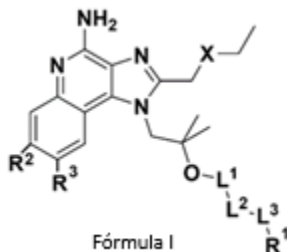


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

donde X es un átomo de oxígeno, C1-C5-alquilo (preferiblemente CH₂) o NH;

donde R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, C1-C5-alquilo, C4-C7-cicloalquilo, C4-C7-heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; preferiblemente tanto R² como R³ son hidrógeno;

y en los que L¹, L², L³ y R¹ se definen a continuación en las letras a) o b) o c):

(a) L¹ es alquilo C2-C6;

L² es un heterociclo de 5 o 6 miembros o OH; L³ está ausente o seleccionado del grupo formado por hidrógeno, alquilo C1-C2 y CH₂C(CH₃)₂; y

R¹ está ausente o se selecciona del grupo formado por hidrógeno, NH₂, OH y SCH₃;

(b) L¹ es alquilo C2-C6;

L² se selecciona del grupo formado por C(O), NHC(O)CH₂ y NHC(O)C(CH₃)₂;

L³ se selecciona del grupo formado por un heterociclo de 6 miembros, OH, C(O)O, S, SO₂ y SO₃H; y

R¹ está ausente o metilo o hidrógeno;

(c) L^1 es $C(O)CH_2$;

L^2 es un heterociclo de 6 miembros o NH_2 ;

L^3 no está presente; y

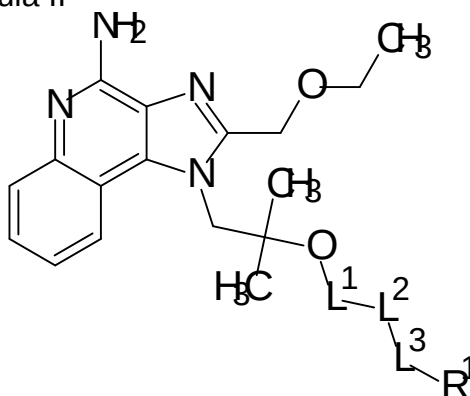
R^1 es metilo o hidrógeno o está ausente;

y en el que si L^3 no está presente, entonces L^2 está directamente unido a través de un enlace covalente a R^1 .

2. El compuesto según la reivindicación 1 en el que R^2 y R^3 son hidrógeno.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que X es un átomo de oxígeno.

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que el compuesto tiene una estructura según la fórmula II



Fórmula II

donde L^1 , L^2 , L^3 y R^1 son los que se definen a continuación en las letras d), e) o f)

(d) L^1 es alquilo C2-C6;

L^2 es un heterociclo de 5 o 6 miembros (preferiblemente triazol o piperazina), o OH; L^3 está ausente o seleccionado del grupo formado por hidrógeno, alquilo C1-C2 y $CH_2C(CH_3)_2$; y

R^1 está ausente o se selecciona del grupo formado por hidrógeno, NH_2 , OH y SCH_3 ;

(e) L^1 es alquilo C2-C3;

L^2 se selecciona del grupo formado por C(O), NHC(O)CH₂ y NHC(O)C(CH₃)₂;

L^3 se selecciona del grupo formado por un heterociclo de 6 miembros (preferiblemente piperazina), OH, C(O)O, S, SO₂ y SO₃H; y

R^1 está ausente o metilo o hidrógeno;

(f) L^1 es C(O)CH₂;

L^2 es un heterociclo de 6 miembros (preferiblemente piperazina) o NH₂;

L^3 no está presente; y

R^1 es metilo o hidrógeno o está ausente;

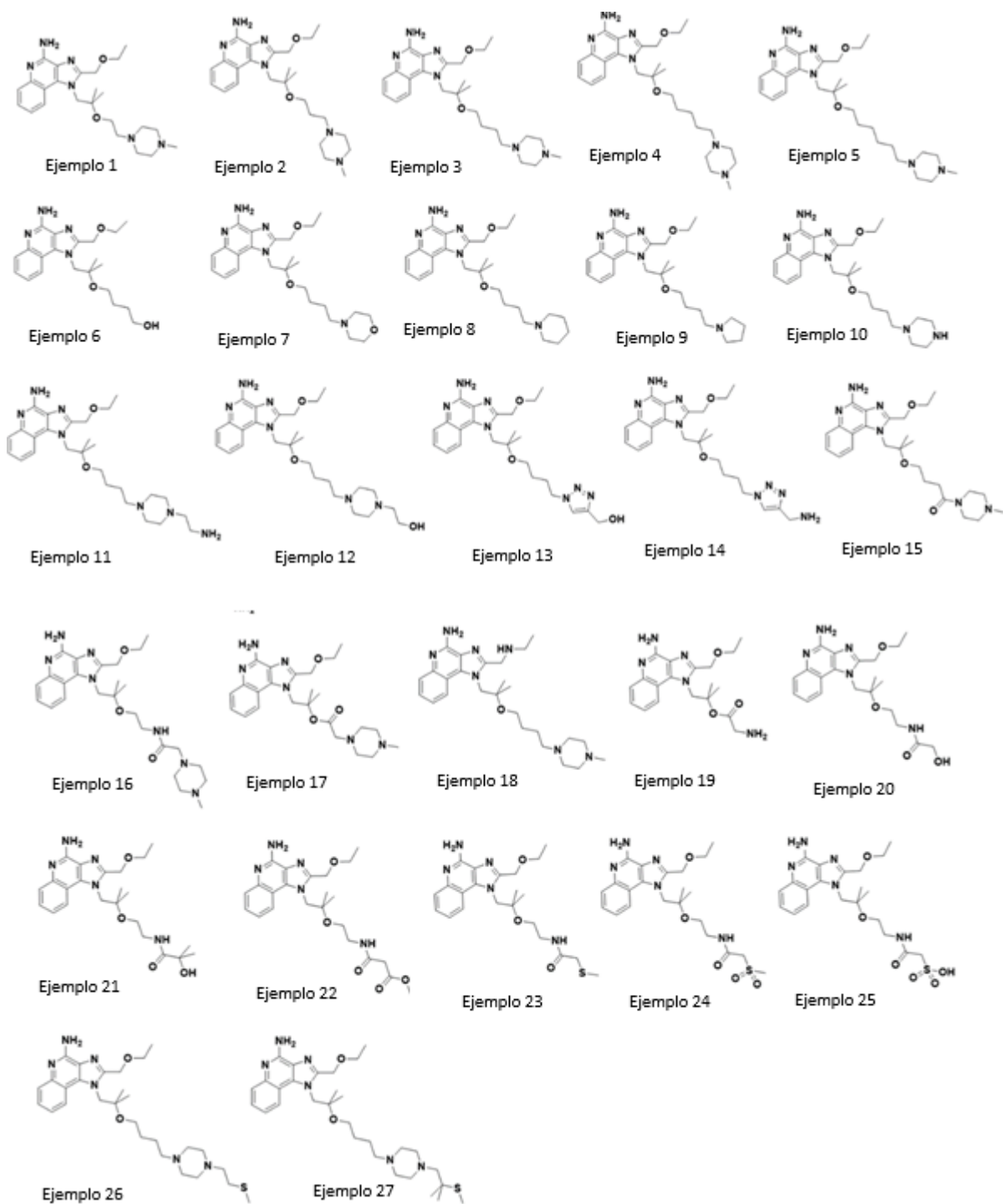
5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que

L^1 es alquilo C2-C6;

L^2 es un heterociclo de 5 o 6 miembros o OH; L^3 está ausente o seleccionado del grupo formado por hidrógeno, alquilo C1-C2 y CH₂C(CH₃)₂; y

R^1 está ausente o se selecciona del grupo formado por NH₂, OH y SCH₃;

6. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto tiene una estructura seleccionada del grupo que consta de las estructuras enumeradas a continuación que se designan como Ejemplo 1 a Ejemplo 27:



7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

X es NH;

L¹ es alquilo C2-C6;

L² es un heterociclo de 5 o 6 miembros;

L³ no está presente; y

R¹ es metilo o hidrógeno; y

R² y R³ son hidrógeno.

8. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto

(i) activa TLR7 con más fuerza que TLR8; y/o

(ii) induce la producción de IL-6, IL1-b y TNF- α ; y/o

(iii) induce la regulación positiva de CD40 y/o CD86 en células mononucleares de sangre periférica (PBMC).

9. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones anteriores, en el que el compuesto induce la secreción de TNF α de las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) si el compuesto entra en contacto con dichas células.

10. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto tiene para TLR7 una EC50 inferior a 10 μ M y preferiblemente inferior a 0,01 μ M, preferiblemente cuando se ensaya en un sistema de ensayo descrito en el Ejemplo 6.2.1.

11. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como medicamento.

13. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 -10 para el uso en el tratamiento de una enfermedad en la que dicho compuesto se utiliza en dicho tratamiento en combinación con los compuestos adicionales Imiquimod y/o Resiquimod (R848).

14. Una composición que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada

del grupo que consiste en cáncer, una infección viral, lesiones cutáneas no cancerosas, lesiones cutáneas precancerosas, lesiones cutáneas cancerosas, cáncer de vejiga, enfermedad cutánea mediada por virus, siendo dicha composición opcionalmente formulada para una penetración mejorada después de la administración tópica, iniciando preferiblemente una respuesta de citocinas inflamatorias específicas locales al tiempo que limita eritema indeseable y otras reacciones inflamatorias.

15. La composición de la reivindicación 11 o 14 comprende entre el 0,01% -1% (peso/vol) del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

16. La composición de la reivindicación 14 o 15 para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, en la que la composición está formulada para la administración intraquística.

17. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 11, 14, 15 o 16, que comprende además componentes adicionales de uno de los grupos i a xiii que se describen a continuación:

i. Ácido oleico (50 %) y miristato de isopropilo (50 %) en una solución que contenga 50 ml de solución salina tamponada con fosfato y 50 ml de etanol a una concentración total del 1 % en peso/vol, o

ii. Miristato de isopropilo (50%) y lauril sulfato de sodio (50%) en una solución que contiene 50 ml de solución salina tamponada con fosfato y 50 ml de etanol a una concentración total de 0,5% en peso/vol, o iii. Ácido oleico (50%) y lauril sulfato de sodio (50%) en una solución que contiene 50 ml de solución salina tamponada con fosfato y 50 ml de etanol a una concentración total de 0,5% en peso/vol, o iv. Ácido oleico (33 %), miristato de isopropilo (33 %) y lauril sulfato de sodio (33 %) en una solución que contenga 50 ml de solución salina tamponada con fosfato y 50 ml de etanol a una concentración total del 0,5 % en peso/vol, o

v. Palmitato de isopropilo (50%) y oleato de sodio (50%) en una solución

que contenga 50 ml de solución salina tamponada con fosfato y 50 ml de etanol a una concentración total del 2% en peso/vol, o

vi. Lauril sulfato de sodio (25%) y ácido linoleico (75%) en una solución que contiene 50 ml de solución salina tamponada con fosfato y 50 ml de etanol a una concentración total de 1,0% en peso/vol, o vii. Ácido palmítico (50 %) y laurato de isopropilo (50 %) en una solución que contenga 50 ml de solución salina tamponada con fosfato y 50 ml de etanol a una concentración total del 2,0 % en peso/vol, o

viii. Ácido oleico (50 %) y ácido linoleico (50 %) en una solución que contenga 50 ml de solución salina tamponada con fosfato y 50 ml de etanol a una concentración total de 1,5 % en peso/vol, o

ix. Ácido linoleico (25 %), ácido oleico (25 %) y linoleato de isopropilo (50 %) en una solución que contenga 50 ml de solución salina tamponada con fosfato y 50 ml de etanol a una concentración total de 0,5 % en peso/vol, o

x. Oleato de sodio (33 %), ácido oleico (33 %) y palmitato de metilo (33 %) en una solución que contenga 50 ml de solución salina tamponada con fosfato y 50 ml de etanol a una concentración total de 2,0 % en peso/vol, o

xi. Una solución que contenga 50 ml de solución salina tamponada con fosfato y 50 ml de etanol, o

xii. Ácido oleico (10 %) en una solución que contenga 50 ml de solución salina tamponada con fosfato y 50 ml de etanol, o

xiii. Ácido oleico (2%) y lauril sulfato de sodio (5%) en una solución que contiene 50 ml de solución salina tamponada con fosfato y 50 ml de etanol.

18. Un método para el tratamiento de un cáncer, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 11 y 14-17 al sujeto que sufre de cáncer.

19. Un método para el tratamiento de la lesión tumoral de la piel y la

enfermedad cutánea inducida por virus, que comprende la administración tópica de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 11 y 14-17, siendo dicha composición preferiblemente eficaz para reducir o eliminar dicha lesión o enfermedad al tiempo que limita las reacciones adversas cutáneas seleccionadas del eritema y la inflamación, dicha composición preferiblemente reduce la penetración de la lesión tumoral en el tejido circundante y la metástasis en los ganglios linfáticos.

20. Un método para el tratamiento del tumor vesical, que comprende la administración intraquística de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 11 y 14-17, dicha composición mejora preferentemente la permeabilidad y la entrega de dicha composición al epitelio vesical al tiempo que limita la irritación, dicha composición reduce preferiblemente la invasión tumoral al tejido muscular circundante y la metástasis a los ganglios linfáticos.

21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 18-20, dicho tratamiento comprende además la administración sistémica de al menos un modulador inmune seleccionado entre anti-PD1, anti-PD-L1, anticuerpo anti-CTLA-4, anticuerpo anti-CD137, anticuerpo agonístico CD40, agonista CD134 (Anti-OX40) y PLX3397.

22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 18-20, que comprende además la administración sistémica de interferón gamma.

23. El método de cualquiera de las reivindicaciones 18-20, que además comprende la administración de radiación local con o sin anticuerpo anti-PD1 sistémico.

24. El método de cualquiera de las afirmaciones 18-20, que comprende además la administración de terapia fotodinámica.

25. Un método para activar TLR 7 y/o 8 en una muestra biológica, que comprende el contacto de dicha muestra biológica con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

26. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso como adyuvante de vacunas o para su uso en el tratamiento del cáncer en combinación con un agente de inmunoterapia contra el cáncer (preferiblemente ipilimumab, nivolumab o pembrolizumab).