-pentil-amina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.37 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.12 (br s, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.56 (d, 1H), 5.44 (d, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.35 (d, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.39-1.24 (m, 1H), 1.24-1.08 (m, 3H), 1.00-0.84 (m, 2H), 0.75 (t, 3H); LRMS [M+H]=480.3.

Ejemplo 13

Ácido 3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-benzoico



Paso 1: Preparación de 3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-benzoato de metilo (**17**)

El 3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-benzoato de metilo (**17**) se preparó siguiendo el mismo protocolo que en el Ejemplo 2, Pasos 2-3. Se utilizó 3-(cloro-

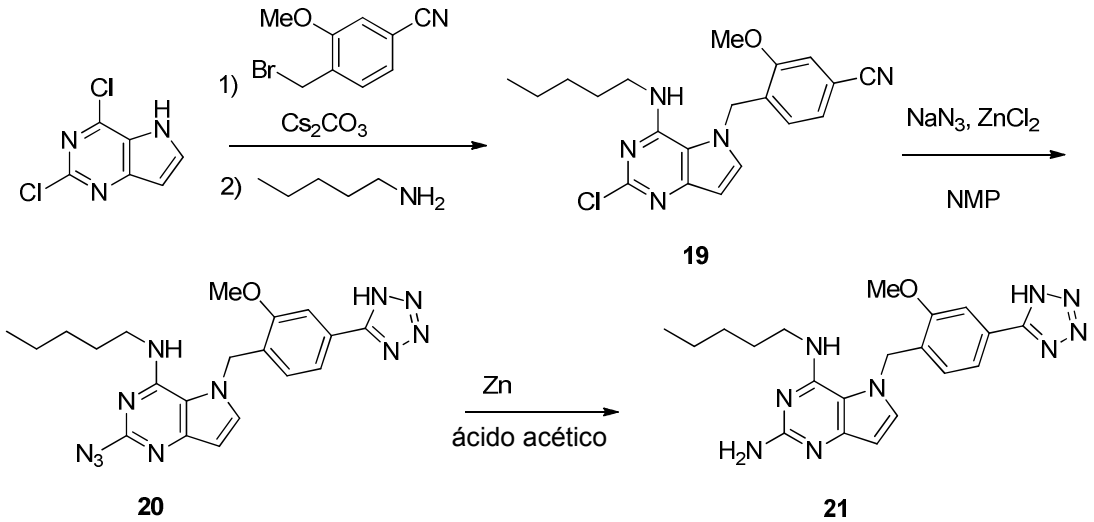
metil)-4-metoxi-benzoato de metilo en lugar de 2-(3-(bromo-metil)-4-metoxi-fenil)-acetonitrilo (**10**).

Paso 2: Preparación de ácido 3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-benzoico (**18**)

A una solución del 3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-benzoato de metilo (**17,** a partir del paso anterior, 1 equivalente) en EtOH (0.1M), se le agregó NaOH 2N (2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche y la reacción entera se purificó por medio de HPLC en fase inversa, para proporcionar el producto. Sal de ácido trifluoro-acético (TFA) = ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.90 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.44 (q, 2H), 1.46-1.38 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.76 (t, 3H). LRMS [M+H] = 384.2.

Ejemplo 14

5-(2-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina



Paso 1: Preparación de 4-((2-cloro-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-benzonitrilo (**19**)

A una solución de la 2,4-dicloro-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidina comercialmente disponible (1 equivalente), y Cs_2CO_3 (4 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.3M), se le agregó el 4-(bromo-metil)-3-metoxi-benzonitrilo comercialmente disponible (1.1 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, entonces se trató con pentil-amina (3 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 horas, se apagó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto **19**.

Paso 2: Preparación de 2-azido-5-(2-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-N-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-amina (**20**)

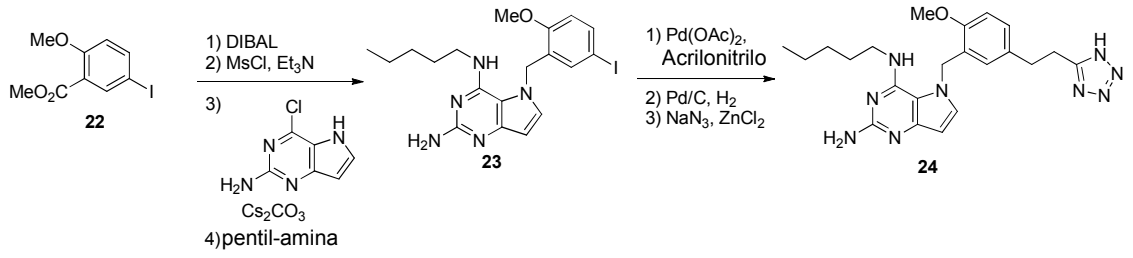
Una pasta acuosa del 4-((2-cloro-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-benzonitrilo (**19**) a partir del paso anterior (1 equivalente), $ZnCl_2$ (10 equivalentes), y NaN_3 (15 equivalentes) en NMP (0.3M), se calentó a 150°C durante 4 horas, entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con agua, después de lo cual, se precipitó el producto **20**. El producto **20** se aisló mediante filtración al vacío y se utilizó crudo en el siguiente paso.

Paso 3: Preparación de 5-(2-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina (**21**)

Una pasta acuosa de la 2-azido-5-(2-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-N-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-amina cruda (**20**, a partir del paso anterior, 1 equivalente), y polvo de Zn (30 equivalentes) en AcOH (0.3M), se calentó a 80°C durante 15 horas, entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con 10 por ciento de metanol (MeOH)/CH_2Cl_2, y se filtró a través de un cojín de Celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el producto **21**. Sal de ácido trifluoro-acético (TFA) = ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.4 (br s, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.45 (br s, 2H), 7.35 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.43 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.45-1.37 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 2H), 1.02-0.95 (m, 2H), 0.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LRMS [M+H]=408.2.

Ejemplo 15

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-etil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina



Pasos 1-3: Preparación de 5-(5-yodo-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-

pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina (**23**)

A una solución del 5-yodo-2-metoxi-benzoato de metilo **22** (1 equivalente) en tetrahidrofurano (THF) (0.3M) a 0°C, se le agregó DIBAL (2.1 equivalentes). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se enfrió a 0°C, y se apagó con Na_2SO_4 (acuoso) saturado hasta que se formó un sólido blanco fino. Se agregó un exceso de Na_2SO_4 sólido, y la mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite, y se lavó con éter. El filtrado se concentró al vacío, para proporcionar un sólido blanco. El sólido blanco se disolvió en CH_2Cl_2 (0.3M), se enfrió a 0°C, y se trató con Et_3N (2 equivalentes) y MsCl (1.2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se apagó con agua, y se extrajo con CH_2Cl_2. Los materiales orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se utilizó crudo en la siguiente reacción.

A una solución de la 2,4-dicloro-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidina comercialmente disponible (1 equivalente), y Cs_2CO_3 (4 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.3M), se le agregó el residuo a partir de lo anterior (1.1 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y entonces se trató con pentil-amina (3 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 horas, se apagó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para

proporcionar el producto **23**.

Pasos 4-6: Preparación de 5-(5-(2-(2H-tetrazol-5-il)-etil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina (**24**)

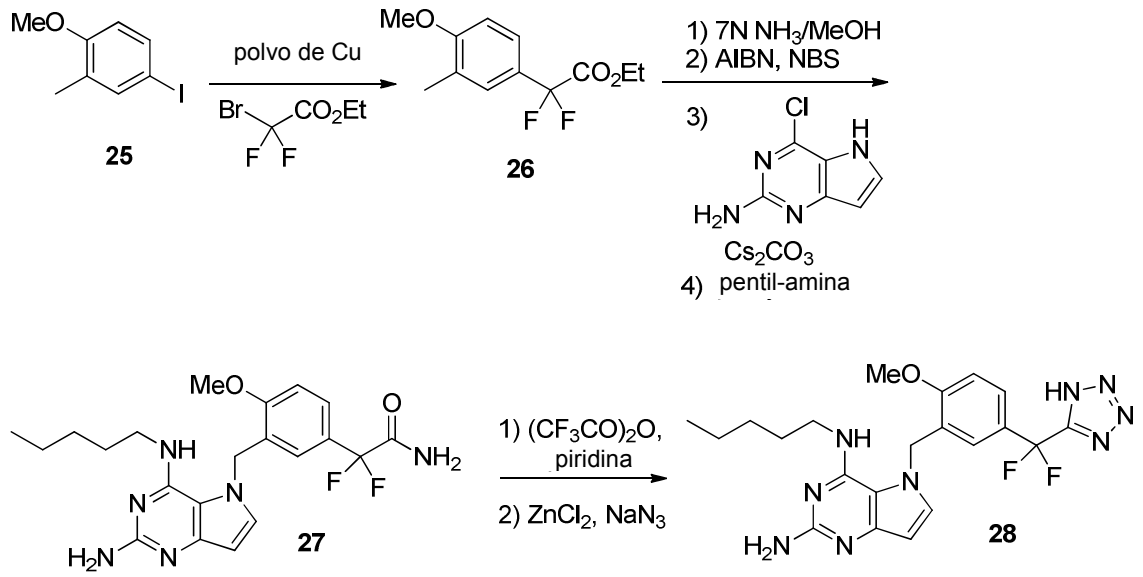
A una solución de la 5-(5-yodo-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina (**23**) a partir del paso anterior en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1.0 M), se le agregaron acetato de paladio (0.3 equivalentes), trietil-amina (1.3 equivalentes), y acrilonitrilo (1.0 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 40 minutos con microondas. Se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el producto para la siguiente reacción.

A una solución del producto anterior en metanol (MeOH) (0.1 M), se le agregó paladio sobre carbón (al 10 por ciento en peso, 0.3 equivalentes), y la suspensión se agitó bajo hidrógeno durante 1 hora a temperatura ambiente. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró, para la cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el producto. A una solución del producto anterior en NMP (0.1 M), se le agregó cloruro de zinc (7.0 equivalentes), y azida de sodio (7.0 equivalentes). La suspensión se calentó a 150°C durante 20 horas, y se enfrió para la purificación mediante HPLC en fase inversa para proporcionar la 5-(5-(2-(2H-tetrazol-5-il)-etil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina (**24**). Sal de ácido trifluoro-acético (TFA) = ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.16, (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.31 (d, *J* = 2.8, 1H), 7.28 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.56

(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H), 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LRMS [M+H] = 436.3.

Ejemplo 16

5-(5-(difluoro(1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina



Paso 1: Preparación de 2,2-difluoro-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-acetato de etilo (**26**)

A una solución 4-yodo-1-metoxi-2-metil-benceno (1 equivalente), y 2-bromo-2,2-difluoro-acetato de etilo (2 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.3M), se le agregó polvo de Cu (3 equivalentes). La pasta acuosa de la reacción se calentó a 80°C durante 1.5 días, se apagó con NaH_2PO_4 (acuoso) saturado, y se

extrajo con acetato de etilo. Los materiales orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto **26**.

Pasos 2-4: 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-2,2-difluoro-acetamida (**27**)

El 2,2-difluoro-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-acetato de etilo (**26**) a partir del paso anterior se trató con amoníaco 7N en metanol (MeOH) (5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se concentró al vacío, para proporcionar un sólido blanco. El sólido blanco se disolvió en CCl_4 (0.3M), y se trató con AIBN (0.08 equivalentes), y NBS (1.2 equivalentes). La pasta acuosa de la reacción se agitó a 70°C durante 15 horas. Los sólidos se removieron mediante filtración al vacío. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se utilizó crudo en la siguiente reacción.

A una solución de la 2,4-dicloro-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidina comercialmente disponible (1 equivalente), y Cs_2CO_3 (4 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.3M), se le agregó el residuo a partir de lo anterior (1.1 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y entonces se trató con pentil-amina (3 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 horas, se apagó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo

se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto **27**.

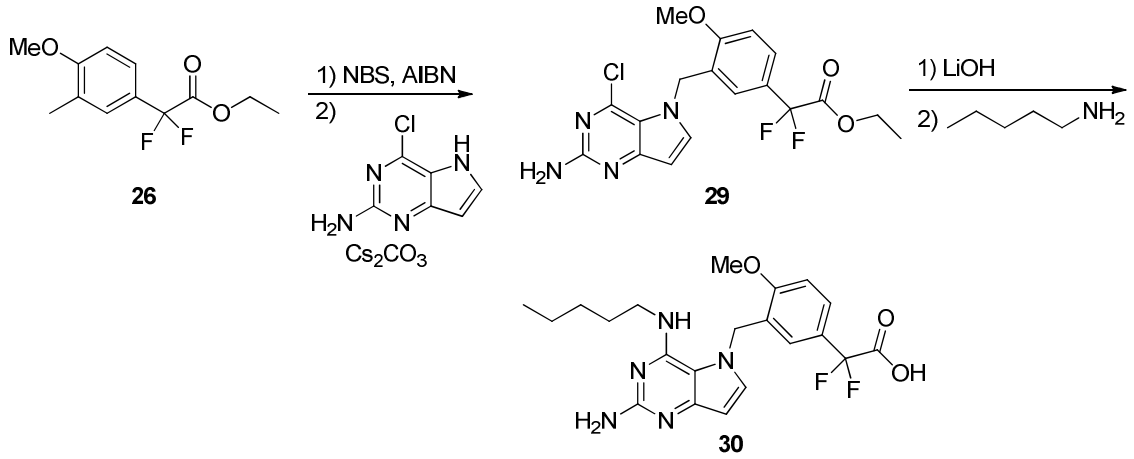
Pasos 5-6: Preparación de 5-(5-(difluoro(1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina (**28**)

A la 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-2,2-difluoro-acetamida (**27**) a partir del paso anterior en CH_2Cl_2 (0.1M) a 0°C, se le agregó piridina (10 equivalentes), seguida por anhídrido trifluoro-acético (1.3 equivalentes). Después de 3 horas, se agregó anhídrido trifluoro-acético adicional (1.3 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas adicionales, se apagó con $NaHCO_3$ (acuoso) saturado, y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en NMP (0.3M), y se trató con NaN_3 (7 equivalentes), y $ZnCl_2$ (7 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar la 5-(5-(difluoro(1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina (**28**). Sal de ácido trifluoro-acético (TFA) = ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.22 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 1.44-1.31 (m, 2H), 1.24-1.11 (m, 2H), 1.08-0.93 (m, 2H), 0.77 (t, 3H); LRMS [M+H]=458.2.

Ejemplo 17

Ácido 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-

il)-metil)-4-metoxi-fenil)-2,2-difluoro-acético



Pasos 1-2: Preparación de 2-(3-((2-amino-4-cloro-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-2,2-difluoro-acetato de etilo (**29**)

El 2,2-difluoro-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-acetato de etilo (**26**) (a partir del Ejemplo 16, paso 1) se disolvió en CCl_4 (0.3 M). Se agregaron NBS (1.0 equivalentes) y AIBN (0.05 equivalentes), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 horas. Se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar un aceite incoloro.

A una solución de la 4-cloro-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2-amina comercialmente disponible (1.0 equivalentes), y Cs_2CO_3 (1.3 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (DMF), se le agregó el aceite a partir de lo anterior (1.0 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se apagó con agua, y se extrajo con el 10 por ciento de metanol (MeOH)/dicloro-metano

(DCM) (volumen/volumen). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el compuesto (**29**), como un sólido blanco.

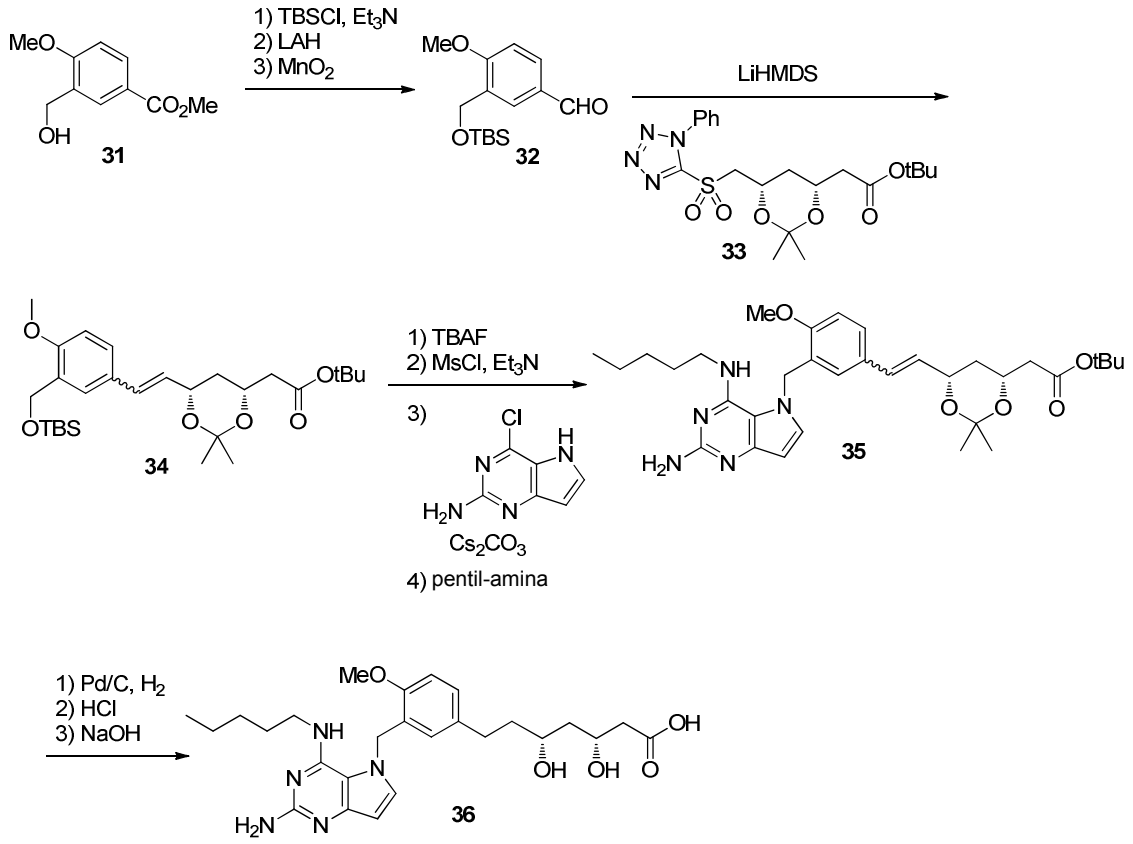
Pasos 3-4: Preparación de ácido 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-2,2-difluoro-acético (**30**)

A una solución del 2-(3-((2-amino-4-cloro-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-2,2-difluoro-acetato de etilo (**29**) en agua/MeOH (1:1, volumen/volumen, 0.3 M) a partir del paso anterior, se le agregó LiOH (1.4 equivalentes), y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se apagó con HCl 1N (1.0 equivalentes). La solución se concentró, y el residuo se utilizó crudo para la siguiente reacción.

A una solución del residuo anterior en NMP (0.1 M), se le agregó pentil-amina (3.0 equivalentes). La solución se calentó a 100°C durante 2 horas, y se enfrió hasta la temperatura ambiente para la purificación mediante HPLC en fase inversa para proporcionar el ácido 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-2,2-difluoro-acético (**30**), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.47-7.44 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.47 -3.41 (m, 2H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.15-1.10 (m, 2H), 0.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LRMS [M+H] = 434.1.

Ejemplo 18

(3R,5R)-ácido 7-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-3,5-dihidroxi-heptanoico



Pasos 1-3: Preparación de 3-(((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-metil)-4-metoxi-benzaldehído (**32**)

A una solución en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.3M) del 3-(hidroxi-metil)-4-metoxi-benzoato de metilo comercialmente disponible (**31**) (1 equivalente), se le agregaron Et_3N (3 equivalentes), y TBSCl (1.4 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, se apagó con agua,

y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (0.3M), y se agregó, a 0°C, a una pasta acuosa en tetrahidrofurano (THF) (0.3M) de laH (1 equivalente). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora, se enfrió a 0°C, y se apagó con Na_2SO_4 (acuoso) saturado hasta que se formó un sólido blanco fino. Se agregó un exceso de Na_2SO_4 sólido, y la mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite, y se lavó con éter. El filtrado se concentró al vacío, para proporcionar un aceite transparente. El aceite transparente se disolvió en 1,4-dioxano (0.6M), y se trató con MnO_2 (2.1 equivalentes). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 1 hora, se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de un cojín de Celite. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto de aldehído **32**.

Paso 4: Preparación de 2-((4R,6S)-6-(3-(((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-metil)-4-metoxi-estiril)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-acetato de terbutilo (**34**)

A una solución a -78°C en tetrahidrofurano (THF) (0.3M) del aldehído **32** a partir del paso anterior (1 equivalente), y la sulfona comercialmente disponible **33** (1.3 equivalentes), se le agregó LHMDS (2.6 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, se apagó con $NaHCO_3$ (acuoso) saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera,

se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto de alqueno **34**.

Pasos 5-7: Preparación de 2-((4R,6S)-6-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-estiril)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-acetato de terbutilo (**35**)

A una solución en tetrahidrofurano (THF) (0.3M) del alqueno **34** a partir del paso anterior (1 equivalente), se le agregó TBAF 1M/THF (1.5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se apagó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (0.3M), se enfrió a 0°C, y se trató con Et_3N (2 equivalentes), y MsCl (1.2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se apagó con agua, y se extrajo con CH_2Cl_2. Los materiales orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se utilizó crudo en la siguiente reacción.

A una solución de la 2,4-dicloro-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidina comercialmente disponible (1 equivalente), y Cs_2CO_3 (4 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.3M), se le agregó el residuo a partir de lo anterior (1.1 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y entonces se trató con pentil-amina (3 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 horas, se apagó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con

salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto **35**.

Pasos 8-10: Preparación de (3R,5R)-ácido 7-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-3,5-dihidroxi-heptanoico (**36**)

Una pasta acuosa en acetato de etilo (0.3M) del 2-((4R,6S)-6-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-estiril)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-acetato de terbutilo (**35**) a partir del paso anterior (1 equivalente), y Pd al 10 por ciento sobre carbón (1 equivalente), se purgó por medio de burbujeo con un globo de hidrógeno durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas, se diluyó con acetato de etilo, y se filtró sobre un cojín de Celite. El filtrado se concentró, y el residuo se disolvió en MeCN (0.03M), y se trató con HCl 0.1M (3 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, y se trató con NaOH 1M (11 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas, el pH se ajustó a 7-8, y la reacción entera se purificó por medio de HPLC en fase inversa, para proporcionar el producto **36**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7.41 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.54-5.45 (m, 2H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 2H), 1.62-1.40 (m, 6H), 1.33-1.21 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.87 (t, 3H); LRMS [M+H]=500.3.

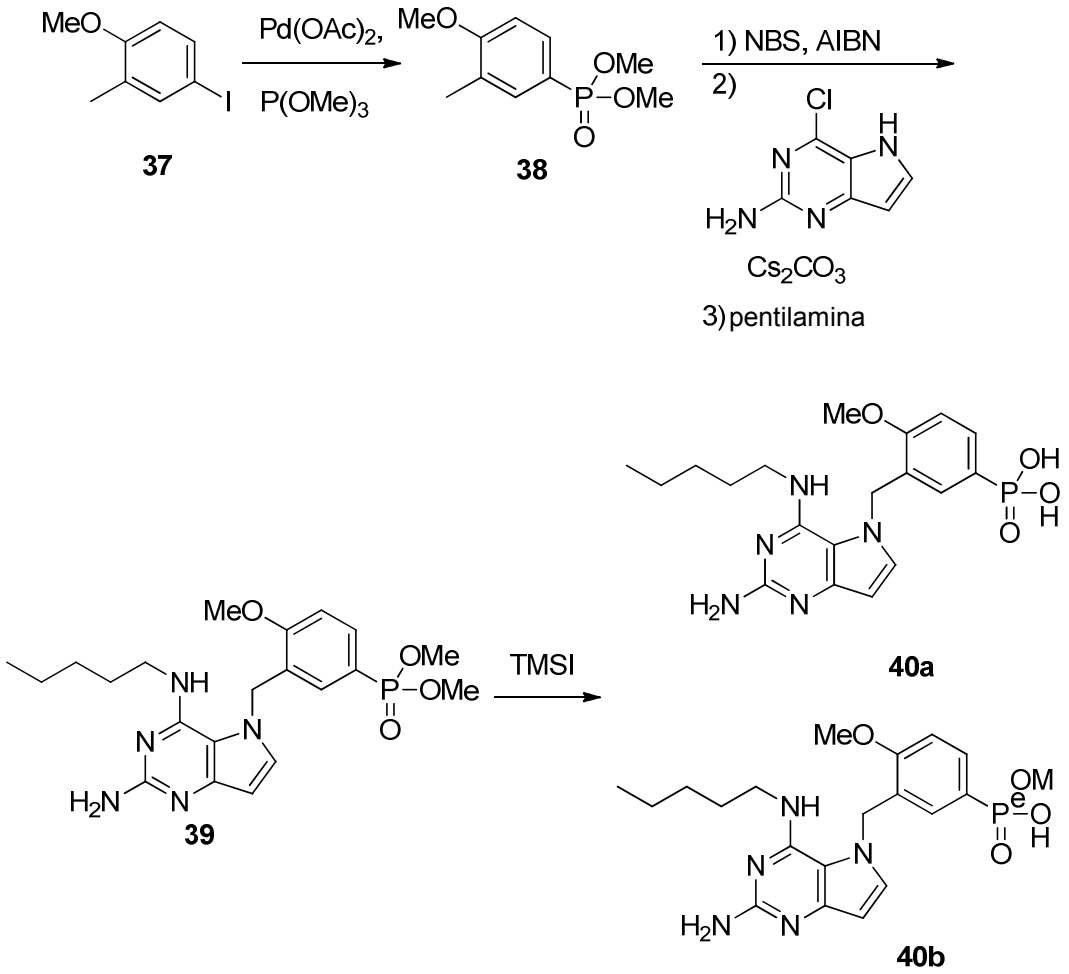
Ejemplo 19

Ácido (3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-fosfónico

y

Ejemplo 20

(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-fosfonato ácido de metilo



Paso 1: Preparación de (4-metoxi-3-metil-fenil)-fosfonato de dimetilo (**38**)

El 4-yodo-1-metoxi-2-metil-benceno **37** (1 equivalente,

comercialmente disponible), fosfito de trimetilo (1.1 equivalentes), y acetato de paladio (0.1 equivalentes), se agregaron a acetonitrilo (0.4 M) en un tubo de microondas, y se irradiaron a 160°C durante 1 hora con agitación. La purificación ISCO (columna de sílice) proporcionó el producto del título **38**, como un aceite incoloro.

Pasos 2-3: Preparación de (3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-fosfonato de dimetilo (**39**)

El (3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-fosfonato de dimetilo (**39**) se preparó siguiendo el mismo protocolo que en el Ejemplo 2, Pasos 1-2, utilizando el (4-metoxi-3-metil-fenil)-fosfonato de dimetilo (**38**) en lugar del 2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-acetonitrilo (**9**) en el paso 1.

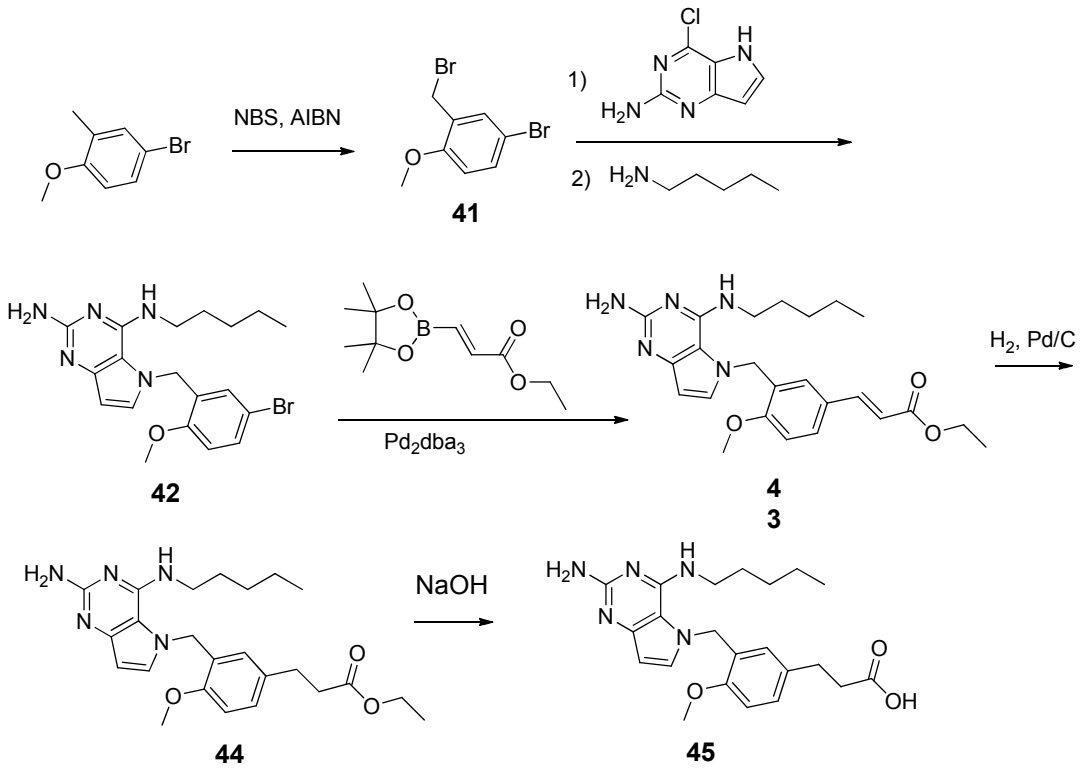
Preparación de ácido (3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-fosfónico (**40a**), y (3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-fosfonato ácido de metilo (**40b**)

El (3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-fosfonato de dimetilo (**39**) a partir del paso anterior, se trató con TMSI para proporcionar el ácido (3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-fosfónico (**40a**) LRMS [M+H] = 420.2, y el (3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-fosfonato ácido de metilo (**40b**) ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 12.38 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.43 (q, 2H),

3.35 (d, 3H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H), 0.80 (t, 3H). LRMS [M+H] = 434.2

Ejemplo 21

Ácido 3-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-propanoico



Paso 1: Preparación de 4-bromo-2-(bromo-metil)-1-metoxi-benceno (**41**)

El 4-bromo-1-metoxi-2-metil-benceno (comercialmente disponible, 1.0 equivalente) se disolvió en cloroformo (0.1 M), y se trató con N-bromo-succinimida (1.1 equivalentes), y azo-bis-iso-butironitrilo (AIBN, cantidad catalítica). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante ISCO (columna

de gel de sílice, EtOAc/hexanos), para proporcionar el 4-bromo-2-(bromo-metil)-1-metoxi-benceno como un sólido blanco (**41**).

Paso 2: Preparación de 5-(5-bromo-2-metoxi-bencil)-N^4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina (**42**)

La 4-cloro-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2-amina (comercialmente disponible, 1 equivalente) se disolvió en NMP (0.1 M), y se agitó a temperatura ambiente bajo N_2. Se agregó carbonato de potasio (1 equivalente), seguido por la adición de 4-bromo-2-(bromo-metil)-1-metoxi-benceno **41** (a partir del paso anterior, 1 equivalente), para dar una suspensión. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y la LCMS mostró la conversión completa. Se agregó N-pentil-amina (2 equivalentes), seguida por carbonato de potasio (1 equivalente). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía ISCO (del 0 al 100 por ciento de EtOAc en hexanos), para proporcionar el producto de 5-(5-bromo-2-metoxi-bencil)-N^4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina **42**, como un sólido blanco.

Paso 3: Preparación de (E)-3-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acrilato de etilo (**43**)

La 5-(5-bromo-2-metoxi-bencil)-N^4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina **42** (a partir del paso anterior, 1 equivalente), (E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-acrilato de etilo (1.5

equivalentes), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0) (0.1 equivalentes), 2-diciclohexil-fosfino-2′,6′-dimetoxi-bifenilo (Sphos, 0.2 equivalentes), y K_3PO_4 (2 equivalentes), se disolvieron en 4:1 de n-butanol:agua (0.1 M). Después de desgasificar con N_2, el recipiente se selló y se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apagó con un volumen igual de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (**43**), como un sólido blanco.

Paso 4: Preparación de 3-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-propanoato de etilo (**44**)

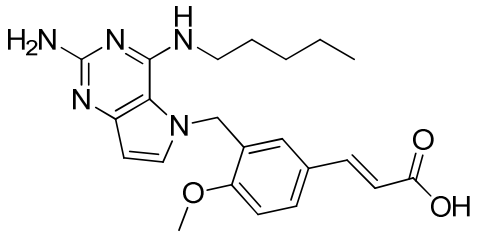
El (E)-3-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acrilato de etilo (**43**) (a partir del paso anterior, 1 equivalente), y paladio al 10 por ciento sobre carbón (0.1 equivalentes), se suspendieron en etanol (0.1 M). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de H_2 durante la noche con agitación. Los solventes se removieron al vacío, y el producto crudo se purificó mediante ISCO (DCM-EtOAc, gel de sílice), para proporcionar el producto (**44**), como un sólido blanco.

Paso 5: Preparación de ácido 3-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-propanoico (**45**)

El 3-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-propanoato de etilo (**44**) (a partir del paso anterior, 1 equivalente) se disolvió en EtOH, y se agregó NaOH 2N (2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. la reacción entera se purificó por medio de HPLC en fase inversa, para proporcionar el producto **45**. ^{1}H RMN (MeOD) δ 7.37 (d, 1H), 7.22 (1H), 7.01 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.53 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.36 -1.24 (m, 2H), 1.18 -1.10 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.3, 3H). LRMS [M+H] = 412.2

Ejemplo 22

(E)-ácido 3-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acrílico



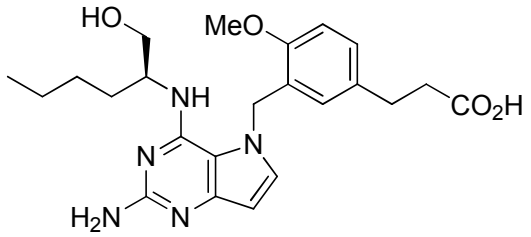
Preparación de (E)-ácido 3-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acrílico

El (E)-ácido 3-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acrílico se preparó utilizando protocolos similares a aquéllos del Ejemplo 21, paso 5. Se utilizó el (E)-3-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acrilato de etilo (**43**, del Ejemplo 20, el paso 3)

en lugar del 3-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-propanoato de etilo (**44**). ¹H RMN (MeOD): δ 7.61 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 2H), 1.14 -1.07 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.3, 3H). LRMS [M+H] = 410.2

Ejemplo 23

(S)-ácido 3-(3-((2-amino-4-((1-hidroxi-hexan-2-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-propanoico

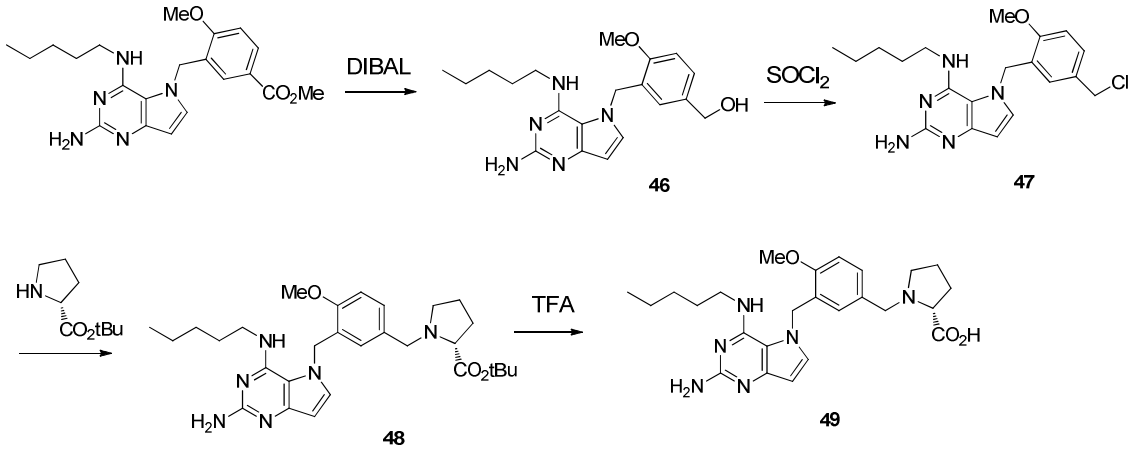


Preparación de (S)-ácido 3-(3-((2-amino-4-((1-hidroxi-hexan-2-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-propanoico

El (S)-ácido 3-(3-((2-amino-4-((1-hidroxi-hexan-2-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-propanoico se preparó utilizando protocolos similares a aquéllos del Ejemplo 21. Se utilizó el (S)-2-amino-hexan-1-ol en lugar de la N-pentil-amina, en el paso 2. ¹H RMN (d-DMSO): δ 7.31 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.01 (d, 1H), 5.70 (br, 2H), 5.47 (d, 1H), 5.29 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.36-3.25 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.32 (t, 2H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.17-1.08 (m, 3H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.75 (t, 3H). LRMS [M+H] = 442.2.

Ejemplo 24

(R)-ácido 1-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico



Paso1: Preparación de (3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-metanol (**46**)

A una solución del 3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-benzoato de metilo (a partir del Ejemplo 13, paso 1) en tetrahidrofurano (THF) (0.1M) a 0°C, se le agregó DIBAL (4 equivalentes). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora, se enfrió hasta 0°C, y se apagó con Na_2SO_4 (acuoso) saturado, hasta que se formó un sólido blanco fino. Se agregó un exceso de Na_2SO_4 sólido, y la mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante ISCO (columna de gel de sílice, MeOH/DCM), para proporcionar un sólido blanco.

Paso 2: Preparación de 5-(5-(cloro-metil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina (**47**)

A una solución del (3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-metanol (**46**) (a partir del paso anterior, 1 equivalente) en cloroformo (0.1M) a 0°C, se le agregó $SOCl_2$ (6 equivalentes). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se enfrió a 0°C, se apagó con $NaHCO_3$ (acuoso) saturado, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

Paso 3: Preparación de (R)-1-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxilato de terbutilo (**48**)

A una solución de la 5-(5-(cloro-metil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina (**47**, a partir del paso anterior, 1 equivalente) en dicloro-metano (DCM) (0.1M), a temperatura ambiente, se le agregó (R)-pirrolidin-2-carboxilato de terbutilo (4 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación en fase inversa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

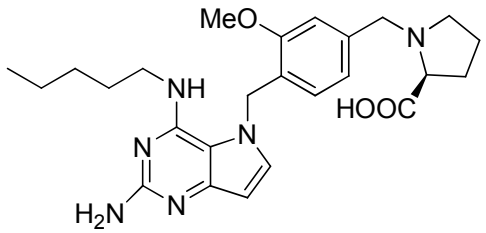
Paso 4: Preparación de (R)-ácido 1-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico (**49**)

A una solución del (R)-1-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-

pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxilato de terbutilo (**48**, a partir del paso anterior, 1 equivalente) en dicloro-metano (DCM) (0.5M), a temperatura ambiente, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (10 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se concentró al vacío, el producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación en fase inversa para proporcionar el compuesto del título **49** como un sólido blanco. ^{1}H RMN (d-DMSO): δ 12.58 (s, 1H), 7.48 (br, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.19-4.13 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.29-1.20 (m, 2H), 1.15-1.07 (m, 2H), 0.81 (t, 3H). LRMS [M+H] = 467.3

Ejemplo 25

(S)-ácido 1-(4-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico



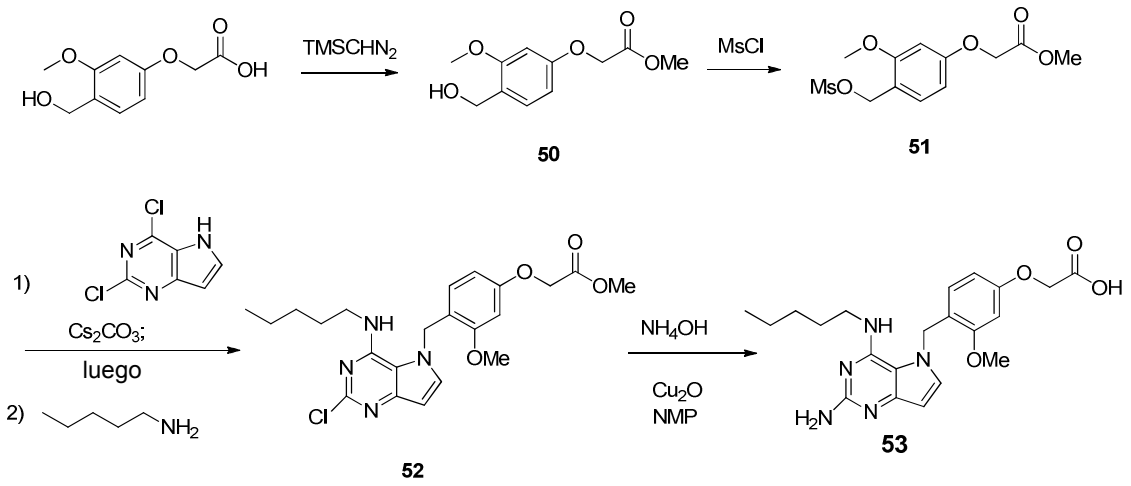
Preparación de (S)-ácido 1-(4-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico

El (S)-ácido 1-(4-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico se

preparó utilizando protocolos similares a aquéllos de los Ejemplos 13 y 24. Se utilizó 4-(cloro-metil)-3-metoxi-benzoato de metilo en lugar del 3-(cloro-metil)-4-metoxi-benzoato de metilo en el Ejemplo 13, paso 1. Se utilizó el (S)-pirrolidin-2-carboxilato de terbutilo en lugar del (R)-pirrolidin-2-carboxilato de terbutilo en el Ejemplo 24, paso 3. ¹H RMN (d-DMSO): δ 12.76 (s, 1H), 7.54 (br, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.14-4.37 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.47-3.42 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H), 0.81 (t, 3H). LRMS [M+H] = 467.3.

Ejemplo 26

Ácido 2-(4-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-fenoxi)-acético



Paso1: Preparación de 2-(4-(hidroxi-metil)-3-metoxi-fenoxi)-acetato de metilo (**50**)

El ácido 2-(4-(hidroxi-metil)-3-metoxi-fenoxi)-acético

(comercialmente disponible, 1 equivalente) se agitó en metanol (MeOH) (0.5 M) a 0°C. Se agregó por goteo trimetil-silil-diazometano (1.2 equivalentes). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se enfrió hasta 0°C, se apagó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: Preparación de 2-(3-metoxi-4-(((metil-sulfonil)-oxi)-metil)-fenoxi)-acetato de metilo (**51**)

El 2-(4-(hidroxi-metil)-3-metoxi-fenoxi)-acetato de metilo (**50**, 1 equivalente) a partir del paso anterior, se agitó en dicloro-metano (DCM) (1 M) a 0°C. Se agregaron por goteo trietil-amina (2.4 equivalentes), y cloruro de metan-sulfonilo (1.2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante otra hora a 0°C antes de apagarse con agua, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El producto crudo se llevó adelante directamente al siguiente paso.

Paso 3: Preparación de 2-(4-((2-cloro-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-fenoxi)-acetato de metilo (**52**)

El 2-(4-((2-cloro-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-fenoxi)-acetato de metilo (**52**) se preparó siguiendo el mismo protocolo que en el Ejemplo 14, paso 1, utilizando el 2-(3-metoxi-4-(((metil-sulfonil)-oxi)-metil)-fenoxi)-acetato de metilo (**51**, a partir del paso anterior) en lugar del 4-

(bromo-metil)-3-metoxi-benzonitrilo.

Paso 4: Preparación de ácido 2-(4-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-fenoxi)-acético (**53**)

A una solución del 2-(4-((2-cloro-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-fenoxi)-acetato de metilo (**52**, 1 equivalente, a partir del paso anterior) en NMP (1 M), en un tubo de microondas, se le agregó NH_4OH (volumen igual a NMP), seguido por óxido de cobre(I) (0.1 equivalente). El tubo se tapó, y la suspensión se calentó a 110°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC de preparación en fase inversa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$-CD_3OD): δ 7.22 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 2H), 1.19-1.13 (m, 2H), 0.86 (t, 3H). LRMS [M+H] = 414.2.

Ensayos

Los compuestos de la fórmula (I) se ensayaron para medir su capacidad como agonistas del receptor tipo Toll 7.

Ensayo de células mononucleares de sangre periférica humanas

Se probó la bioactividad de los compuestos de la fórmula (I) en el ensayo de sangre periférica humana (PBMC humanas) utilizando un panel de donadores humanos normales independientes de acuerdo con los lineamientos aprobados por el comité de revisión institucional. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC)

humanas se aislaron a partir de sangre periférica fresca utilizando un gradiente de densidad Ficoll (GE Healthcare 17-1440-03). Se pusieron en capas de 30 a 35 mililitros de sangre periférica humana sobre 15 mililitros de Ficoll en tubos cónicos de 50 mililitros, seguido por centrifugación a 1800 revoluciones por minuto (Centrífugo Eppendorf 5810R con tapas de riesgo biológico sobre las cubetas de tubos) a temperatura ambiente durante 30 minutos sin aceleración y sin freno. Las capas esponjosas entonces se recolectaron y se transfirieron a nuevos tubos cónicos de 50 mililitros, y se lavaron dos veces en un medio Complete consistente en RPMI 1640 (11875085 de Invitrogen Corporation, Carlsbad, California) complementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10 por ciento (Gibco 10099-141), Penicilina-Estreptomicina al 1 por ciento (Gibco#15140-122), aminoácidos no esenciales 1 mM (Gibco#11140-050), piruvato de sodio 1 mM (Gibco#11360-070), L-Glutamina 2 mM (Gibco#25030-081), y HEPES 1 mM (Gibco#15630-080). Entonces se contaron las células viables utilizando teñido con azul de Tripano, y se aplicaron a placas de fondo plano de 96 pozos (Becton Dickinson #353070) a 2 x 10^5 células por pozo en un volumen total de 200 microlitros del medio Complete. Los compuestos entonces se agregaron en un formato de respuesta a la dosis de 10 puntos, empezando en 100μM, a una dilución triple. Los pozos de los controles negativos recibieron una concentración igual de sulfóxido de dimetilo. Los sobrenadantes el cultivo se recolectaron después de una incubación de 18 a 24 horas a 37°C, con CO_2 al 5 por ciento, y se almacenaron a -20°C

hasta su uso adicional.

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

Ensayo de Gen Reportero

Las células de riñón embrionario humano 293 (HEK 293) se transfectaron establemente con el TLR7 humano y un vector reportero de luciferasa impulsado por NF-kB (pNifty-Luciferasa). Como un ensayo de control, se utilizaron Hek293 normales transfectadas con pNifty-Luc. Las células se cultivaron en DMEM complementado con L-glutamina 2 mM, suero bovino fetal inactivado por calor al 10 por ciento, penicilina y estreptomicina al 1 por ciento, 2 microgramos/mililitro de puromicina (InvivoGen #ant-pr-5), y 5 microgramos/mililitro de blasticidina (Invitrogen #46-1120). El regulador de ensayo de Luciferasa Bright-Glo^{MR} y el sustrato fueron suministrados por Promega #E263B y #E264B (sustrato y regulador de ensayo, respectivamente). Las placas de fondo transparente de 384 pozos fueron suministradas por Greiner Bio-one (#789163-G), y fueron las placas a la medida con código de barras.

Las células se aplicaron a 25,000 células/pozo en placas de 384 pozos en un volumen final de 50 microlitros del medio. Las células se dejaron adherirse a las placas después del cultivo durante

la noche (18 horas) a 37°C y con CO_2 al 5 por ciento. Entonces los compuestos experimentales y de control positivo diluidos en serie se dosificaron a cada pozo, y se incubaron durante 7 horas a 37°C y con CO_2 al 5 por ciento. Las células estimuladas con sulfóxido de dimetilo solo también sirven como controles negativos. Después de la incubación, se agregaron 30 microlitros del regulador de ensayo y de regulador de sustrato previamente mezclados a cada pozo de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La señal de luminiscencia se leyó en una máquina CLIPR con un tiempo de integración de 20 segundos por placa.

Se generaron las curvas de respuesta a la dosis para cada compuesto, y se determinaron los valores EC_{50} como la concentración que da el 50 por ciento de la señal máxima.

Ciertos Resultados del Ensayo

Varios compuestos de la fórmula (I), en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas, por ejemplo, como se indica por las pruebas *in vitro* descritas en esta solicitud. El valor EC_{50} en estos experimentos se da como la concentración del compuesto de prueba en cuestión que provoca una respuesta a la mitad del camino entre el valor inicial y las respuestas máximas. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC_{50} en el intervalo de 1 nM a 2 μM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC_{50} en el intervalo de 1 nM a 1 μM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC_{50} en el intervalo de 1 nM a 500

nM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC_{50} en el intervalo de 1 nM a 250 nM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC_{50} en el intervalo de 1 nM a 100 nM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC_{50} en el intervalo de 1 nM a 50 nM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC_{50} en el intervalo de 1 nM a 25 nM. En otros ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) tienen valores EC_{50} en el intervalo de 1 nM a 10 nM. Estos valores EC_{50} se obtienen en relación con la actividad del resiquimod establecida en el 100 por ciento.

A manera de ejemplo solamente, en la Tabla 1 se enlista la EC_{50} para la estimulación de TLR-7 mediante ciertos compuestos de la fórmula (I).

Tabla 1

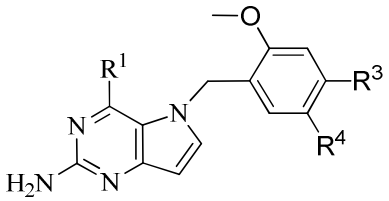
Ejemplo Número	**EC_{50} TLR7 Humana (μM) HEK293**	**Ejemplo Número**	**EC_{50} TLR7 Humana (μM) HEK293**
1	0.1	14	1.4
2	0.05	15	0.06
3	0.2	16	0.2
4	0.05	17	0.5
5	0.4	18	0.6

Ejemplo Número	EC_{50} TLR7 Humana (μM) HEK293	Ejemplo Número	EC_{50} TLR7 Humana (μM) HEK293
6	0.1	19	0.08
7	0.8	20	0.3
8	0.3	21	0.4
9	0.8	22	0.7
10	0.2	23	0.4
11	0.1	24	0.08
12	0.2	25	0.008
13	0.1	26	0.4

Se entiende que los Ejemplos y las modalidades descritas en la presente son para propósitos ilustrativos solamente y que se sugerirán diferentes modificaciones o cambios a la luz de los mismos, para las personas expertas en la materia y se deben incluir dentro del espíritu y alcance de esta solicitud y del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patente citadas en la presente, se incorporan a la presente como referencia para todos los propósitos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (I), o una sal farmacéutica del mismo:



Fórmula (I)

en donde:

R^1 es $–NHR^6$ o $–NHCHR^6R^9$;

R^3 es H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

R^4 es H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

en donde, cuando R^3 es H, entonces R^4 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

o cuando R^4 es H, entonces R^3 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ o

tetrazolilo;

L_1 es $-(CH_2)_m-$;

L_2 es $-(CH_2)_m-$;

$L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

R^6 es -alquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^7 es -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R^9 es L_1OH;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de -OH;

R^{12} es:

d) un tetrazolilo insustituido;

e) un tetrazolilo sustituido con $-L_1C(=O)OH$;

o

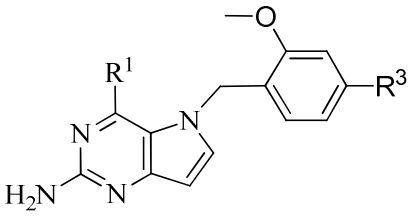
f) un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O sustituido con -C(=O)OH;

cada m se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3, y 4,

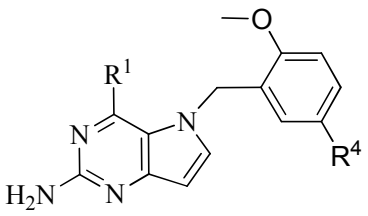
y

cada n se selecciona independientemente a partir de 0, 1, 2, 3, y 4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ia) o de la fórmula (Ib):



Fórmula (Ia)



Fórmula (Ib).

3. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde:

R^1 es $–NHR^6$ o $–NHCHR^6R^9$;

R^3 es H, $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

R^4 es H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$ o tetrazolilo;

en donde, cuando R^3 es H, entonces R^4 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$ o tetrazolilo;

o cuando R^4 es H, entonces R^3 es $-OL_2C(=O)OH$ o tetrazolilo;

L_1 es $-(CH_2)_m-$;

L_2 es $-(CH_2)_m-$;

$L_7 = -(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

R^6 es -alquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^7 es -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; metil

R^9 es L_1OH;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de

-OH;

R^{12} es:

d) un tetrazolilo insustituido;

e) un tetrazolilo sustituido con $-L_1C(=O)OH$;

o

f) un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O sustituido con -C(=O)OH;

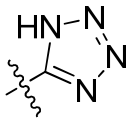
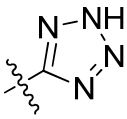
cada m se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3, y 4,

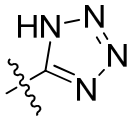
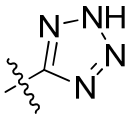
y

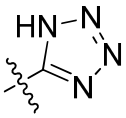
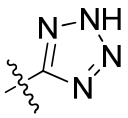
cada n se selecciona independientemente a partir de 0, 1, 2, 3, y 4.

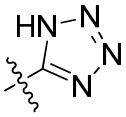
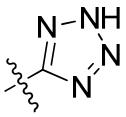
4. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde:

R^1 es $-NHR^6$ o $-NHCHR^6R^9$;

R^3 es H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$,  o  ; I;

R^4 es H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$,  o  ;

en donde, cuando R^3 es H, entonces R^4 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$,  o  ;

o cuando R^4 es H, entonces R^3 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$,  ,  ;

L_1 es $-(CH_2)_m-$;

L_2 es $-(CH_2)_m-$;

L_7 = $-(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

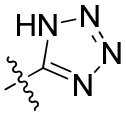
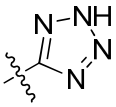
R^6 es -alquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

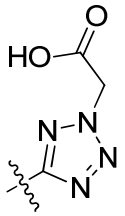
R^7 es -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R^9 es L_1OH;

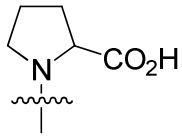
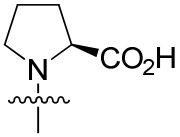
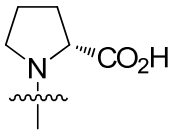
cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de -OH;

R^{12} es:

a)  o 

b) 

o

c)  ,  o 

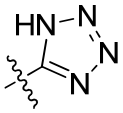
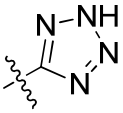
cada m se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3, y 4,

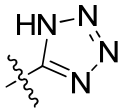
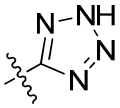
y

cada n se selecciona independientemente a partir de 0, 1, 2, 3, y 4.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde:

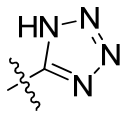
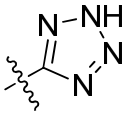
R^1 es $–NHR^6$ o $–NHCHR^6R^9$;

R^3 es H, $-OL_2C(=O)OH$,  o  ; I;

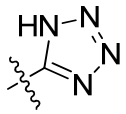
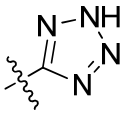
R^4 es H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$,  o  ;

en donde, cuando R^3 es H, entonces R^4 es $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)$

OH, -CH=CHC(=O)OH, -C(=O)OH, -L_2C(=O)OH, -L_7C(=O)OH,

 o  ;

o cuando R^4 es H, entonces R^3 es -OL_2C(=O)OH,

 ,  ;

L_1 es -$(CH_2)_m$-;

L_2 es -$(CH_2)_m$-;

L_7 = -$(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n$-;

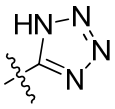
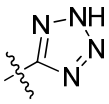
R^6 es -alquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

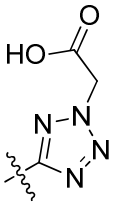
R^7 es -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R^9 es L_1OH;

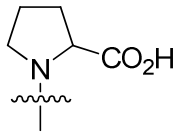
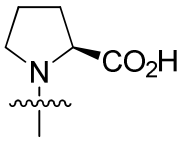
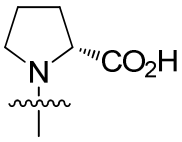
cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de -OH;

R^{12} es:

a)  o 

b) 

o

c)  ,  o  ;

cada m se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3, y 4,

y

cada n se selecciona independientemente a partir de 0, 1, 2, 3, y 4.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde:

L_1 es $-CH_2-$;

L_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;

$L_7 = -(CH_2)_2(CHR^{11}CH_2)_2-$;

R^6 es -alquilo de 4 átomos de carbono o -alquilo de 5 átomos de carbono;

R^7 es metilo, etilo, o propilo,

y

R^{11} es OH.

7. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde:

R^1 es $–NHR^6$;

R^3 es H;

R^4 es $-L_2R^{12}$;

L_2 es $-(CH_2)_m-$;

R^6 es -alquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^{12} es:

d) un tetrazolilo insustituido;

e) un tetrazolilo sustituido con $-L_1C(=O)OH$;

o

f) un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O sustituido con -C(=O)OH,

y

cada m se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3, y 4.

8. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde:

R^1 es $-NHR^6$;

R^3 es H;

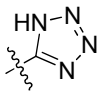
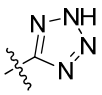
R^4 es $-L_2R^{12}$;

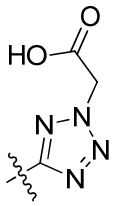
L_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;

R^6 es -alquilo de 5 átomos de carbono;

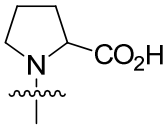
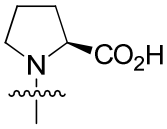
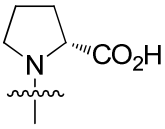
y

R^{12} es:

a)  o 

b) 

o

c)  ,  o  .

9. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde:

R^1 es $–NHR^6$;

R^3 es H;

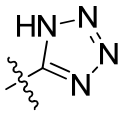
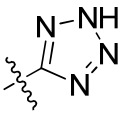
R^4 es $-L_2R^{12}$;

L_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;

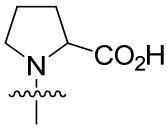
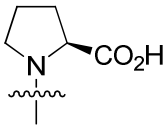
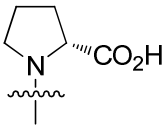
R^6 es -alquilo de 5 átomos de carbono;

y

R^{12} es:

a)  o 

o

b)  ,  o  .

10. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde:

R^1 es $–NHR^6$;

R^3 es H;

R^4 es $-L_2C(=O)OH$;

L_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;

y

R^6 es -alquilo de 5 átomos de carbono.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona a partir de:

5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metoxi)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

(S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol;

(S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-pentan-1-ol;

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-etil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

N4-hexil-5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

(S)-2-((2-amino-5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol;

ácido 2-(5-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-bencil)-2H-tetrazol-2-il)-acético;

5-(2-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-propan-2-il)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

(S)-2-((5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-propan-2-il)-2-metoxi-bencil)-2-amino-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-4-il)-amino)-hexan-1-ol;

5-(5-(difluoro(1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

ácido 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-2,2-difluoro-acético;

(3R,5R)-ácido 7-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-3,5-dihidroxi-heptanoico;

ácido 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acético;

(S)-ácido 2-(3-((2-amino-4-((1-hidroxi-hexan-2-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acético;

ácido 3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-benzoico;

ácido (3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-fosfónico;

(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-fosfonato ácido de metilo;

(E)-ácido 3-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acrílico;

ácido 3-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-

pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-propanoico;

(S)-ácido 3-(3-((2-amino-4-((1-hidroxi-hexan-2-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-propanoico;

(S)-ácido 1-(4-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico;

(R)-ácido 1-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico, y

ácido 2-(4-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-fenoxi)-acético.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona a partir de:

ácido 2-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-fenil)-acético;

ácido 3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-benzoico;

5-(5-((1H-tetrazol-5-il)-metil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-il)-etil)-2-metoxi-bencil)-N4-pentil-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-2,4-diamina;

(S)-ácido 1-(4-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-3-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico, y

(R)-ácido 1-(3-((2-amino-4-(pentil-amino)-5H-pirrolo-[3,2-d]-pirimidin-5-il)-metil)-4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico.

13. Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera

de las reivindicaciones 1 a 12, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con la actividad de TLR7.

15. El uso de la reivindicación 14, en donde la enfermedad es una enfermedad infecciosa, una enfermedad infecciosa viral, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria, una enfermedad dermatológica, una enfermedad autoinmune, una enfermedad proliferativa celular o cáncer.

16. El uso de la reivindicación 14, en donde la enfermedad o condición es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma de células basales, cáncer de vejiga, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de mama, VIH, hepatitis, hepatitis C o lupus.

17. El método de la reivindicación 14, en donde la enfermedad o condición es hepatitis B, hepatitis C, cáncer colo-rectal o carcinoma hepatocelular.

18. Un método para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con la actividad de TLR7, en donde el método comprende administrar a un sistema o a un sujeto que necesite dicho

tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

19. El método de la reivindicación 18, en donde la enfermedad es una enfermedad infecciosa, una enfermedad infecciosa viral, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria, una enfermedad dermatológica, una enfermedad autoinmune, una enfermedad proliferativa celular o cáncer.

20. El método de la reivindicación 18, en donde la enfermedad o condición es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma de células basales, cáncer de vejiga, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de mama, VIH, hepatitis, hepatitis C o lupus.

21. El método de la reivindicación 18, en donde la enfermedad o condición es hepatitis B, hepatitis C, cáncer colo-rectal o carcinoma hepatocelular.

22. Un compuesto para utilizarse en un método de tratamiento médico, en donde el método de tratamiento médico es para el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad del receptor TLR7, en donde la enfermedad es una enfermedad infecciosa, una enfermedad infecciosa viral, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria, una enfermedad dermatológica, una enfermedad autoinmune, una enfermedad

proliferativa celular o cáncer, y en donde el compuesto es un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

23. El compuesto de la reivindicación 22, en donde la enfermedad es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, queratosis actínica, carcinoma de células basales, cáncer de vejiga, rinitis alérgica, soriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de mama, VIH, hepatitis, hepatitis C o lupus.

24. El compuesto de la reivindicación 22, en donde la enfermedad o condición es hepatitis B, hepatitis C, cáncer colo-rectal o carcinoma hepatocelular.

RESUMEN

La invención proporciona compuestos, composiciones inmunogénicas y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y los métodos para utilizar tales compuestos para tratar las enfermedades o los trastornos asociados con la actividad del receptor tipo Toll 7.

* * * * *