

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 843**

51 Int. Cl.:

C07D 239/95 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.11.2013 PCT/EP2013/073901**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14076221**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2013 E 13789821 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2925729**

54 Título: **Derivados 2-aminoquinazolinicos sustituidos heterocíclicos para el tratamiento de infecciones víricas**

30 Prioridad:

16.11.2012 EP 12192970

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

21.02.2018

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, County Cork, IE**

72 Inventor/es:

**LAST, STEFAAN, JULIEN;
MC GOWAN, DAVID, CRAIG;
EMBRECHTS, WERNER;
PIETERS, SERGE, MARIA, ALOYSIUS;
JONCKERS, TIM, HUGO, MARIA y
RABOISSON, PIERRE, JEAN-MARIE, BERNARD**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 655 843 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados 2-aminoquinazolínicos sustituidos heterocíclicos para el tratamiento de infecciones víricas

- 5 Esta invención se refiere a derivados 2-aminoquinazolínicos sustituidos heterocíclicos, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas y su uso en el tratamiento de infecciones víricas.

10 La presente invención se refiere al uso de derivados 2-aminoquinazolínicos sustituidos heterocíclicos en el tratamiento de infecciones víricas, trastornos inmunitarios o inflamatorios, donde interviene la modulación o el agonismo de receptores de tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés). Los receptores de tipo Toll son proteínas transmembranales primarias que se caracterizan por un dominio extracelular rico en leucina y una extensión citoplásmica que contiene una región conservada. El sistema inmunitario innato puede reconocer patrones moleculares asociados con patógenos mediante estos TLR que se expresan en la superficie celular de ciertos tipos de células inmunitarias. El reconocimiento de patógenos externos activa la producción de citocinas y aumenta la cantidad de moléculas coestimuladoras en los fagocitos. Esto conlleva la modulación del comportamiento de los linfocitos T.

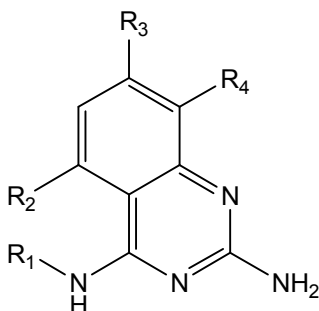
15 Se ha estimado que la mayoría de las especies de mamíferos tienen entre diez y quince tipos de receptores de tipo Toll. Se han identificado trece TLR (denominados TLR1-TLR13) en seres humanos y ratones conjuntamente, y se han encontrado formas equivalentes de muchos de ellos en otras especies de mamíferos. Sin embargo, los equivalentes de ciertos TLR que se encuentran en los seres humanos no están presentes en todos los mamíferos. Por ejemplo, un gen que codifica una proteína análoga a TLR10 en los seres humanos está presente en ratones, pero al parecer ha sido dañado en algún momento del pasado por un retrovirus. Por otro lado, los ratones expresan los TLR 11, 12 y 13, ninguno de los cuales está representado en los seres humanos. Otros mamíferos pueden expresar TLR que no se encuentren en los seres humanos. Otras especies que no sean mamíferos pueden tener TLR distintos a los de los mamíferos, como demuestra TLR14, que se encuentra en el pez globo Takifugu. Esto puede complicar el proceso de utilización de animales de experimentación como modelos de inmunidad innata humana.

20 Para consultar artículos de revisión sobre TLR, remítase a los siguientes artículos de revistas: Hoffmann, J.A., *Nature*, **426**, págs. 33-38, 2003; Akira, S., Takeda, K. y Kaisho, T., *Annual Rev. Immunology*, **21**, págs. 335-376, 2003; Ulevitch, R. J., *Nature Reviews: Immunology*, **4**, págs. 512-520, 2004.

25 Previamente se han descrito compuestos que presentan actividad sobre los receptores de tipo Toll, tales como derivados de purina en WO 2006/117670, derivados de adenina en WO 98/01448 y WO 99/28321, y pirimidinas en WO 2009/067081.

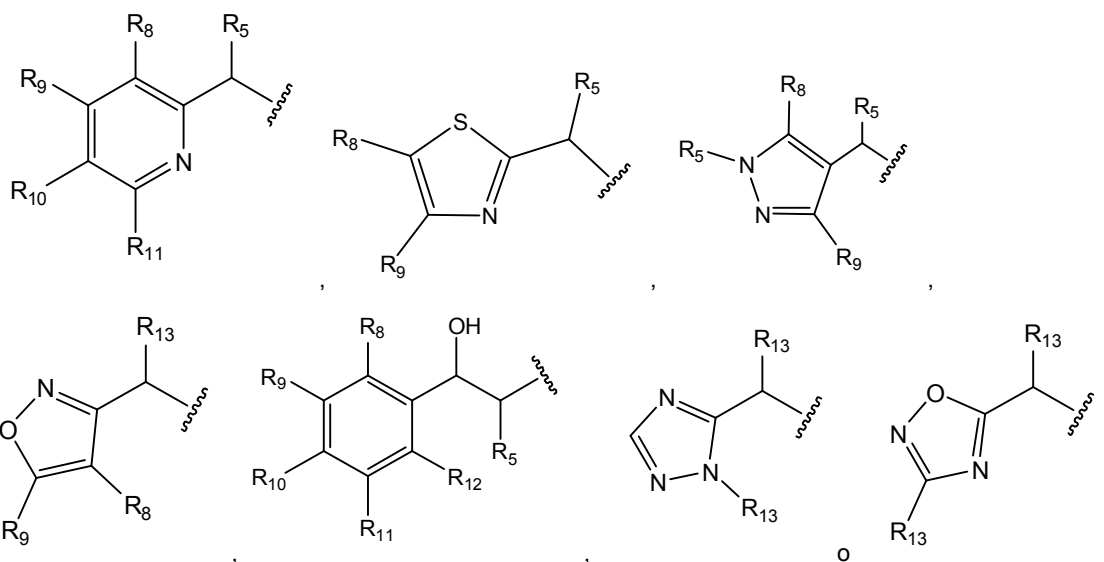
35 Sin embargo, se requiere disponer con urgencia de moduladores de receptores de tipo Toll novedosos que presenten una selectividad preferida, mayor potencia, mayor estabilidad metabólica y un perfil de seguridad mejorado en comparación con los compuestos de la técnica anterior.

40 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



45 o una de sus sales, tautómeros, formas estereoisoméricas, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, donde

R₁ es cualquiera de las siguientes estructuras



5

R₂ es hidrógeno, -O-alquilo (C₁₋₃), halógeno, alquilo (C₁₋₃), -O-alquil (C₁₋₃)-O-alquilo (C₁₋₃) o CH₂OH;

10

R₃ es hidrógeno, -O-alquilo (C₁₋₃), halógeno, alquilo (C₁₋₃) o -C(=O)-R₇ donde R₇ es -O-alquilo (C₁₋₃), NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)alquilo (C₁₋₃), N((alquilo (C₁₋₃))₂) o pirrolidina;

R₄ es hidrógeno o flúor;

R₅ es alquilo (C₁₋₃), fluoroalquilo (C₁₋₃) o CH₂OH;

15

R₆ es NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂, (hetero)anilinas opcionalmente sustituidas con uno o más grupos R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ o R₁₂ o (hetero)encilaminas opcionalmente sustituidas con uno o más grupos R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ o R₁₂,

20

R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂, los cuales son iguales o diferentes, se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁₋₃), -O-alquilo (C₁₋₃) o halógeno

y

R₁₃ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₃) o fluoroalquilo (C₁₋₃);

25

Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención son los compuestos con los números 12 y 29, que se representan en la Tabla II.

30

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales, tautómeros, formas estereoisoméricas, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables presentan actividad como agentes farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad de los receptores de tipo Toll (especialmente TLR7 y/o TLR8).

35

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, tautómeros, formas estereoisoméricas, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

40

Además, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos, tautómeros, formas estereoisoméricas o polimorfos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos, tautómeros, formas estereoisoméricas o polimorfos farmacéuticamente aceptables se puede utilizar como un medicamento.

- Otro aspecto de la invención consiste en que un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos, tautómeros, formas estereoisoméricas o polimorfos farmacéuticamente aceptables, o dicha composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos, tautómeros, formas estereoisoméricas o polimorfos farmacéuticamente aceptables se puede utilizar según corresponda en el tratamiento de un trastorno en el que intervenga la modulación de TLR7 y/o TLR8.
- 5 El término "alquilo (C₁₋₃)" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclico que contiene el número especificado de átomos de carbono.
- 10 El término "fluoroalquilo (C₁₋₃)" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclico que contiene el número especificado de átomos de carbono en el que se han reemplazado uno o más átomos de hidrógeno por un átomo de flúor.
- 15 El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente a flúor o cloro.
- El término "anilina" se refiere a un compuesto con la fórmula C₆H₅NR₁₃⁻ constituido por un grupo fenilo unido a un grupo amino; el término "(hetero)anilina" se refiere a que, en el anillo aromático, hay 1-3 átomos de nitrógeno presentes, preferentemente 1 átomo de nitrógeno.
- 20 El término "bencilamina" se refiere a un compuesto de fórmula C₆H₅CH₂NR₁₃⁻ constituido por un grupo bencilo, C₆H₅CH₂, unido a un grupo funcional de tipo amina; el término "(hetero)bencilamina" se refiere a que, en el anillo aromático, hay 1-3 átomos de nitrógeno presentes, preferentemente 1 átomo de nitrógeno.
- 25 Tal como se utiliza en la presente, cualquier fórmula química con enlaces que se muestren solo como líneas continuas y no como enlaces en forma de cuña continua o en forma de cuña discontinua, o que se indique de otro modo que tiene una configuración particular (p. ej., *R*, *S*) alrededor de uno o más átomos, contemplará cada estereoisómero o mezcla de dos o más estereoisómeros posible.
- 30 Las expresiones "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas" se utilizan indistintamente con anterioridad o en lo sucesivo en la presente.
- La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.
- 35 Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica.
- 40 Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, que no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración *E* o *Z*. Si un compuesto contiene al menos un grupo cíclico no aromático disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración *cis* o *trans*.
- 45 Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de estos, siempre que sea químicamente posible.
- 50 Los expertos en la técnica estarán familiarizados con el significado de todos estos términos, es decir, enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de estos.
- La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica como *R* o *S*. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar como (+) o (-), dependiendo de la dirección en la cual hagan rotar el plano de la luz polarizada. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar como (+) o (-), dependiendo de la dirección en la cual hagan rotar el plano de la luz polarizada.
- 55 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto quiere decir que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos de un 50%, preferentemente menos de un 20%, más preferentemente menos de un 10%, aún más preferentemente menos de un 5%, en particular menos de un 2% y aún más preferentemente menos de un 1%, de los otros estereoisómeros. Por lo tanto, cuando se especifica que un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, (*R*), esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (*S*); cuando se especifica que un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, *E*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del
- 60

isómero Z; cuando se especifica que un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, *cis*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *trans*.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sus sales de adición de ácido y base. Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales atóxicas. Las sales de adición de base adecuadas se forman a partir de bases que forman sales atóxicas.

10 Los compuestos de la invención también pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" se utiliza en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol.

El término "polimorfo" se refiere a la capacidad del compuesto de la invención de existir en más de una forma o estructura cristalina.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como productos amorfos o cristalinos. Se pueden obtener, por ejemplo, como masas compactas sólidas, polvos o películas mediante métodos tales como la precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Se pueden administrar solos o combinados con uno o más compuestos de la invención diferentes o combinados con uno o más fármacos diferentes. En general, se administrarán como una formulación asociados con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se utiliza en la presente para describir cualquier ingrediente que no sea el o los compuestos de la invención. La selección del excipiente depende en gran medida de factores tales como la vía particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma farmacéutica.

25 Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de estos se pueden formular en varias formas farmacéuticas con el fin de poderlos administrar. Como composiciones adecuadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo, en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho portador una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado que se desee para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran convenientemente en una forma farmacéutica unitaria adecuada, por ejemplo, para la administración oral, rectal o percutánea. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en una forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su administración sencilla, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. También se incluyen los preparados en forma sólida que se pueden convertir, poco antes de su uso, en formas líquidas. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde los aditivos no provocan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual, como una pomada. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por inhalación o insuflación mediante métodos y formulaciones empleados en la técnica para la administración por esta vía. De este modo, en general los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco.

50 Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a la uniformidad de la dosis y a que se pueden administrar fácilmente. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociada con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de dichas formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de estos.

60 Los expertos en el tratamiento de enfermedades infecciosas serán capaces de determinar la cantidad eficaz a partir de los resultados de las pruebas que se presentan posteriormente en la presente. En general, se considera que una cantidad diaria eficaz sería de 0.01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de 0.1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Podría resultar adecuado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis en

intervalos adecuados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contengan de 1 a 1000 mg y, en particular, de 5 a 200 mg de principio activo por forma farmacéutica unitaria.

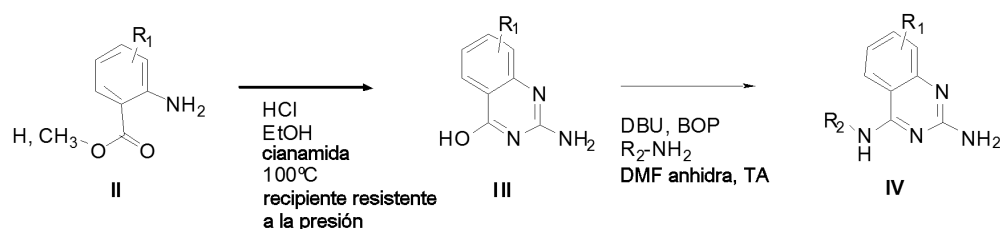
- 5 La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que la cantidad eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, los intervalos de la cantidad eficaz que se han mencionado anteriormente son solamente orientativos y no se pretende que limiten el alcance ni el uso de la invención de ningún modo.

Preparación de los compuestos de fórmula (I)

- 15 Los compuestos de fórmula (I) se preparan de acuerdo con el **esquema 1**. Se calentaron ésteres o ácidos antranílicos sustituidos (II) en condiciones ácidas en presencia de un exceso de cianamida, utilizando un disolvente de tipo alcohol (p. ej., etanol) o diglimes de acuerdo con el método descrito en la bibliografía (O'Hara *et al.* *JOC* (1991) 56, pág. 776). La sustitución posterior de las 2-amino-4-hidroxiquinazolininas (III) con una amina puede proceder mediante un agente de acoplamiento tal como BOP o PyBOP en presencia de DBU y la amina en un disolvente polar aprótico (p. ej., DMF).

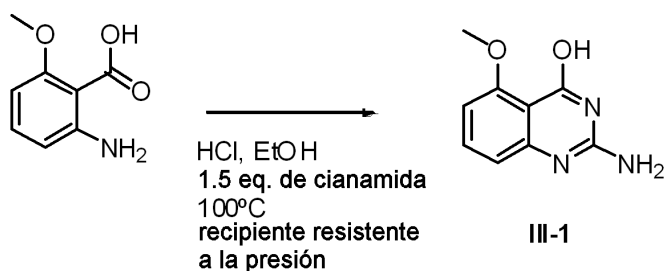
20

Esquema 1:



25 Sección experimental

Procedimiento general para preparar una 2-amino-4-hidroxiquinazolina sustituida



30

En un recipiente resistente a la presión de 500 mL dotado de una barra agitadora magnética, se introdujeron el ácido 2-amino-6-metoxibenzoico (25 g, 149.6 mmol), etanol (200 mL), cianamida (9.43 g, 224 mmol) y HCl concentrado (6 mL). Se permitió que la mezcla se agitara a 100 °C durante 16 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y el sólido se aisló mediante filtración y se lavó con etanol y DIPE. El producto crudo se secó al vacío a 50 °C para obtener un sólido blanquecino.

35

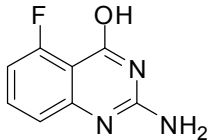
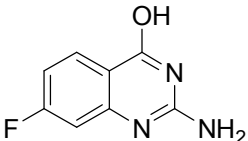
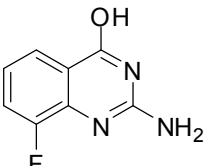
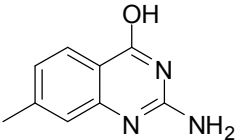
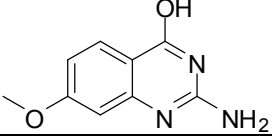
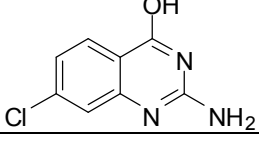
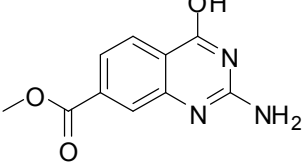
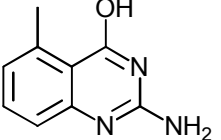
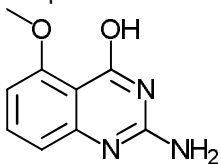
LC-MS $m/z = 192(M+H)$

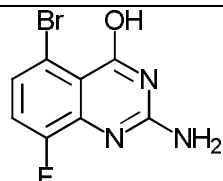
40

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3.88 (s, 3 H), 6.96 (dd, $J=8.2, 3.1$ Hz, 2 H), 7.69 (t, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.28 (s a, 2 H), 12.67 (s a, 1 H)

Tabla I: Compuestos de fórmula (III). Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el método para preparar III-1.

ES 2 655 843 T3

#	ESTRUCTURA	H RMN	LCMS (M+H) ⁺
1		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 6.98 (dd, <i>J</i> =11.0, 8.3 Hz, 1 H), 7.13 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H), 7.51 (s a, 2 H), 7.64 (td, <i>J</i> =8.3, 5.8 Hz, 1 H), 12.30 (s a, 1 H)	180
2		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.01 - 7.16 (m, 2 H), 7.56 (s a, 2 H), 7.99 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H), 10.38 - 13.48 (m, 1 H)	180
3		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 6.51-6.67 (m, 2H), 7.00-7.08(m, 1H), 7.42(ddd, <i>J</i> =11.2, 7.9 1.3Hz, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> =7.9, 0.6Hz, 1H), 11.08 (s a, 1H)	180
4		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.43 (s, 3 H), 7.22 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H), 8.29 (s a, 2 H), 12.65 (s a, 1 H)	176
5		No disponible	192
6		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.41 (dd, <i>J</i> =8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.55 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 7.98 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 8.49 (s a, 2 H), 10.79 - 13.69 (m, 1 H)	196
7		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.87 - 3.95 (m, 3 H), 7.12 - 7.47 (m, 1 H), 7.83 (dd, <i>J</i> =8.3, 1.4 Hz, 1 H), 7.99 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1 H), 8.07 - 8.13 (m, 1 H), 8.43 (s a, 2 H)	220
8		No disponible	174 (M-H) ⁻
9	Compuesto de referencia 	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.74 - 3.82 (m, 3 H), 6.42 (s a, 2 H), 6.62 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H), 6.75 (dd, <i>J</i> =8.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.44 (t, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H), 10.91 (s a, 1 H)	192

#	ESTRUCTURA	H RMN	LCMS (M+H) ⁺
10		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.40 (dd, J=8.7, 4.7 Hz, 1 H), 7.48 (t, J=8.8 Hz, 1 H)	ND

Procedimiento general para preparar el compuesto IV

5 El compuesto III (1.5 mmol) y DBU (3.75mmol) se disolvieron en 5 mL de DMF en un vial de vidrio de 30 mL. Después de 5 minutos, se añadió BOP (1.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y a continuación se añadió la amina (2.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC prep. en (RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 250 g, 5 cm). Fase móvil (solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH). Las fracciones deseadas se recolectaron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo para obtener el producto como un sólido.

10 Procedimiento general para preparar los compuestos 22, 23, 24, 26, 27 y 28

15 El compuesto 8 de fórmula (I) (remítase a la Tabla II) (2.1 g, 6.5 mmol) se dispensó en THF (50 mL) y se añadió LiOH (409 mg, 9.74 mmol) seguido de MeOH (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes hasta que solo quedó agua. Se añadieron 10 mL de HCl 1 M y el compuesto se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (2 X 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se eliminaron los disolventes a presión reducida para obtener el ácido 2-amino-4-[1-(2-piridil)etilamino]quinazolin-7-carboxílico como un sólido blanco.

20 El ácido 2-amino-4-[1-(2-piridil)etilamino]quinazolin-7-carboxílico (200 mg, 0.65 mmol) y PyBOP (421 mg, 0.81 mmol) se disolvieron en DMF (5 mL) en un vial de vidrio de 30 mL. Después de 5 minutos, se añadió base de Hunig (0.557 mg, 3.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y a continuación se añadió la amina. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC preparativa en (RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 250 g, 5 cm). Fase móvil (solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH). Las fracciones deseadas se recolectaron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo para obtener el producto como un sólido.

Procedimiento para preparar el compuesto 29

30 El compuesto 12 de fórmula (I) (remítase a la Tabla II) (1500 mg, 4.78 mmol) y clorhidrato de piridina (3.32 g, 28.7 mmol) se disolvieron en piridina (20 mL) y se calentaron hasta 120 °C durante 16 h. Se eliminó la piridina a presión reducida. La fracción residual se desactivó con una solución de NaHCO₃ (sat., ac.). El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar un sólido de color café que se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, CH₃CN), las fracciones deseadas se recolectaron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo para obtener 2-amino-4-[(5-metilisoxazol-3-il)metilamino]quinazolin-5-ol (100 mg) como un sólido.

35 El 2-amino-4-[(5-metilisoxazol-3-il)metilamino]quinazolin-5-ol (40 mg, 0.15 mmol) y Cs₂CO₃ (144 mg, 0.44 mmol) se disolvieron en DMF (7.5 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió éter 2-bromoetil metílico (0.018 mL, 0.18 mmol) y toda la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo crudo se neutralizó con HCl 1 M y se purificó mediante HPLC preparativa en (RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 250 g, 5 cm). Fase móvil (solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH). Las fracciones deseadas se recolectaron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo para obtener el compuesto 29 como un sólido.

45 Procedimiento para preparar el compuesto 30

50 En un autoclave de acero inoxidable de 75 mL se introdujeron en atmósfera de N₂ 2-amino-5-bromoquinazolin-4-ol (3 g, 12.5 mmol), Pd(OAc)₂ (56 mg, 0.25 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (206 mg, 0.5 mmol), acetato de potasio (2.45 g, 25 mmol), metanol (25 mL) y THF (30 mL). El autoclave se cerró y se presurizó hasta 50 bar de CO gaseoso y la

reacción se llevó a cabo durante 16 horas a 100 °C. El precipitado formado se eliminó por filtración para proporcionar 2-amino-4-hidroxiquinazolin-5-carboxilato de metilo (2.35 g).

5 Se enfrió el 2-amino-4-hidroxiquinazolin-5-carboxilato de metilo (2.35 g) en THF (10 mL) hasta 0 °C. A continuación, se añadió LiAlH₄. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió EtOAc (5 mL) gota a gota a 0 °C, a continuación se añadieron 3 g de Na₂SO₄·10H₂O y toda la mezcla se agitó durante 30 minutos. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para obtener 2-amino-5-(hidroximetil)quinazolin-4-ol (750mg) como un sólido amarillo.

10 El 2-amino-5-(hidroximetil)quinazolin-4-ol (300 mg, 1,57 mmol) se suspendió en THF (20 mL) con DBU (0.586 mL, 3.92 mmol), después de 5 minutos se añadió BOP (833 mg, 1.88 mmol). Después de 15 minutos, se añadió (5-metil-3-isoxazolil)metilamina (0.320 mL, 3.14 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa en (RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 250 g, 5 cm). Fase móvil (solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH). Las fracciones deseadas se recolectaron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo para obtener el compuesto 30 como un sólido (119 mg).

Procedimiento para preparar el compuesto 31

20 Se añadió una solución recién preparada de NaOMe (1.25 mL, 6.25 mmol) en atmósfera de N₂ a una mezcla de 2-amino-5-bromo-8-fluoroquinazolin-4-ol (500 mg, 1.94 mmol), bromuro de cobre (I) (39 mg, 0.27 mmol) y EtOAc (0.076 mL, 0.78 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla se calentó a reflujo en un recipiente resistente a la presión durante 16 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm); fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH), las fracciones deseadas se recolectaron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo para obtener 2-amino-8-fluoro-5-metoxiquinazolin-4-ol (150 mg) como un sólido.

30 El 2-amino-8-fluoro-5-metoxiquinazolin-4-ol (150 mg, 0.72 mmol) se dispensó en DMF (10 mL), se añadió DBU (0.536 mL, 3.59 mmol) y a continuación se añadió el reactivo BOP (396 mg, 0.90 mmol). La mezcla de reacción se agitó, y cuando se volvió homogénea, se añadió (5-metil-3-isoxazolil)metilamina (0.115 mL, 1.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm); fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH), las fracciones deseadas se recolectaron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo para obtener el compuesto 31 como un sólido (64 mg).

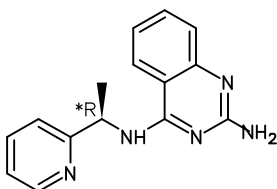
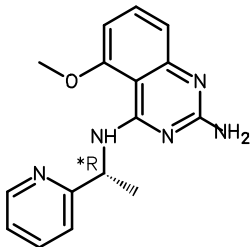
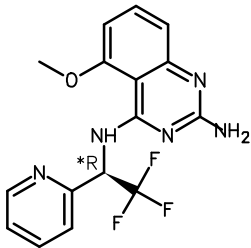
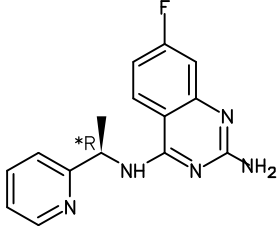
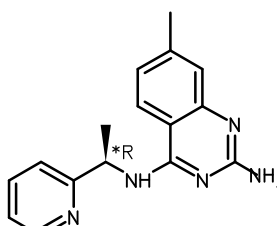
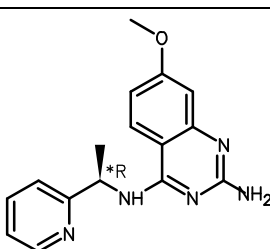
35 Procedimiento para preparar el compuesto 32

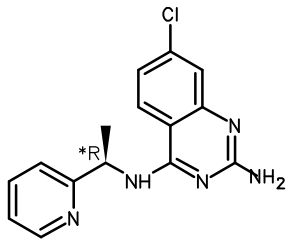
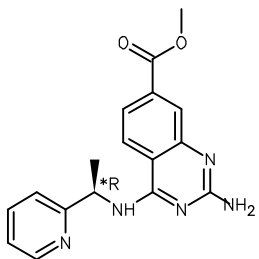
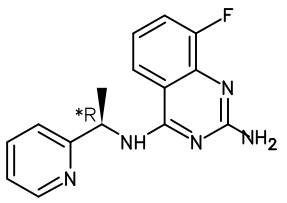
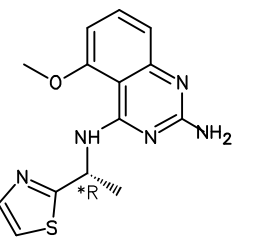
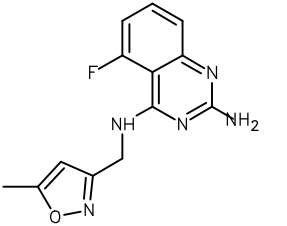
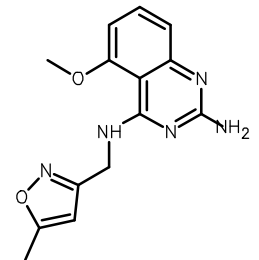
40 El compuesto 31 (52.5 mg, 0.173 mmol) y clorhidrato de piridina (0.12 g, 1.039 mmol) en 1 mL de piridina se calentaron hasta 120 °C durante 16 h. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se desactivó con una solución de NaHCO₃ (sat., ac.). El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 50°C para proporcionar 2-amino-8-fluoro-4-[(5-metilisoxazol-3-il)metilamino]quinazolin-5-ol (10 mg) como un sólido de color café.

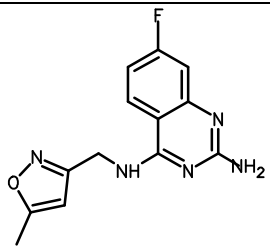
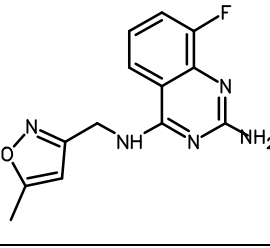
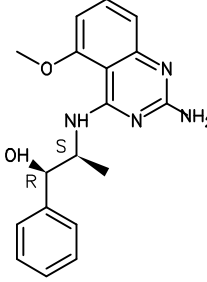
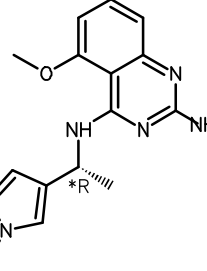
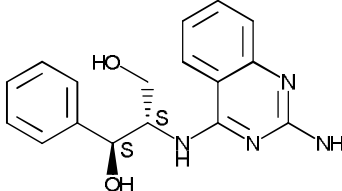
45 El 2-amino-8-fluoro-4-[(5-metilisoxazol-3-il)metilamino]quinazolin-5-ol (10 mg, 0.035 mmol) y Cs₂CO₃ (33.8 mg, 0.104 mmol) en DMF (5 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió éter 2-cloroetil metílico (4.1 mg, 0.043 mmol) y toda la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y el precipitado (sales) se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP SunFire Prep C18 OBD-10 µm, 30 x 150 mm); fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, CH₃CN), las fracciones deseadas se recolectaron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo para obtener el compuesto 32 como un sólido (2 mg).

Tabla II: Compuestos de fórmula (I). Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con uno de los métodos descritos anteriormente.

55

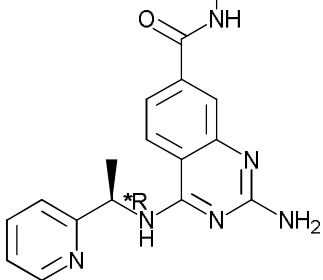
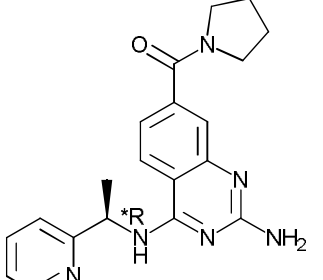
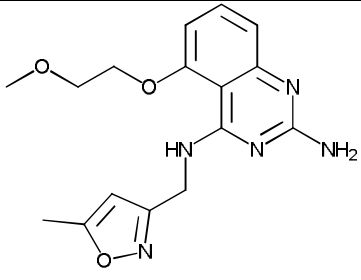
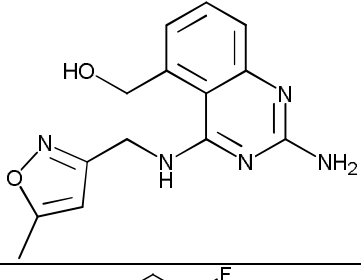
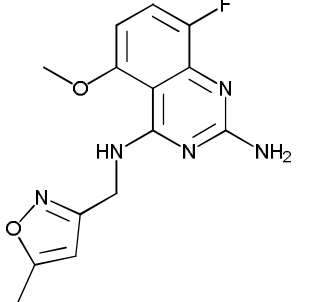
#	ESTRUCTURA	H RMN
1		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.60 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 3 H), 5.61 (quin, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 5.97 (s, 2 H), 7.05 (ddd, <i>J</i> =8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1 H), 7.20 (dd, <i>J</i> =8.4, 0.7 Hz, 1 H), 7.24 (ddd, <i>J</i> =7.5, 4.8, 0.9 Hz, 1 H), 7.44 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 7.49 (ddd, <i>J</i> =8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1 H), 7.72 (td, <i>J</i> =7.7, 1.8 Hz, 1 H), 8.05 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 8.18 (dd, <i>J</i> =8.3, 1.0 Hz, 1 H), 8.50 - 8.56 (m, 1 H)
2		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.53 (d, <i>J</i> =6.82 Hz, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 5.43 (t, <i>J</i> =6.82 Hz, 1 H) 6.03 (s, 2 H) 6.53 - 6.69 (m, 1 H) 6.81 (dd, <i>J</i> =8.36, 0.88 Hz, 1 H) 7.32 (ddd, <i>J</i> =7.48, 4.84, 1.10 Hz, 1 H) 7.38 (t, <i>J</i> =8.14 Hz, 1 H) 7.46 (d, <i>J</i> =7.92 Hz, 1 H) 7.80 (td, <i>J</i> =7.70, 1.76 Hz, 1 H) 8.54 - 8.72 (m, 1 H) 9.01 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H)
3		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 4.05 (s, 3 H), 6.25 (s, 2 H), 6.43 (quin, <i>J</i> =7.8 Hz, 1 H), 6.62 - 6.68 (m, 1 H), 6.86 (dd, <i>J</i> =8.4, 0.9 Hz, 1 H), 7.44 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 H), 7.52 (ddd, <i>J</i> =7.7, 4.8, 1.1 Hz, 1 H), 7.69 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H), 7.95 (td, <i>J</i> =7.7, 1.8 Hz, 1 H), 8.74 - 8.79 (m, 1 H), 9.31 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H)
4		¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1.60 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3 H), 5.34 (s, 2 H), 5.49 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 1 H), 6.78 (td, <i>J</i> =8.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.02 (dd, <i>J</i> =10.8, 2.6 Hz, 1 H), 7.19 (ddd, <i>J</i> =7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1 H), 7.26 - 7.31 (m, 1 H), 7.59 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1 H), 7.65 (td, <i>J</i> =7.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.73 (dd, <i>J</i> =9.0, 5.9 Hz, 1 H), 8.53 - 8.61 (m, 1 H)
5		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.58 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 5.59 (quin, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 5.94 (s, 2 H), 6.90 (dd, <i>J</i> =8.3, 1.2 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 7.23 (dd, <i>J</i> =6.9, 5.2 Hz, 1 H), 7.43 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 7.72 (td, <i>J</i> =7.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.97 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 8.07 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 8.48 - 8.57 (m, 1 H)
6		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.57 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 5.58 (t, <i>J</i> =7.37 Hz, 1 H) 5.89 (s, 2 H) 6.61 (d, <i>J</i> =2.42 Hz, 1 H) 6.67 (dd, <i>J</i> =8.91, 2.53 Hz, 1 H) 7.23 (ddd, <i>J</i> =7.48, 4.84, 0.88 Hz, 1 H) 7.42 (d, <i>J</i> =7.92 Hz, 1 H) 7.72 (td, <i>J</i> =7.70, 1.76 Hz, 1 H) 7.89 (d, <i>J</i> =8.14 Hz, 1 H) 8.08 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 1 H) 8.52 (dt, <i>J</i> =3.96, 0.88 Hz, 1 H)

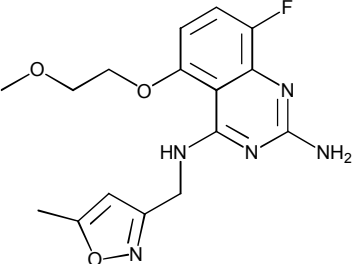
#	ESTRUCTURA	H RMN
7		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.59 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 3 H), 5.53 - 5.65 (m, 1 H), 6.21 (s a, 2 H), 7.07 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.18 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 7.24 (ddd, <i>J</i> =7.4, 4.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.43 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 7.73 (td, <i>J</i> =7.6, 1.9 Hz, 1 H), 8.19 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 8.23 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 8.50 - 8.56 (m, 1 H)
8		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.60 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 5.61 (quin, <i>J</i> =7.2 Hz, 1 H), 6.22 (s, 2 H), 7.25 (ddd, <i>J</i> =7.5, 4.8, 0.9 Hz, 1 H), 7.45 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 7.54 (dd, <i>J</i> =8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.70 - 7.77 (m, 2 H), 8.28 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 8.32 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 8.51 - 8.57 (m, 1 H)
9		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.60 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 5.61 (quin, <i>J</i> =7.26 Hz, 1 H) 6.25 (s a, 2 H) 6.99 (td, <i>J</i> =7.98, 4.95 Hz, 1 H) 7.25 (ddd, <i>J</i> =7.48, 4.84, 0.88 Hz, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i> =7.92 Hz, 1 H) 7.73 (td, <i>J</i> =7.65, 1.87 Hz, 1 H) 8.01 (d, <i>J</i> =8.14 Hz, 1 H) 8.17 (d, <i>J</i> =8.14 Hz, 1 H) 8.52 - 8.59 (m, 1 H)
10		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.69 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 5.80 (quin, <i>J</i> =7.1 Hz, 1 H), 6.09 (s, 2 H), 6.60 (dd, <i>J</i> =8.0, 0.8 Hz, 1 H), 6.83 (dd, <i>J</i> =8.4, 0.9 Hz, 1 H), 7.40 (t, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H), 7.61 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> =3.3 Hz, 1 H), 8.37 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H)
11		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.35 (d, <i>J</i> =0.9 Hz, 3 H), 4.72 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 2 H), 6.22 (d, <i>J</i> =0.7 Hz, 1 H), 6.35 (s, 2 H), 6.80 (ddd, <i>J</i> =12.3, 7.9, 0.9 Hz, 1 H), 7.04 (dd, <i>J</i> =8.4, 0.9 Hz, 1 H), 7.46 (td, <i>J</i> =8.2, 6.5 Hz, 1 H), 7.71 - 7.82 (m, 1 H)
12		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.36 (d, <i>J</i> =0.7 Hz, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.70 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 2 H), 6.05 (s, 2 H), 6.20 (d, <i>J</i> =0.7 Hz, 1 H), 6.56 (dd, <i>J</i> =8.0, 0.8 Hz, 1 H), 6.81 (dd, <i>J</i> =8.4, 0.9 Hz, 1 H), 7.38 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 H), 8.40 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1 H)

#	ESTRUCTURA	H RMN
13		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.33 - 2.38 (m, 3 H), 4.67 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 2 H), 6.18 - 6.24 (m, 1 H), 6.27 (s, 2 H), 6.85 - 6.92 (m, 2 H), 7.99 - 8.07 (m, 1 H), 8.42 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 1 H)
14		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.35 (d, <i>J</i> =0.9 Hz, 3 H), 4.69 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 2 H), 6.22 (d, <i>J</i> =0.9 Hz, 1 H), 6.39 (s, 2 H), 6.98 (td, <i>J</i> =8.0, 4.8 Hz, 1 H), 7.33 (ddd, <i>J</i> =11.4, 7.8, 1.1 Hz, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 8.48 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1 H)
15		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.97 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.44 - 4.55 (m, 1 H), 4.89 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1 H), 5.69 (s, 1 H), 6.06 (s, 2 H), 6.52 - 6.58 (m, 1 H), 6.79 (dd, <i>J</i> =8.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 3 H), 7.43 - 7.49 (m, 2 H), 8.07 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H)
16		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.51 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 5.39 (quin, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 6.05 (s, 2 H), 6.52 - 6.58 (m, 1 H), 6.79 (dd, <i>J</i> =8.4, 0.9 Hz, 1 H), 7.35 (t, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H)
17		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.40 - 3.49 (m, 1 H), 3.60 - 3.71 (m, 1 H), 4.45 - 4.55 (m, 1 H), 4.79 (s, 1 H), 4.97 - 5.05 (m, 1 H), 5.62 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 7.02 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 1 H), 7.08 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H), 7.13 - 7.21 (m, 2 H), 7.27 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 2 H), 7.38 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 2 H), 7.42 - 7.50 (m, 1 H), 7.95 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H)

#	ESTRUCTURA	H RMN
18		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.55 (d, <i>J</i> =6.82 Hz, 3 H) 5.49 (td, <i>J</i> =6.77, 2.09 Hz, 1 H) 6.32 (s, 2 H) 6.82 (ddd, <i>J</i> =12.76, 7.92, 0.88 Hz, 1 H) 7.05 (dd, <i>J</i> =8.47, 0.99 Hz, 1 H) 7.33 (ddd, <i>J</i> =7.54, 4.90, 0.99 Hz, 1 H) 7.42 - 7.57 (m, 2 H) 7.82 (td, <i>J</i> =7.70, 1.76 Hz, 1 H) 7.93 (dd, <i>J</i> =14.63, 6.93 Hz, 1 H) 8.58 - 8.67 (m, 1 H)
19		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.33 - 2.39 (m, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 4.71 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 2 H), 6.06 (s, 2 H), 6.22 - 6.26 (m, 1 H), 6.82 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1 H), 7.08 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H), 7.13 (t, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 7.32 (dd, <i>J</i> =8.4, 7.3 Hz, 1 H)
20		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.49 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 5.37 (quin, <i>J</i> =6.6 Hz, 1 H), 6.02 (s, 2 H), 6.56 - 6.62 (m, 1 H), 6.816 (dd, <i>J</i> =8.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.20 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1 H), 7.24 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H), 7.37 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 H), 7.70 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H), 9.21 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1 H)
21		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.36 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3 H), 1.57 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 4.21 - 4.42 (m, 2 H), 5.65 (quin, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 6.08 (s a, 2 H), 6.58 (dd, <i>J</i> =7.9, 0.7 Hz, 1 H), 6.81 (dd, <i>J</i> =8.4, 0.7 Hz, 1 H), 7.39 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.26 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H)
22		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.60 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 3 H), 2.80 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 3 H), 5.60 (quin, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 6.11 (s, 2 H), 7.24 (ddd, <i>J</i> =7.4, 4.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.45 (dt, <i>J</i> =8.4, 1.8 Hz, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H), 7.73 (td, <i>J</i> =7.7, 1.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 8.25 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 8.49 - 8.56 (m, 2 H)

#	ESTRUCTURA	H RMN
23		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.60 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 2.91 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 5.61 (quin, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 6.12 (s, 2 H), 7.02 (dd, <i>J</i> =8.3, 1.7 Hz, 1 H), 7.12 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 7.24 (ddd, <i>J</i> =7.5, 4.8, 0.9 Hz, 1 H), 7.44 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 7.73 (td, <i>J</i> =7.7, 1.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 8.24 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 8.51 - 8.56 (m, 1 H)
24		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.03 - 1.20 (m, 6 H), 1.60 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 2.68 - 2.89 (m, 3 H), 3.76 - 3.91 (m, 1 H), 5.61 (quin, <i>J</i> =7.2 Hz, 1 H), 6.13 (s a, 2 H), 6.94 - 7.02 (m, 1 H), 7.02 - 7.12 (m, 1 H), 7.24 (ddd, <i>J</i> =7.4, 4.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.73 (td, <i>J</i> =7.7, 2.0 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.50 - 8.57 (m, 1 H)
25		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.23 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 3 H), 1.68 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 2.71 (c, <i>J</i> =7.6 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 5.71 (quin, <i>J</i> =7.2 Hz, 1 H), 6.05 (s a, 2 H), 6.57 - 6.62 (m, 1 H), 6.83 (dd, <i>J</i> =8.5, 0.8 Hz, 1 H), 7.41 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 H), 8.31 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1 H)
26		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.05 (s a, 3 H), 1.16 (s a, 3 H), 1.60 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 3.20 (s a, 2 H), 3.43 (s a, 2 H), 5.60 (quin, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 6.11 (s, 2 H), 6.97 (dd, <i>J</i> =8.3, 1.7 Hz, 1 H), 7.05 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1 H), 7.24 (ddd, <i>J</i> =7.4, 4.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.45 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 7.73 (td, <i>J</i> =7.6, 1.9 Hz, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 8.24 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 8.50 - 8.56 (m, 1 H)

#	ESTRUCTURA	H RMN
27		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.60 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 3 H), 5.60 (quin, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 6.09 (s, 2 H), 7.24 (ddd, <i>J</i> =7.4, 4.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.41 - 7.48 (m, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 7.73 (td, <i>J</i> =7.7, 2.0 Hz, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 8.24 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 8.48 - 8.56 (m, 2 H)
28		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.60 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 1.76 - 1.93 (m, 4 H), 3.37 (t, <i>J</i> =6.5 Hz, 2 H), 3.47 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 2 H), 5.60 (quin, <i>J</i> =7.2 Hz, 1 H), 6.10 (s, 2 H), 7.12 (dd, <i>J</i> =8.3, 1.7 Hz, 1 H), 7.22 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 7.23 - 7.26 (m, 1 H), 7.44 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 7.73 (td, <i>J</i> =7.7, 1.8 Hz, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 8.23 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 8.50 - 8.56 (m, 1 H)
29		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.33 - 2.42 (m, 3 H) 3.27 (s, 3 H) 3.64 - 3.80 (m, 2 H) 4.16 - 4.31 (m, 2 H) 4.69 (d, <i>J</i> =5.50 Hz, 2 H) 6.12 (s, 2 H) 6.21 - 6.29 (m, 1 H) 6.59 (d, <i>J</i> =7.48 Hz, 1 H) 6.82 (d, <i>J</i> =7.70 Hz, 1 H) 7.37 (t, <i>J</i> =8.25 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H)
30		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.87 (t, <i>J</i> =7.26 Hz, 3 H) 1.23 - 1.38 (m, 2 H) 1.38 - 1.49 (m, 2 H) 1.54 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 3.33 - 3.50 (m, 2 H) 5.38 (t, <i>J</i> =7.26 Hz, 1 H) 6.10 (s, 2 H) 7.05 (dd, <i>J</i> =7.04, 1.32 Hz, 1 H) 7.30 (dd, <i>J</i> =8.47, 1.21 Hz, 1 H) 7.48 (dd, <i>J</i> =8.36, 7.04 Hz, 1 H) 7.53 (dd, <i>J</i> =1.87, 0.77 Hz, 1 H) 7.68 (t, <i>J</i> =4.73 Hz, 1 H) 9.09 (d, <i>J</i> =1.98 Hz, 1 H) 9.39 (d, <i>J</i> =8.14 Hz, 1 H)
31		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.28 - 2.40 (m, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 4.71 (d, <i>J</i> =5.94 Hz, 2 H) 6.21 (d, <i>J</i> =0.88 Hz, 1 H) 6.33 (s, 2 H) 6.46 (dd, <i>J</i> =8.80, 3.52 Hz, 1 H) 7.26 (dd, <i>J</i> =10.89, 8.69 Hz, 1 H) 8.49 (t, <i>J</i> =5.72 Hz, 1 H)

#	ESTRUCTURA	H RMN
32		No disponible

Métodos de purificación por SFC

Procedimiento general

5

La separación por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) se llevó a cabo con CO₂ supercrítico y un modificador según se especifica en la tabla utilizando una columna según se especifica en la tabla.

Tabla III: Compuestos de fórmula (I). Los siguientes compuestos se aislaron mediante una separación por SFC.

10

#	Columna	Modificador
1	Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm	iPrOH con un 0.2% de iPrNH ₂
2	Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm	MeOH con un 0.2% de iPrNH ₂
3	Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm	iPrOH con un 0.2% de iPrNH ₂
4	Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm	iPrOH con un 0.2% de iPrNH ₂
5	Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm	iPrOH con un 0.4% de iPrNH ₂
6	Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm	EtOH con un 0.2% de iPrNH ₂
7	Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm	iPrOH con un 0.2% de iPrNH ₂
8	Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm	iPrOH con un 0.2% de iPrNH ₂
9	Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm	EtOH con un 0.2% de iPrNH ₂
10	Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm	EtOH con un 0.4% de iPrNH ₂
16	Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm	EtOH con un 0.2% de iPrNH ₂
18	Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm	iPrOH con un 0.2% de iPrNH ₂
20	Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm	EtOH con un 0.2% de iPrNH ₂
21	Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm	EtOH con un 0.2% de iPrNH ₂
25	Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm	MeOH con un 0.4% de iPrNH ₂
26	Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm	EtOH con un 0.2% de iPrNH ₂
27	Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm	MeOH con un 0.4% de iPrNH ₂
28	Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm	EtOH con un 0.4% de iPrNH ₂

Para todos los compuestos, el primer compuesto eluido se asignó como *R.

*R se refiere a una configuración enantiomérica pura cuya estereoquímica absoluta es desconocida.

15

Métodos analíticos.

Procedimiento general

La medición de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se llevó a cabo utilizando una bomba de LC, un haz de diodos (DAD) o un detector de UV y una columna, según se especifica en los métodos respectivos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (remítase a la tabla de los métodos a continuación).

- 5 El flujo procedente de la columna se introdujo en un espectrómetro de masas (MS), el cual se configuró con una fuente de iones a presión atmosférica. Un experto en la técnica será capaz de fijar los parámetros ajustados (p. ej., rango de barrido, tiempo de permanencia...) para obtener iones que permitan la identificación del peso molecular monoisotópico nominal del compuesto (PM). La adquisición de datos se llevó a cabo con el software adecuado.
- 10 Los compuestos se describen según sus iones y tiempos de retención experimentales (t_R). Si no se especifica de otro modo en la tabla de datos, el ión molecular descrito corresponde a $[M+H]^+$ (molécula protonada) y/o $[M-H]$ (molécula desprotonada). En el caso de que el compuesto no se pueda ionizar directamente, se especifica el tipo de aducto (es decir, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]$, etc.). Para moléculas con múltiples patrones isotópicos (Br, Cl...), el valor indicado es el que se obtiene para la masa isotópica más baja. Todos los resultados se obtuvieron con las incertidumbres experimentales que se asocian habitualmente con el método utilizado.
- 15

En lo sucesivo en la presente, "SQD" significa detector de cuadrupolo único, "MSD" detector selectivo de masas, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido con puente de etilsiloxano/sílice, "DAD" detector de haz de diodos, "HSS" sílice de alta resistencia.

20

Tabla IV: Códigos del método de LCMS (flujo expresado en mL/min; temperatura de la columna (T) en °C; tiempo de análisis en minutos).

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Tiempo de análisis
					T de la columna	
B7010 B7014	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1.8 µm, 2.1*100 mm)	A: 95% de CH ₃ COONH ₄ 10 mM + 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Desde un 100% de A hasta un 5% de A en 2.10 min, hasta un 0% de A en 0.90 min, hasta un 5% de A en 0.5 min	0.8 ----- 55	3.5
B8011 B8002	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1*50 mm)	A: 95% de CH ₃ COONH ₄ 10 mM + 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Desde un 95% de A hasta un 5% de A en 1.3 min, se mantiene durante 0.7 min	0.8 ----- 55	2
B9007 B9008	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1.8 µm, 2.1*100 mm)	A: 95% de CH ₃ COONH ₄ 10 mM + 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Desde un 100% de A hasta un 5% de A en 2.10 min, hasta un 0% de A en 0.90 min, hasta un 5% de A en 0.5 min	0.8 ----- 55	3.5

25

Tabla V: Compuestos de fórmula (I). Los siguientes compuestos se caracterizaron de acuerdo con uno de los métodos descritos anteriormente.

#	Código del método	Tiempo de retención (min)	Masa experimental (M+H)
1	B7010B7014	0.61	266
2	B7010B7014	1.59	296
3	B9007B9008	1.61	350
4	B8011B8002	0.69	284
5	B7010B7014	1.39	280
6	B7010B7014	1.31	296
7	B8011B8002	0.78	300
8	B9007B9008	1.32	324
9	B9007B9008	1.29	284
10	B9007B9008	1.31	302
11	B8011B8002	0.69	274
12	B7010B7014	1.26	286
13	B8011B8002	0.64	274
14	B7010B7014	1.32	274
15	B8011B8002	0.77	325
16	B8011B8002	0.62	299
17	B8011B8002	0.53	311
18	B8011B8002	0.79	284
19	B8011B8002	0.65	270
20	B8011B8002	0.84	310
21	B8011B8002	0.61	314
22	B8011B8002	0.56	323
23	B8011B8002	0.59	337
24	B8011B8002	0.70	365
25	B8011B8002	0.75	315

#	Código del método	Tiempo de retención (min)	Masa experimental (M+H)
26	B8011B8002	0.69	365
27	B8011B8002	0.56	323
28	B8011B8002	0.66	363
29	B8011B8002	0.70	330
30	B9007B9008	1.04	286
31	B9007B9008	1.36	304
32	B9007B9008	1.46	348

Actividad biológica de los compuestos de fórmula (I)

Descripción de los ensayos biológicos

5

Evaluación de la actividad de TLR7 y TLR8

Se evaluó la capacidad de los compuestos para activar TLR7 y/o TLR8 humano en un ensayo con marcadores celulares utilizando células HEK293 transfectadas de forma transitoria con un vector de expresión de TLR7 o TLR8 y un constructo marcador de NFκB-luc.

10

Resumiendo, se cultivaron células HEK293 en medio de cultivo (DMEM suplementado con un 10% de FCS y glutamina 2 mM). Para la transfección de las células en placas de 15 cm, las células se desprendieron con tripsina-EDTA, se transfectaron con una mezcla de plásmido TLR8 o CMV-TLR7 (1700 ng), plásmido NFκB-luc (850 ng) y un reactivo de transfección y se incubaron durante 48 h a 37 °C en una atmósfera humidificada con un 5% de CO₂. A continuación, las células transfectadas se lavaron en PBS, se desprendieron con tripsina-EDTA y se volvieron a suspender en el medio hasta obtener una densidad de 1.25×10^5 células/mL. A continuación, se dispensaron cuarenta microlitros de células en cada pocillo en placas de 384 pocillos, donde ya había 200 nL de compuesto en un 100% de DMSO. Después de 6 horas de incubación a 37 °C con un 5% de CO₂, se determinó la actividad luciferasa añadiendo 15 µL de sustrato Steady Lite Plus (Perkin Elmer) a cada pocillo y la lectura se realizó con un generador de imágenes de microplacas ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Se generaron curvas de dosis-respuesta a partir de las mediciones realizadas por cuadruplicado. Se determinaron los valores de la concentración mínima eficaz (CME), que se define como la concentración que induce un efecto que es al menos dos veces superior a la desviación estándar del ensayo, para cada compuesto.

15

20

25

La toxicidad del compuesto se determinó en paralelo utilizando una dilución en serie similar del compuesto con 40 µL por pocillo de células transfectadas con el constructo de CMV-TLR7 solo (1.25×10^5 células/mL), en placas de 384 pocillos. La viabilidad de las células se midió después de 6 horas de incubación a 37 °C y con un 5% de CO₂ añadiendo 15 µL de ATP lite (Perkin Elmer) por pocillo y realizando la lectura con un generador de imágenes de microplacas ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Los datos se registraron como CC₅₀.

30

En paralelo, se utilizó una dilución en serie similar del compuesto (200 nL de compuesto en un 100% de DMSO) con 40 µL por pocillo de células transfectadas con constructo marcador NFκB-luc solo (1.25×10^5 células/mL). Después de seis horas de incubación a 37 °C con un 5% de CO₂, se determinó la actividad luciferasa añadiendo 15 µL de sustrato Steady Lite Plus (Perkin Elmer) a cada pocillo y la lectura se realizó con un generador de imágenes de microplacas ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Los datos de los sistemas celulares de cribado inverso se presentan como CME.

35

Activación de elementos promotores de ISRE

40

También se evaluó el potencial de los compuestos para inducir IFN-I midiendo la activación de elementos de respuesta estimulados por interferón (ISRE, por sus siglas en inglés) por parte de medios acondicionados de PBMC. El elemento ISRE de secuencia GAAACTGAACT es muy sensible al factor de transcripción STAT1-STAT2-IRF9, que se activa

cuando el IFN-I se une a su receptor IFNAR (Clontech, PT3372-5W). El plásmido pISRE-Luc de Clontech (ref. 631913) contiene 5 copias de este elemento ISRE seguidas de la luciferasa de luciérnaga ORF. Se estableció una línea celular HEK293 transfectada de forma estable con pISRE-Luc (HEK-ISREluc) para analizar los medios de cultivo de células PBMC acondicionadas.

5

Resumiendo, se prepararon PBMC a partir de capas leucocitarias de al menos dos donantes utilizando un protocolo estándar de centrifugación de Ficoll. Las PBMC aisladas se volvieron a suspender en medio RPMI suplementado con un 10% de suero AB humano y se dispensaron 2×10^5 células/pocillo en placas de 384 pocillos que contenían los compuestos (70 μ L de volumen total). Después de incubarlas durante toda la noche, se transfirieron 10 μ L de sobrenadante a placas de 384 pocillos que contenían 5×10^3 células HEK-ISREluc/pocillo en 30 μ L (que se habían colocado en las placas el día anterior). Después de 24 horas de incubación, se midió la activación de los elementos ISRE mediante el análisis de la actividad luciferasa utilizando 40 μ L/pocillo de sustrato Steady Lite Plus (Perkin Elmer) y se midió con un generador de imágenes de microplacas ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). La actividad estimuladora de cada compuesto sobre las células HEK-ISREluc se indicó como un valor de CME, que se define como la concentración del compuesto aplicada a las PBMC que provoca una actividad luciferasa al menos dos veces superior a la desviación estándar del ensayo. A su vez, la CME indica el grado de activación del ISRE cuando se transfiere una cantidad definida de medio de cultivo de PBMC. Se utilizó el interferón α -2a recombinante (Roferón-A) como compuesto de control estándar.

20 **TABLA VI: ACTIVIDAD BIOLÓGICA.**

#	TLR 7 humano (CME) μ M	TLR 8 humano (CME) μ M	HEK-ISRE luc (CME) μ M
1	0.72	>25	0.61
2	0.94	>25	0.49
3	0.76	>25	0.47
4	0.92	19.8	0.59
5	0.53	14.7	0.11
6	3.75	>25	0.64
7	0.82	16.4	0.38
8	4.94	ND	2.11
9	5.21	>25	1.68
10	0.42	12.3	0.11
11	0.45	3.09	0.082
12	0.047	1.94	0.036
13	0.46	5.22	0.12
14	0.65	>25	0.13
15	0.61	>25	0.56
16	2.44	9.14	0.55
17	0.83	5.51	0.16

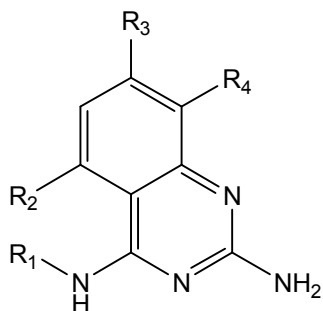
ES 2 655 843 T3

#	TLR 7 humano (CME) μM	TLR 8 humano (CME) μM	HEK-ISRE luc (CME) μM
18	8.25	24.3	7.83
19	0.11	1.74	0.051
20	1.46	>25	0.62
21	6.1	8.85	0.54
22	14.7	>25	2.20
23	6.67	>25	1.62
24	14.3	11.0	1.75
25	1.95	6.62	0.49
26	2.14	>25	7.33
27	8.24	>25	5.04
28	2.24	>25	1.57
29	0.082	8.15	ND
30	0.63	9.0	0.14
31	0.74	>25	0.46
32	ND	ND	ND

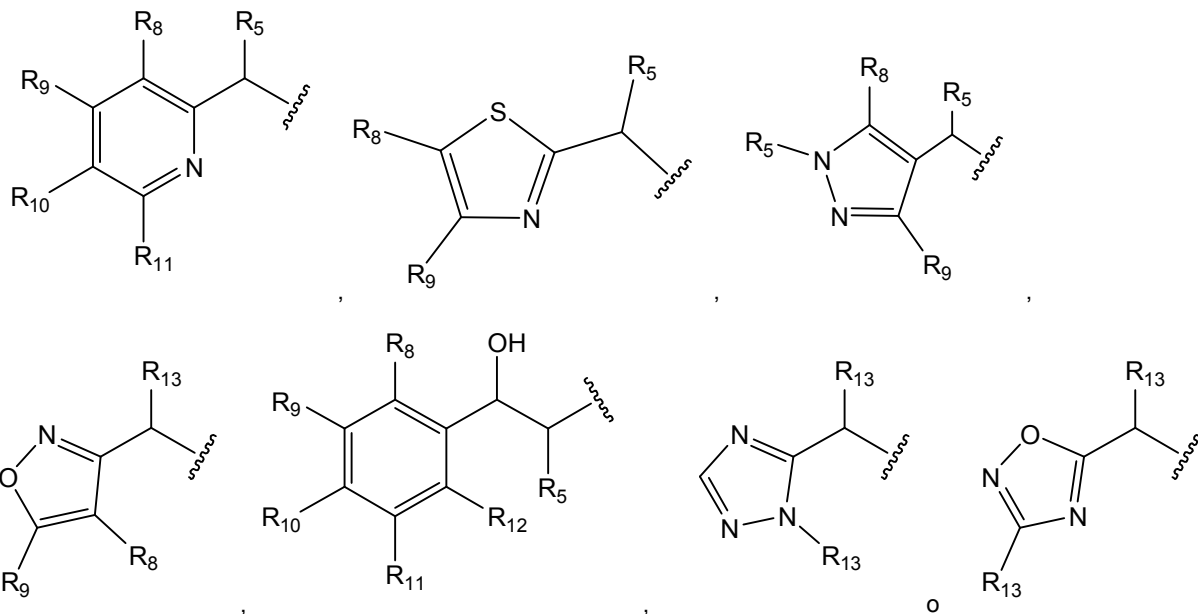
ND = no disponible. Ninguno de los compuestos presentó toxicidad hasta la concentración más elevada evaluada. Ninguno de los compuestos presentó actividad (CME > 25 μM) en el ensayo de sistemas celulares de cribado inverso HEK 293 NF- κB descrito anteriormente.

REVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 o una de sus sales, tautómeros, formas estereoisoméricas, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, donde R₁ es cualquiera de las siguientes estructuras



10 R₂ es hidrógeno, -O-alquilo (C₁₋₃), halógeno, alquilo (C₁₋₃), -O-alquil (C₁₋₃)-O-alquilo (C₁₋₃) o CH₂OH;

R₃ es hidrógeno, -O-alquilo (C₁₋₃), halógeno, alquilo (C₁₋₃) o -C(=O)-R₇ donde R₇ es -O-alquilo (C₁₋₃), NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, N(CH₃)alquilo (C₁₋₃), N((alquilo (C₁₋₃))₂) o pirrolidina;

15 R₄ es hidrógeno o flúor;

R₅ es alquilo (C₁₋₃), fluoroalquilo (C₁₋₃) o CH₂OH;

20 R₆ es NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂, (hetero)anilinas opcionalmente sustituidas con uno o más de los grupos R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ o R₁₂ o (hetero)bencilaminas opcionalmente sustituidas con uno o más de los grupos R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ o R₁₂,

R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂, los cuales son iguales o diferentes, se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁₋₃), -O-alquilo (C₁₋₃) o halógeno

25 y

R₁₃ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₃) o fluoroalquilo (C₁₋₃);

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, tautómeros, formas estereoisoméricas, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, junto con uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.
- 5 3. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, tautómeros, formas estereoisoméricas, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para su uso como medicamento.
- 10 4. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, tautómeros, formas estereoisoméricas, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento de un trastorno en el que interviene la modulación de TLR7 y/o TLR8.