

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 923 579**

51 Int. Cl.:

C07D 239/95 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2019** **PCT/EP2019/054941**
87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2019** **WO19166532**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2019** **E 19708817 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2022** **EP 3759083**

54 Título: **Derivados de 2,4-diaminoquinazolina y uso de los mismos en el tratamiento de infecciones víricas, cáncer o alergias**

30 Prioridad:

01.03.2018 EP 18159583

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2022

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UNLIMITED
COMPANY (100.0%)
Barnahely
Ringaskiddy, Co Cork, IE**

72 Inventor/es:

**MC GOWAN, DAVID, CRAIG;
EMBRECHTS, WERNER, CONSTANT, JOHAN;
GUILLEMONT, JÉRÔME, ÉMILE, GEORGES;
COOYMANS, LUDWIG, PAUL;
JONCKERS, TIM, HUGO, MARIA y
RABOISSON, PIERRE, JEAN-MARIE, BERNARD**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 923 579 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 de 2,4-diaminoquinazolina y uso de los mismos en el tratamiento de infecciones víricas, cáncer o alergias

CAMPO

- 5 La solicitud describe derivados de quinazolina, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas y usos médicos de los mismos, más particularmente en el campo de terapia. Los medios descritos en la solicitud son adecuados para modular, más particularmente para antagonizar, los receptores de tipo Toll (TLR), más particularmente, TLR8. Los medios descritos en la solicitud son notablemente útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones, tales como infecciones víricas, trastornos inmunitarios o trastornos inflamatorios.

ANTECEDENTES

- 10 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 simplemente 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 encuentran 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.

En el tratamiento de ciertas enfermedades, puede ser ventajoso inducir IL-12 o IFN γ , entre otras citocinas agonizando los receptores TLR 7/8 (Schurich et. al PLoS Pathology 2013, 9, e1003208 y Jo, J et. al PLoS Pathology 2014, 10, e1004210).

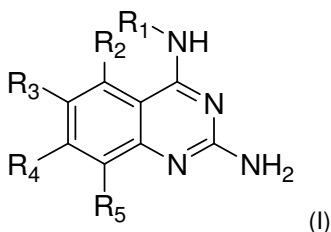
- 30 Para consultar artículos de revisión sobre los receptores de tipo Toll, remítase a los siguientes artículos de revistas. Hoffmann, J.A., *Nature*, 426, págs. 33-38, 2003; Akira, S., Takeda, K. y Kaisho, T., *Annual Rev. Immunology*, 21, págs. 335-376, 2003; Ulevitch, R. J., *Nature Reviews: Immunology*, 4, págs. 512-520, 2004. O'Neil et. al Nature Reviews Immunology 13, 453-460, 2013.

- 35 Se han descrito con anterioridad compuestos que indican actividad en los receptores de tipo Toll, tal como en los documentos WO2006117670, WO98/01448, WO9928321, WO 2009067081, WO2012136834, WO2012156498, WO2014076221 y WO2016141092, así como en Pieters et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett*, vol. 28, n.º 4 (2018), 711-71.

Se necesitan con urgencia moduladores de receptores de tipo Toll novedosos que presenten una selectividad preferida y un perfil de seguridad mejorado en comparación con los compuestos de la técnica anterior.

RESUMEN

- 40 La solicitud proporciona un compuesto de fórmula (I)



o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- R₁ es un alquilo C₄₋₈ sustituido con un hidroxilo,
- el carbono de R₁ unido a la amina en la posición 4 de la quinazolina se encuentra en la configuración (*R*),

- R₂ es hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, metilo, metoxi, ciclopropilo, trifluorometilo o amida carboxílica, en donde cada uno de metilo, metoxi y ciclopropilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (más particularmente, un sustituyente) seleccionado independientemente entre flúor y nitrilo,

- R₃ es hidrógeno o deuterio,

5 - R₄ es hidrógeno, deuterio, flúor, metilo, éster carboxílico, amida carboxílica, nitrilo, ciclopropilo, heterociclo C₄₋₇ o un grupo heteroarilo de 5 miembros, en donde cada uno de metilo, ciclopropilo, heterociclo C₄₋₇ y grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (más particularmente, 1 o 2 sustituyentes, más particularmente, 1 sustituyente) seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo y metilo,

y

10 - R₅ es hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, metilo o metoxi,

a condición de que al menos uno de R₂, R₃, R₄ y R₅ no sea hidrógeno.

Los productos de la solicitud pueden presentar ventajosamente agonismo de (o selectividad por) TLR8 mejorado frente a TLR7.

15 La solicitud también proporciona medios, que comprenden o contienen el compuesto de la solicitud, tales como composiciones farmacéuticas, composiciones inmunológicas y kits.

Los productos y medios de la solicitud pueden ser útiles en la activación o estimulación de TLR8.

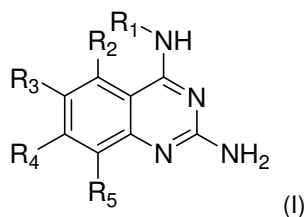
Los productos y medios de la solicitud pueden ser útiles en la activación o estimulación de una respuesta inmunitaria de Th1 y/o de la producción de citocinas, tales como IL12.

20 Los productos y medios de la solicitud son notablemente útiles en el tratamiento o la prevención de infecciones víricas o de una enfermedad inducida por virus, más particularmente, de una infección por VHB o de una enfermedad inducida por VHB, así como en otras indicaciones, más particularmente, el tratamiento o la prevención de tumores malignos, cánceres o alergias.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

25 La solicitud describe la materia objeto descrita a continuación, la materia ilustrada a continuación, así como la materia objeto definida en las reivindicaciones como campo, que se incorporan al presente documento por referencia.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula (I)



o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- R₁ es un alquilo C₄₋₈ sustituido con un hidroxilo,

30 - el carbono de R₁ unido a la amina en la posición 4 de la quinazolina se encuentra en la configuración (*R*),

- R₂ es hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, metilo, metoxi, ciclopropilo, trifluorometilo o amida carboxílica, en donde cada uno de metilo, metoxi y ciclopropilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (más particularmente, un sustituyente) seleccionado independientemente entre flúor o nitrilo,

- R₃ es hidrógeno o deuterio,

35 - R₄ es hidrógeno, deuterio, flúor, metilo, éster carboxílico, amida carboxílica, nitrilo, ciclopropilo, heterociclo C₄₋₇ o un grupo heteroarilo de 5 miembros, en donde cada uno de metilo, ciclopropilo, heterociclo C₄₋₇ y grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (más particularmente, 1 o 2 sustituyentes, más particularmente, 1 sustituyente) seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo o metilo y

- R₅ es hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, metilo o metoxi,

40 a condición de que al menos uno de R₂, R₃, R₄ y R₅ no sea hidrógeno (es decir, R₂, R₃, R₄ y R₅ no pueden ser todos H al mismo tiempo).

R₄ puede ser de configuración (*R*) o (*S*).

Los productos de la solicitud pueden presentar ventajosamente agonismo de (o selectividad por) TLR8 mejorado frente a TLR7.

- 5 Los agonistas de TLR 7/8 también despiertan interés como adyuvantes de vacunas debido a su capacidad para inducir una respuesta de Th1. Los agonistas de TLR8 despiertan interés para efectuar la inducción de IL12, así como de otras citocinas.

En general, puede ser ventajoso que los compuestos de fórmula (I) tengan una baja estabilidad metabólica o que de otro modo se eliminen rápidamente, limitando de este modo la concentración en la circulación sistémica y la sobreestimulación inmunitaria, que podría ocasionar efectos no deseados.

- 10 A menos que se especifique otra cosa o a menos que el contexto indique otra cosa, todos los términos tienen su significado habitual en los campos relevantes.

El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o cadena ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono.

- 15 El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo (cadena de carbono e hidrógeno) unido mediante un enlace sencillo a oxígeno como, por ejemplo, un grupo metoxi o un grupo etoxi.

El término "arilo" se refiere a una estructura de anillo aromática que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en particular entre N y O. Dicha estructura de anillo aromática puede tener 5, 6 o 7 átomos de anillo. En particular, dicha estructura de anillo aromática puede tener 5 o 6 átomos de anillo.

- 20 Heterociclo se refiere a moléculas que están saturadas o parcialmente saturadas e incluyen tetrahidrofurano, oxetano, dioxano u otros éteres cíclicos. Los heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, por ejemplo, azetidina, morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina y similares. Otros heterociclos incluyen, por ejemplo, tiomorfolina, dioxolinilo y sulfonas cíclicas.

- 25 Los grupos heteroarilo son grupos heterocíclicos de naturaleza aromática. Estos son grupos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S. Los grupos heteroarilo pueden ser, por ejemplo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, piridonilo, piridilo, piridazinilo o pirazinilo.

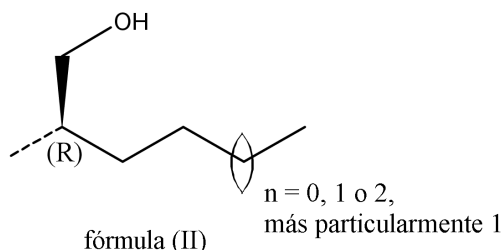
Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido y de base de los mismos. Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales atóxicas. Las sales de adición de base adecuadas se forman a partir de bases que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

- 30 Los compuestos de la solicitud 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 solicitud y una o más moléculas de un disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol.

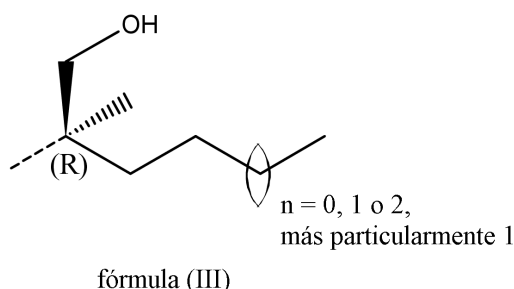
El término "polimorfo" se refiere a la capacidad del compuesto de la solicitud de existir en más de una forma o estructura cristalina.

- 35 La solicitud proporciona compuestos de fórmula (I), en donde R₁ es un alquilo C₄₋₈ sustituido con un hidroxilo y en donde R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se ha especificado anteriormente.

En algunas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R₁ es de fórmula (II):



o de fórmula (III):



y en donde R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son como se ha especificado anteriormente.

5 En algunas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R_2 es flúor, cloro o metilo y en donde el metilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor y nitrilo y en donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se han descrito anteriormente.

En algunas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R_2 es flúor, cloro o metilo y en donde el metilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor y nitrilo y en donde R_1 es de fórmula (II), (III), (IV) o (V), más particularmente de fórmula (II) o (III), más particularmente de fórmula (II) y en donde R_3 , R_4 y R_5 son como se han descrito anteriormente.

10 En algunas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R_2 es flúor o cloro, más particularmente flúor y en donde R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son como se han descrito anteriormente.

En algunas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R_2 es flúor o cloro, más particularmente flúor, en donde R_1 es de fórmula (II), (III), (IV) o (V), más particularmente de fórmula (II) o (III), más particularmente de fórmula (II) y en donde R_3 , R_4 y R_5 son como se han descrito anteriormente.

15 En algunas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R_5 es flúor o cloro, más particularmente flúor y en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se han descrito anteriormente.

En algunas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R_5 es flúor o cloro, más particularmente flúor, en donde R_1 es de fórmula (II), (III), (IV) o (V), más particularmente de fórmula (II) o (III), más particularmente de fórmula (II) y en donde R_2 , R_3 y R_4 son como se ha especificado anteriormente.

20 En algunas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R_4 es flúor o metilo, más particularmente flúor y en donde el metilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo o metilo y en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son como se han descrito anteriormente.

25 En algunas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R_4 es flúor o metilo, más particularmente flúor y en donde el metilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo o metilo y en donde de fórmula (II), (III), (IV) o (V), más particularmente de fórmula (II) o (III), más particularmente de fórmula (II) y en donde R_2 , R_3 y R_5 son como se ha especificado anteriormente.

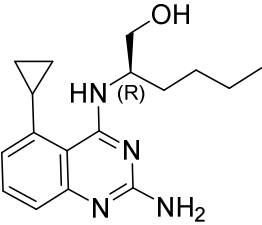
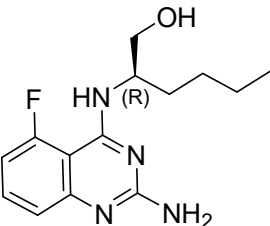
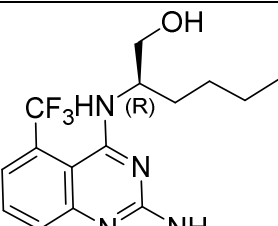
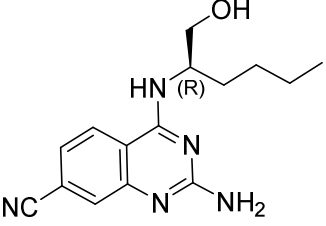
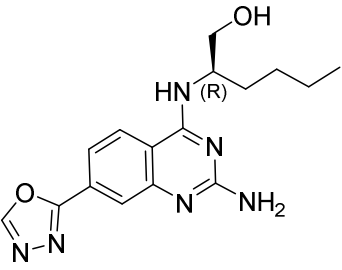
En algunas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R_4 es flúor o cloro, más particularmente flúor y en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son como se han descrito anteriormente.

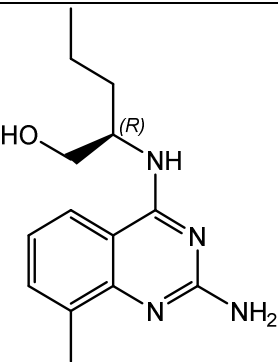
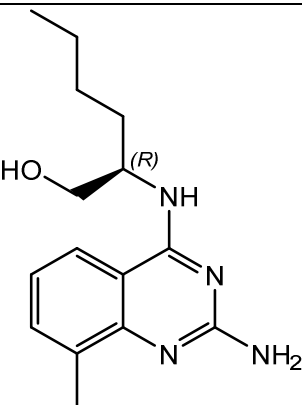
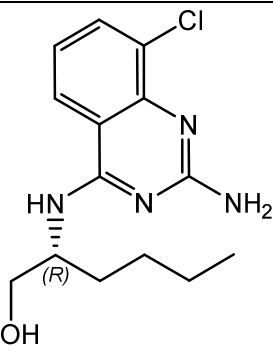
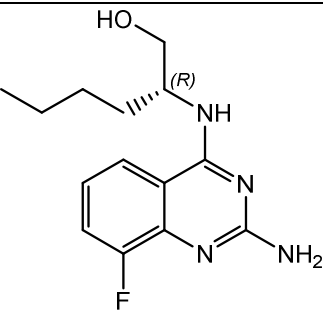
30 En algunas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R_4 es flúor o cloro, más particularmente flúor, en donde R_1 es de fórmula (II), (III), (IV) o (V), más particularmente de fórmula (II) o (III), más particularmente de fórmula (II) y en donde R_2 , R_3 y R_5 son como se ha especificado anteriormente.

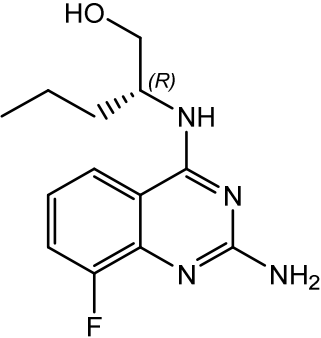
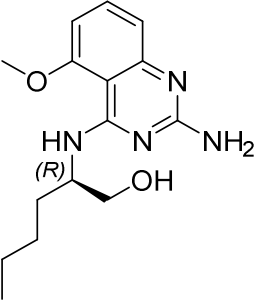
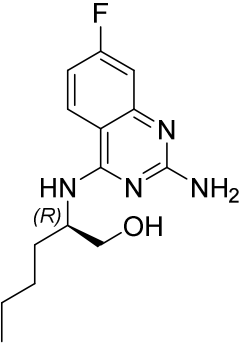
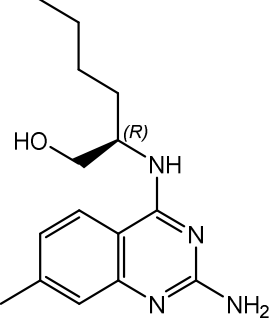
35 En algunas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos de fórmula (I) en donde R_2 es flúor, cloro, metilo, más particularmente flúor, en donde R_4 es flúor o cloro, más particularmente flúor, en donde de fórmula (II), (III), (IV) o (V), más particularmente de fórmula (II) o (III), más particularmente de fórmula (II) y en donde R_3 y R_5 son como se ha especificado anteriormente.

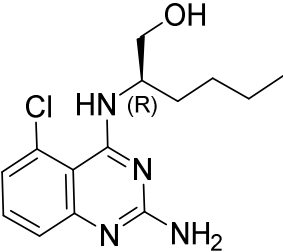
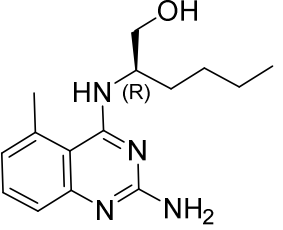
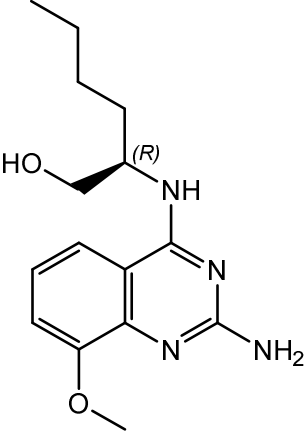
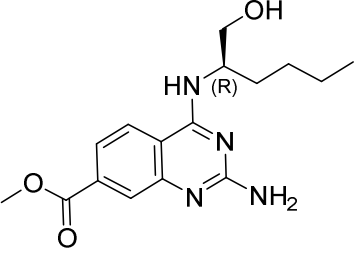
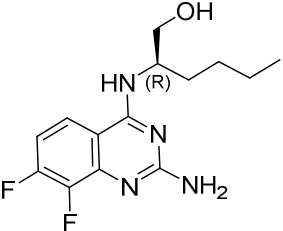
En algunas realizaciones, la solicitud proporciona del compuesto número 1 al compuesto número 10, del compuesto número 12 al compuesto número 19 y del compuesto número 21 al compuesto número 32 (compuestos 1-10, 12-19 y 21-32) como se describen en la tabla 5 a continuación.

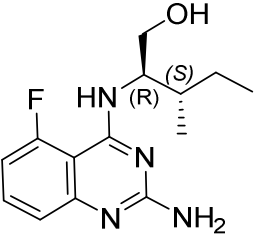
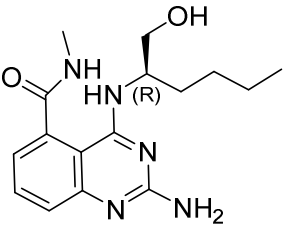
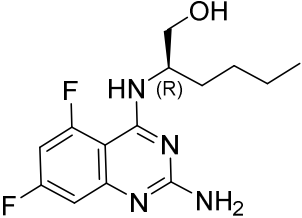
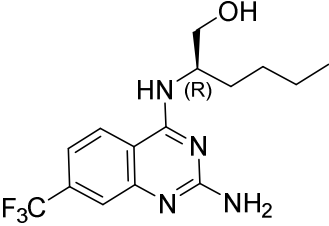
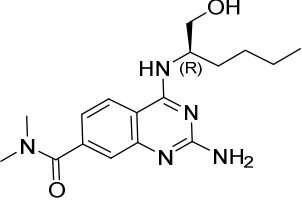
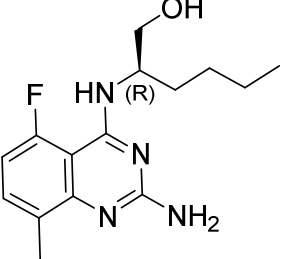
Tabla 5:

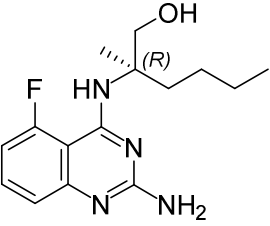
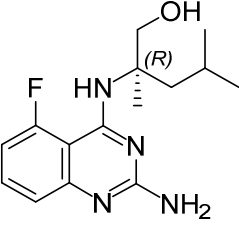
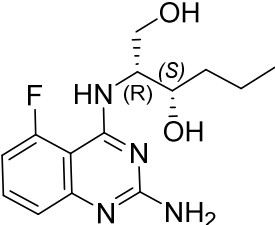
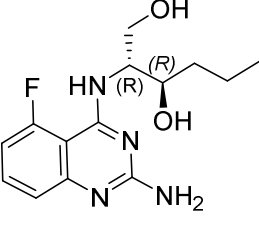
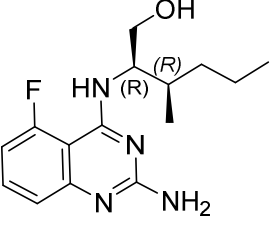
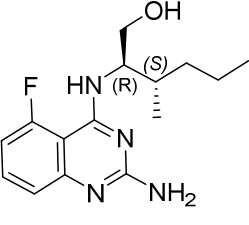
Número de compuesto	
1	
2	
3	
4	
5	

6	 <chem>CC[C@H](O)Nc1nc(N)c2ccccc2n1C</chem>
7	 <chem>CCCC[C@H](O)Nc1nc(N)c2ccccc2n1C</chem>
8	 <chem>CCCC[C@H](O)Nc1nc(N)c2cc(Cl)ccc2n1</chem>
9	 <chem>CCCC[C@H](O)Nc1nc(N)c2cc(F)ccc2n1</chem>

10	
12	
13	
14	

15	
16	
17	
18	
19	

21	
22	
23	
24	
25	
26	

27	
28	
29	
30	
31	
32	

En algunas realizaciones, la solicitud proporciona los compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 22, 23, 24 y 26 (como se describen, por ejemplo, en la tabla 5).

En algunas realizaciones, la solicitud proporciona los compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 23, 24 y 26 (como se describen, por ejemplo, en la tabla 5).

- 5 En algunas realizaciones, la solicitud proporciona los compuestos 2, 13, 14, 15, 16, 21 y 23 (como se describen, por ejemplo, en la tabla 5).

En algunas realizaciones, la solicitud proporciona los compuestos 2, 13, 15, 21 y 23 (como se describen, por ejemplo, en la tabla 5).

En una realización, la solicitud proporciona el compuesto 2 (como se describe, por ejemplo, en la tabla 5).

En una realización, la solicitud proporciona el compuesto 13 (como se describe, por ejemplo, en la tabla 5).

5 En una realización, la solicitud proporciona el compuesto 15 (como se describe, por ejemplo, en la tabla 5).

En una realización, la solicitud proporciona el compuesto 16 (como se describe, por ejemplo, en la tabla 5).

En una realización, la solicitud proporciona el compuesto 21 (como se describe, por ejemplo, en la tabla 5).

En una realización, la solicitud proporciona el compuesto 23 (como se describe, por ejemplo, en la tabla 5).

10 Los compuestos de la solicitud y las sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen actividad como agentes farmacéuticos, en particular, como moduladores de la actividad de TLR7 y/o TLR8, más particularmente de la actividad de TLR8.

El término "modulador" incluye tanto inhibidor como activador, donde inhibidor se refiere a compuestos que reducen o inactivan la actividad del receptor y donde activador se refiere a compuestos que aumentan o activan la actividad del receptor.

15 Más particularmente, los compuestos de la solicitud y las sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente de los mismos tienen actividad de agonistas de la actividad de TLR7 y/o TLR8, más particularmente de la actividad de TLR8.

Los productos de la solicitud pueden presentar ventajosamente agonismo de (o selectividad por) TLR8 mejorado frente a TLR7. Como alternativa o de manera complementaria, los productos de la solicitud pueden presentar ventajosamente un agonismo de TLR8 mejorado en comparación con los compuestos descritos en el documento WO2012156498.

20 Los medios para determinar la actividad de TLR7 y/o la actividad de TLR8, más particularmente la actividad de TLR8, son conocidos por un experto habitual en la materia. Los medios para determinar la actividad de TLR7 y/o la actividad de TLR8, más particularmente la actividad de TLR8, pueden comprender células que se han modificado por ingeniería genética para expresar TLR7 o TLR8, tal como la línea celular indicadora de NF- κ B, (luc)-HEK293.

25 La actividad de TLR7 o TLR8 puede expresarse como el valor de concentración mínima eficaz (CME), es decir, la concentración que induce un efecto que se encuentra al menos dos veces por encima de la desviación estándar del ensayo.

Los productos de la solicitud pueden estimular o activar, ventajosamente, la producción (o secreción de citocinas), más particularmente, la producción de IL12 (en un mamífero).

30 La solicitud proporciona una composición farmacéutica o una composición inmunológica o una vacuna, que comprende un compuesto de la solicitud o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de la solicitud o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la solicitud puede usarse como medicamento.

35 Un compuesto de la solicitud o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la solicitud puede usarse como adyuvante para vacunas o como inmunomodulador, de manera destacable, para activar o estimular una respuesta de Th1 y/o para estimular o activar la producción de una o más citocinas, más particularmente, IL12.

40 Un compuesto de la solicitud o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la solicitud puede usarse en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno, en la que está implicada la modulación de TLR7 y/o TLR8, más particularmente de TLR8.

Dichas enfermedades o afecciones pueden abarcar, de manera destacable, infección vírica, enfermedades inducidas por virus, cáncer y alergias (inducidos por virus o no inducidos por virus), más particularmente, infección vírica, enfermedades víricas (inducidas por virus o no inducidas por virus) y cáncer, más particularmente, infección vírica y enfermedades inducidas por virus.

45 Dichas enfermedades o afecciones pueden abarcar de manera destacable infección vírica, más particularmente, infección vírica crónica, así como tumores (inducidos por virus o no inducidos por virus), más particularmente, tumores malignos o cánceres.

Dichas enfermedades o afecciones abarcan, más particularmente, infección vírica, más particularmente, infección por VHB, más particularmente, infección crónica por VHB.

Dichas enfermedades o afecciones abarcan, más particularmente, enfermedades (o trastornos) inducidas por virus, más particularmente, enfermedades (o trastornos) inducidos por VHB.

5 Dichas enfermedades o afecciones abarcan más particularmente una o varias enfermedades (o trastornos) seleccionados entre fibrosis hepática, inflamación hepática, necrosis hepática, cirrosis, enfermedad hepática y carcinoma hepatocelular.

Dichas enfermedades o afecciones abarcan más particularmente tumores (inducidos por virus o no inducidos por virus), más particularmente, tumores malignos o cáncer.

Dichas enfermedades o afecciones abarcan, más particularmente, alergias.

10 El término "mamífero" abarca mamíferos no humanos, así como seres humanos. Los mamíferos no humanos comprenden de manera destacable mamíferos ovinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos, roedores y murinos, así como primates no humanos. La expresión "ser(es) humano(s)" abarca, más particularmente, ser(es) humano(s) que está(n) infectado(s) por VHB, más particularmente, que tiene(n) una infección crónica por VHB.

15 El término "tratamiento" no se limita al significado de tratamiento curativo, sino que incluye cualquier tratamiento que pueda contemplar una persona normalmente versada en la materia o un médico experto como terapia o como parte de una terapia. El término "tratamiento" puede incluir por lo tanto tratamientos de mejora, tratamientos paliativos o tratamientos de remisión.

Los productos de la solicitud pueden mostrar, de manera ventajosa, una eliminación mejorada (de la circulación sistémica del mamífero), notablemente, en comparación con los agonistas de TLR7 y/o TLR8 de la técnica anterior.

20 Los compuestos de la solicitud pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. 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 solicitud diferentes o combinados con uno o más fármacos diferentes. En general, se administrarán como una formulación asociados con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 El término "excipiente" se utiliza en el presente documento 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 el modo de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma farmacéutica.

30 Los compuestos de la solicitud o cualquier subgrupo de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas con el fin de poder administrarlos. Como composiciones adecuadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de la solicitud, se combina una cantidad eficaz del compuesto, opcionalmente en forma de sal, como principio activo en una mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho transportador una gran variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada 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 de dosificación oral se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Dada su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral 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 una composición adecuada para 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 diversas maneras, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual, como un ungüento. Los compuestos de la presente solicitud 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 solicitud se pueden administrar a los pulmones en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco.

55 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma farmacéutica unitaria por su facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma farmacéutica unitaria, tal como se utiliza en el presente documento, 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 asociado con el portador farmacéutico requerido. Son ejemplos de formas farmacéuticas unitarias de este tipo los comprimidos (incluidos comprimidos ranurados y recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares y múltiples segregados de estos.

Las personas normalmente versadas en el tratamiento de enfermedades infecciosas serán capaces de determinar la cantidad eficaz para administración a un individuo que lo necesite. En general, se contempla que una cantidad diaria eficaz puede ser de 0.01 mg/kg a 200 mg/kg de peso corporal. Puede resultar apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos adecuados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contengan de 0.1 a 1000 mg y, en particular, de 1 a 200 mg de principio activo por forma farmacéutica unitaria. También puede ser adecuado administrar la dosis necesaria de manera menos frecuente, por ejemplo, una o dos veces a la semana o de manera infrecuente, de manera mensual.

Una cantidad eficaz puede ser la cantidad que sea suficiente para estimular o activar (la actividad de) un receptor TLR8 o de los receptores TLR8 y TLR7.

- 10 Una cantidad eficaz puede ser la cantidad que es suficiente para estimular o activar la producción (o secreción de citocinas), más particularmente de IL12.

La dosis y la frecuencia de administración exactas dependen del compuesto usado, de la afección concreta que se esté tratando, de la gravedad de la afección que se esté tratando, de la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular, así como de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido por los expertos en la materia. Además, es obvio que la cantidad eficaz se puede reducir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la solicitud. 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 solicitud de ningún modo.

- 15 La solicitud también proporciona un producto o kit que comprende un primer compuesto y un segundo compuesto en forma de una preparación combinada para su uso simultáneo, por separado o secuencial en la prevención o el tratamiento de una infección por VHB o de una enfermedad inducida por VHB en un mamífero que lo necesite, en donde dicho primer compuesto es diferente de dicho segundo compuesto.

Dicho primer compuesto es el compuesto de la solicitud o la composición farmacéutica de la solicitud y dicho segundo compuesto es un inhibidor del VHB.

- 25 Dicho segundo compuesto puede ser, por ejemplo, un inhibidor de VHB que se selecciona entre:

- citocinas que tienen actividad inhibidora de la replicación del VHB, tales como interferón, más particularmente, interferón alfa,

- 30 - sulfonamidas sustituidas que tienen actividad inhibidora del ensamblaje de la cápside de VHB y/o que tienen actividad inhibidora de HBsAg, tales como los compuestos descritos en los documentos WO 2014033170, WO2014184350, u otras combinaciones (por ejemplo, el documento WO2017181141) o ácidos carboxílicos, como se describen en el documento WO2017140750,

- análogos de nucleósidos antirretrovíricos, más particularmente, inhibidores de la retrotranscriptasa o inhibidores de la polimerasa, tales como lamivudina (o 3TC, número de registro CAS 134678-17-4), adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarato,

- 35 - vacunas o composiciones inmunológicas antivíricas, más particularmente, vacunas o composiciones inmunológicas anti-VHB y

- las combinaciones de los mismos.

Más particularmente, dicho segundo compuesto puede ser, por ejemplo, un inhibidor de VHB que se selecciona entre:

- 40 - sulfonamidas sustituidas que tienen actividad inhibidora del ensamblaje de la cápside de VHB y/o que tienen actividad inhibidora de HBsAg, tales como los compuestos descritos en los documentos WO 2014033170, WO2014184350, u otras combinaciones (por ejemplo, el documento WO2017181141) o ácidos carboxílicos, como se describen en el documento WO2017140750,

- lamivudina (o 3TC, número de registro CAS 134678-17-4), adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarato),

- 45 - vacunas antivíricas y composiciones inmunológicas antivíricas, más particularmente, vacunas anti-VHB y composiciones inmunológicas anti-VHB y

- las combinaciones de los mismos.

La solicitud también proporciona profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la solicitud y su uso en terapia (los profármacos y usos de los mismos no forman parte de la invención reivindicada), más particularmente, en el tratamiento o la prevención de la infección por VHB, más particularmente, de la infección crónica por VHB.

50

El término "profármaco" se interpreta generalmente como un precursor de un compuesto concreto que, tras su administración a un sujeto, proporciona el compuesto *in vivo* a través de un proceso químico o fisiológico, tal como solvólisis o escisión enzimática o en condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco, tras someterse a un pH fisiológico, se convierte en el compuesto de la solicitud). Un profármaco farmacéuticamente aceptable puede ser, más particularmente, un profármaco que es atóxico, biológicamente tolerable y de otro modo biológicamente adecuado para su administración al sujeto.

La solicitud también proporciona metabolitos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la solicitud y su uso en terapia (los metabolitos y usos de los mismos no forman parte de la invención reivindicada), más particularmente en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno, en la que está implicada la modulación de TLR7 y/o TLR8, más particularmente de TLR8, más particularmente de la infección por VHB, más particularmente, de la infección crónica por VHB o en el tratamiento del cáncer.

Un metabolito farmacéuticamente activo significa generalmente un producto del metabolismo farmacológicamente activo en el organismo de un compuesto de la solicitud o una sal del mismo. Los profármacos y los metabolitos activos de un compuesto pueden determinarse usando técnicas rutinarias conocidas o disponibles en la técnica.

El término "comprende", que es sinónimo de "incluye" o "contiene", es un término abierto y no excluye elementos, ingredientes o etapas del método adicionales no citados, mientras que la expresión "consiste en" es una expresión cerrada, que excluye cualquier otro elemento, etapa o ingrediente adicional que no se cite de manera explícita.

La expresión "que consiste esencialmente en" es una expresión parcialmente abierta, que no excluye elementos, etapas o ingredientes adicionales no citados, en tanto que estos elementos, etapas o ingredientes adicionales no afecten materialmente a las propiedades básicas y novedosas de la solicitud.

La expresión "que comprende" (o "comprende(n)") incluye, por lo tanto, la expresión "que consiste en" ("consiste(n) en"), así como la expresión "que consiste esencialmente en" ("consiste(n) esencialmente en"). Por consiguiente, se entiende que la expresión "que comprende" (o "comprende(n)"), en la solicitud, abarca la expresión "que consiste en" ("consiste(n) en") y la expresión "que consiste esencialmente en" ("consiste(n) esencialmente en").

A fin de ayudar al lector, la descripción se ha separado en diversos epígrafes o secciones. No ha de considerarse que estas separaciones separen la materia de un epígrafe o sección de la materia de otro epígrafe o sección. Al contrario, la descripción abarca todas las combinaciones de las diversas secciones, epígrafes y oraciones que puedan contemplarse por una persona normalmente versada en la materia.

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no con fines limitantes.

EJEMPLOS

Tabla 1:

Abreviatura	Significado
TA	Temperatura ambiente
h	Hora(s)
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
BOP	Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	etanol

Preparación de los compuestos

2-amino-5-bromoquinazolin-4-ol. El compuesto del título se preparó en un procedimiento análogo al descrito para 2-amino-6,7-difluoroquinazolin-4-ol. t_R : 1.16, m/z = 240/242 [M+H], Método: G.

(R)-2-((2-amino-5-bromoquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol. Una solución de 2-amino-5-bromoquinazolin-4-ol (2.4 g, 8.68 mmol), D-norleucinol (2.75 g, 23.43 mmol), DBU (3.9 mL, 26.0 mmol) y BOP (4.61 g, 10.42 mmol) en DMF anhidra (40 mL) se agitó a t_a durante 2 h y se concentró para dar el producto del título. t_R : 2.16, m/z = 339/341 [M+H], Método: D.

(R)-2-((2-amino-5-ciclopropilquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (1). Una mezcla de (R)-2-((2-amino-5-bromoquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (200 mg, 0.59 mmol), ácido ciclopropilborónico (151 mg, 1.77 mmol) y fosfato de potasio (375 mg, 1.77 mmol), en dioxano (10 mL) y agua (0.1 mL), se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió PdCl₂(dppf) (38 mg, 0.06 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 18h. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se repartió con éter y agua, se secó la capa orgánica (MgSO₄), los sólidos se retiraron por filtración y el disolvente del filtrado se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de CH₂Cl₂ a [CH₂Cl₂: CH₃OH: NH₃ (9:1:0.1)].

Procedimiento general A. Una solución de 2-amino-quinazolin-4-ol (2.4 g, 8.68 mmol), D-norleucinol (2eq), DBU (3eq.) y BOP (1.3 eq.) en DMF anhidra se agitó a ta durante 2 h y se concentró para dar el producto del título.

2-amino-5-fluoroquinazolin-4-ol. En un autoclave de 500 mL se añadió ácido 2-amino-6-fluorobenzoico (25 g, 161.16 mmol), EtOH (350 mL), cianamida (10.16 g, 241.74 mmol) y HCl concentrado (8 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante 16h, después se enfrió a ta y el sólido se aisló por filtración y se lavó con etanol y se secó al vacío. τ_R : 0.93, m/z = 180 [M+H], Método: H. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.98 (m, 1 H), 7.13 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.51 (s a, 2 H), 7.64 (m, 1 H), 12.30 (s a, 1 H)

(R)-2-((2-amino-5-fluoroquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (2). Una solución de 2-amino-5-fluoroquinazolin-4-ol (1.07 g, 6 mmol), DBU (1.8 mL, 12 mmol) en DMF anhidra (30 mL) se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno. Se añadió BOP (3.2 g, 7.2 mmol) en porciones y se agitó durante 15 minutos. Se añadió D-norleucinol (1.41 g, 12 mmol) y se continuó agitando durante 2 días. La mezcla se vertió en agua enfriada en hielo y se agitó durante 1h. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄, los sólidos se separaron por filtración y el disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparatoria (XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 50 x 150 mm, fase móvil: NH₄HCO₃ ac. al 0.25%, CH₃CN) para dar 0.81 g del compuesto del título.

5-(trifluorometil)quinazolin-2,4-diamina. En un tubo sellado, se agitó una mezcla de 2-fluoro-6-(trifluorometil)benzonitrilo (4.5 g, 23.8 mmol) y carbonato de guanidinio (8.57 g, 47.6 mmol) en DMA (54 mL) a 130 °C durante 3h. La mezcla de reacción se agitó a ta, se diluyó con EtOH y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se mezcló con agua fría y el sólido se aisló por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color bronceado (5.2 g) y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

2-amino-5-(trifluorometil)quinazolin-4-ol. En un matraz Schlenck, se agitó una suspensión de 5-(trifluorometil)quinazolin-2,4-diamina (5.2 g, 0.02 mol) en NaOH (1M, ac., 329 mL) a 100 °C durante 5 h. El pH se ajustó a 2-3 mediante la adición de HCl (ac. 1N). La mezcla se concentró al vacío. Se añadió agua y el sólido se aisló por filtración para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (4.25 g). τ_R : 1.79min, m/z = 169 [M+H], método I.

(R)-2-((2-amino-5-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (3). Una solución de 2-amino-5-(trifluorometil)quinazolin-4-ol (1.5 g, 6.55 mmol), D-norleucinol (2.30 g, 19.6 mmol), DBU (2.94 mL, 19.6 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidinfosfonio (PyBOP) (4.43 g, 8.51 mmol) en DMF anhidra (30 mL) se agitó a ta durante 2 h y se concentró para dar el producto del título.

Fumarato de (R)-2-((2-amino-5-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol. Se añadió ácido fumárico (346 mg, 2.99 mmol) a una solución de (R)-2-((2-amino-5-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (0.98 g, 2.99 mmol) en CH₃OH (14.3 mL). La solución resultante se agitó a ta durante 20 h. El disolvente se retiró a presión reducida y después se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1.3 g).

(R)-2-((2-amino-7-bromoquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol. Una solución de 2-amino-7-bromoquinazolin-4(3H)-ona (3.00 g, 12.5 mmol), D-norleucinol (3.66 g, 31.2 mmol), (DBU) (4.67 mL, 31.2 mmol) y PyBOP (8.45 g, 16.2 mmol) en anhidra (55 mL) se agitó a ta durante 2 h y se concentró para dar el producto del título. τ_R : 1.32min., m/z = 339/341 [M+H], método J3.

(R)-2-amino-4-((1-hidroxihexan-2-il)amino)quinazolin-7-carbonitrilo (4). En un tubo sellado, una solución de (R)-2-((2-amino-7-bromoquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (1.43 g, 4.22 mmol), Zn(CN)₂ (594 mg, 5.06 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (487 mg, 0.422 mmol; 0.1 eq.) en dioxano (31 mL) se desgasificó burbujeando N₂ y se agitó a 100 °C durante 16 h. Se añadieron Zn(CN)₂ (297 mg; 2.53 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (487 mg, 0.422 mmol) adicionales, la mezcla se desgasificó con nitrógeno y se agitó a 110 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, los sólidos se retiraron por filtración y el disolvente se retiró a presión reducida, después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de fase móvil de CH₂Cl₂/ CH₃OH (100/0 a 80/20) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido (840 mg).

(R)-2-amino-4-((1-hidroxihexan-2-il)amino)quinazolin-7-carbohidrazida. Se añadió hidrazina (3.00 mL, 96.4 mmol) a una solución de (R)-2-amino-4-((1-hidroxihexan-2-il)amino)quinazolin-7-carboxilato de metilo (1.50 g, 4.71 mmol) en EtOH (30 mL). La solución se calentó a 80 °C durante 18h y después se enfrió a ta. El producto en bruto se evaporó al vacío para dar 1.55 g del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido, que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

(R)-2-((2-amino-7-(1,3,4-oxadiazol-2-il)quinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (5). En un reactor Schlenk, se agitó una solución de (R)-2-amino-4-((1-hidroxihexan-2-il)amino)quinazolin-7-carbohidrazida (1.30 g, 3.88 mmol), ortoformato de trietilo (22.8 mL, 137 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (57 mg, 0.33 mmol) a 90°C durante 17h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (ac. sat.), agua y salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄, los sólidos se separaron por filtración y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase inversa (YMC-actus Triart-C18 10 µm 30 x 150 mm, gradiente de 85% de NH₄HCO₃ ac. al 0.2%, 15% de ACN a 45% de NH₄HCO₃ ac. al 0.2%, 55% de ACN) para dar el producto del título (25 mg)

2-amino-8-metilquinazolin-4-ol. En un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con una barra agitadora magnética se introdujeron ácido 2-amino-3-metilbenzoico (10 g, 66.15 mmol), EtOH (250 mL), cianamida (4.17 g, 99.2 mmol) y HCl concentrado (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 6h. A intervalos de 1 h, se añadió HCl concentrado (0.5 mL) mediante una pipeta. La mezcla de reacción se enfrió a ta y los sólidos se aislaron mediante filtración y se lavaron con EtOH y se secaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (4.8 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.41 (s, 3 H), 7.15 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.43 (s a, 2 H), 7.55 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 11.17 - 12.49 (m, 1 H). TR: 0.50min., *m/z* = 176 [M+H], método B.

(R)-2-((2-amino-8-metilquinazolin-4-il)amino)pentan-1-ol (6). En un vial de vidrio de 50mL se puso 2-amino-8-metilquinazolin-4-ol (500 mg, 2.71 mmol), DMF anhidra (10 mL), DBU (1.22 mL, 8.13 mmol) y D-norvalinol (1.40 g, 13.6 mmol). A esta solución se le añadió BOP (1.44 g, 3.3 mmol). El vial se selló y se agitó durante 15h a ta. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió NaOH (1M, ac., 10 mL) y se lavó con EtOAc (5 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se eliminaron los sólidos mediante filtración y los disolventes del filtrado se eliminaron a presión reducida. Se añadió EtOAc a la mezcla, se precipitó el producto y se aisló en forma de un sólido de color blanco (309 mg).

(R)-2-((2-amino-8-metilquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (7). En un vial de 50ml se puso 2-amino-8-metilquinazolin-4-ol (500 mg, 2.24 mmol), DMF anhidra (10 mL), DBU (1.01 mL, 6.7 mmol) y (R)-(-)-2-amino-1-hexanol (1.32 g, 11.2 mmol). A esta solución se le añadió BOP (1.19 g, 2.7 mmol). Se selló el vial y la reacción se agitó 15 h a ta. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió NaOH (1M, ac., 10 mL) y se lavó con EtOAc (5 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se eliminaron los sólidos mediante filtración y los disolventes del filtrado se eliminaron a presión reducida. Se añadió EtOAc a la mezcla y el compuesto del título precipitó en forma de un sólido de color blanco (161 mg).

2-amino-8-cloroquinazolin-4-ol. En un matraz de fondo redondo de 1L equipado con una barra agitadora magnética se introdujeron ácido 2-amino-3-clorobenzoico (25 g, 146 mmol), EtOH (400 mL), cianamida (9.2 g, 219 mmol) y HCl conc. (5 mL). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo con agitación. A intervalos de 1h, se añadió HCl conc. (1 mL). A las 6.5 h, se retiró el calor y la reacción se enfrió a ta. Los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con EtOH y éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3.38 g). *t*_R: 3.37min., *m/z* = 196 [M+H], método J2.

(R)-2-((2-amino-8-cloroquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (8). En un vial de 50mL se puso 2-amino-8-cloroquinazolin-4-ol (390 mg, 2.0 mmol), DMF anhidra (10 mL), DBU (0.89 mL, 6.0 mmol) y D-norleucinol (1.17 g, 10.0 mmol). A esta solución se le añadió BOP (1.06 g, 2.4 mmol). Se selló el vial y se agitó la reacción 15h a ta. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió NaOH (1M, ac., 10 mL) y se lavó con EtOAc (5 x 20 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (sulfato de magnesio), se separaron los sólidos por filtración y los disolventes del filtrado se eliminaron a presión reducida. Se añadió EtOAc a la mezcla, se disolvieron las impurezas y el producto se extrajo por precipitación. Se retiró el sobrenadante y se repitió dos veces el proceso. El disolvente restante se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (64 mg).

2-amino-8-fluoroquinazolin-4-ol. Se disolvió éster metílico del ácido 2-amino-3-fluoro-benzoico (15g, 88.68 mmol) en EtOH (100 mL) en un tubo a presión de 250mL, después se añadió cianamida (5.59 g, 133 mmol) y HCl (al 37% en H₂O) y la mezcla de reacción se agitó 18h a 80°C. Tras enfriar, se formó un precipitado y se aisló por filtración, se lavó con EtOH y se secó al vacío, para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. *t*_R: 0.44min., *m/z* = 180 [M+H], método B.

(R)-2-((2-amino-8-fluoroquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (9). En un vial de 50 mL se puso 2-amino-8-fluoroquinazolin-4-ol (400 mg, 1.9 mmol), DMF anhidra (10 mL), DBU (0.83 mL, 5.6 mmol) y D-norleucinol (1.09 g, 9.3 mmol). A esta solución se le añadió BOP (0.98 g, 2.2 mmol). Se selló el vial y se agitó la reacción 15h a ta. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió NaOH (1M, ac., 10 mL) y se lavó con EtOAc (5 x 20 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (sulfato de magnesio), se separaron los sólidos por filtración y los disolventes del filtrado se eliminaron a presión reducida. Se añadió EtOAc a la mezcla y se precipitó el producto para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (224 mg).

(R)-2-((2-amino-8-fluoroquinazolin-4-il)amino)pentan-1-ol (10). En un vial de 50 mL se puso 2-amino-8-fluoroquinazolin-4-ol (400 mg, 1.9 mmol), DMF anhidra (10 mL), DBU (0.83 mL, 5.6 mmol) y D-norvalinol (766 mg, 7.4 mmol). A esta solución se le añadió BOP (0.98 g, 2.2 mmol). Se selló el vial y se agitó la reacción 15h a ta. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió NaOH (1M, ac., 10 mL) y se lavó con EtOAc (5 x 20 mL). Las fases orgánicas

se combinaron, se secaron (sulfato de magnesio), se separaron los sólidos por filtración y los disolventes del filtrado se eliminaron a presión reducida. Se añadió EtOAc a la mezcla, se disolvieron las impurezas y el producto del título se precipitó en forma de un sólido de color blanco (161 mg).

Isobutirato de (*R*)-2-((2-amino-8-metilquinazolin-4-il)amino)hexilo (11). Se disolvió (*R*)-2-((2-amino-8-metilquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (2.1 g, 7.65 mmol) en DCM (40 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió DBU (2.3 mL, 15.3 mmol) y la mezcla se agitó 30 min. Se añadió cloruro de isobutirilo (1.6 mL, 15.3 mmol) en DCM (10 mL) gota a gota y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con MgSO₄, los sólidos se separaron por filtración y el disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice usando CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 a 95/5 como gradiente. Las mejores fracciones se evaporaron y después se secaron al vacío para dar el compuesto del título.

2-amino-5-metoxiquinazolin-4-ol. En un matraz de fondo redondo de 1 L equipado con una barra agitadora magnética se introdujeron ácido 2-amino-6-metoxibenzoico (50 g, 299 mmol), EtOH (400 mL), cianamida (18.9 g, 448.7 mmol) y HCl conc. (5 mL). La mezcla se agitó a reflujo con agitación y se añadió HCl conc. (1 mL) a intervalos de 1 h durante el transcurso de 6 h. La reacción se enfrió a ta y el compuesto del título se precipitó y se aisló en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.82 (s, 3 H), 5.40 (s a, 1 H), 6.77 (m, 1 H), 6.84 (m, 1 H), 7.23 (s a, 2 H), 7.55 (m, 1 H). TR: 0.89 min, *m/z* = 192 [M+H], método G.

(*R*)-2-((2-amino-5-metoxiquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (12). El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general A, usando 2-amino-5-metoxiquinazolin-4-ol como heterociclo de partida.

2-amino-7-fluoroquinazolin-4-ol. En un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con una barra agitadora magnética se introdujeron ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (10 g, 64.46 mmol), EtOH (200 mL), cianamida (4.06 g, 96.7 mmol) y HCl conc. (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 6 h. A intervalos de 1 h, se añadió HCl conc. (0.5 mL). La mezcla de reacción se enfrió a ta y los sólidos se aislaron mediante filtración y se lavaron con EtOH y se secaron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (2.8 g). TR: 0.49 min, *m/z* = 180 [M+H], método B. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.01 - 7.16 (m, 2 H), 7.56 (s a, 2 H), 7.99 (m, 1 H), 10.38 - 13.48 (m, 1 H).

(*R*)-2-((2-amino-7-fluoroquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (13). El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general A, usando 2-amino-7-fluoroquinazolin-4-ol como heterociclo de partida.

2-amino-7-metilquinazolin-4-ol. En un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con una barra agitadora magnética se introdujeron ácido 2-amino-4-metilbenzoico (10 g, 64.17 mmol), EtOH (200 mL), cianamida (4.05 g, 96.3 mmol) y HCl conc. (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 6 h. A intervalos de 1 h, se añadió HCl conc. (0.5 mL). La mezcla de reacción se enfrió a ta y los sólidos se aislaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, TR: 0.50 min, *m/z* = 176 [M+H], método B. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.43 (s, 3 H), 7.22 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.89 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.29 (s a, 2 H), 12.65 (s a, 1 H).

(*R*)-2-((2-amino-7-metilquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (14). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A, usando 2-amino-7-metilquinazolin-4-ol como heterociclo de partida.

2-amino-6-fluoroquinazolin-4-ol. Se disolvió 2-amino-5-fluorobenzoato de metilo (25 g, 147.8 mmol) en EtOH (150 mL) en un tubo de presión de 250 mL, después, se añadieron cianamida (9.32 g, 221.7 mmol) y HCl conc. (27 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 80°C. La reacción se enfrió a ta y el compuesto del título se aisló en forma de un precipitado de color blanco.

2-amino-5-cloroquinazolin-4-ol. El compuesto del título se preparó en un procedimiento análogo al descrito para 2-amino-6,7-difluoroquinazolin-4-ol. TR: 3.19 min., *m/z* = 196 [M+H], método J2.

(*R*)-2-((2-amino-5-cloroquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (15). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A, usando 2-amino-5-cloroquinazolin-4-ol como heterociclo de partida.

2-amino-5-metilquinazolin-4-ol. El compuesto del título se preparó en un procedimiento análogo al descrito para el 2-amino-5-cloroquinazolin-4-ol. TR: 0.17, *m/z* = [M+H] 176.1, Método: K.

(*R*)-2-((2-amino-5-metilquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (16). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A, usando 2-amino-5-metilquinazolin-4-ol como heterociclo de partida.

Éster metílico del ácido 2-amino-3-metoxibenzoico. Una mezcla de ácido 2-amino-3-metoxibenzoico (6.22 g, 37.21 mmol) y carbonato de cesio (18.18 g, 55.81 mmol) en DMF (100 mL) se agitó a ta durante 40 min. Se añadió CH₃I (2.31 mL, 37.21 mmol) en DMF (15 mL) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. La fase acuosa se volvió a extraer con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se separaron, se secaron sobre MgSO₄, los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (5.75 g, 31.73 mmol). LC-MS ES⁺ *m/z* = 182.1; TR: 0.68 min, método K.

2-amino-8-metoxiquinazolin-4-ol. Una mezcla de éster metílico del ácido 2-amino-3-metoxibenzoico (5.70 g, 41.46 mmol), cianamida (1.984 g, 47.19 mmol), HCl al 37% (1 mL) en EtOH se calentó a temperatura de reflujo durante 6 h. A intervalos de 1h, se añadió HCl al 37% (0.1 mL). La mezcla de reacción se enfrió a ta y el sólido se filtró y se lavó con EtOH para dar 2-amino-8-metoxi-quinazolin-4-ol (2.70 g, 11.86 mmol). LC-MS ES+ m/z = 192.1; t_R : 0.15 min, método K.

(R)-2-((2-amino-8-metoxiquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (17). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A, usando 2-amino-8-metoxiquinazolin-4-ol como heterociclo de partida.

2-amino-4-hidroxiquinazolin-7-carboxilato de metilo. El compuesto del título se preparó en un procedimiento análogo al descrito para el 2-amino-5-cloroquinazolin-4-ol. t_R : 1.02min, m/z = 220 [M+H], método H.

(R)-2-amino-4-((1-hidroxihexan-2-il)amino)quinazolin-7-carboxilato de metilo (18). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A, usando 2-amino-4-hidroxiquinazolin-7-carboxilato de metilo como heterociclo de partida.

2-amino-7,8-difluoroquinazolin-4(3H)-ona. Se añadieron sucesivamente dimetilsulfona (13.9 g, 147 mmol) seguida de sulfolano (1.15 mL, 12.0 mmol), ácido 2-amino-3,4-difluorobenzoico (5 g, 28.9 mmol) y clorhidrato de cloroformamida (6.64 g, 57.8 mmol) en un tubo sellado y la mezcla se agitó a 165°C durante 2h. El sólido resultante se añadió a agua y se sometió a ultrasonidos. El pH se ajustó a 7-8 mediante la adición de NH_3 (ac.). El precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (5.54 g) en forma de un sólido de color bronceado. t_R : 1.72min., m/z = 198 [M+H], método J.

(R)-2-((2-amino-7,8-difluoroquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (19). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A, usando 2-amino-7,8-difluoroquinazolin-4(3H)-ona de metilo como heterociclo de partida.

(R)-2-((2-amino-5-fluoroquinazolin-4-il)amino)-4-(metiltio)butan-1-ol (20). Una solución de 2-amino-5-fluoroquinazolin-4-ol (1 g, 3.964 mmol), DBU (1.183 mL, 7.93 mmol) en DMF anhidra (20 mL) se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno. Se añadió BOP (1.93 g, 4.36 mmol) en porciones y se continuó agitando durante 15 min. Se añadió D-norleucinol (929 mg, 7.93 mmol) y se continuó agitando durante 18h a ta. La solución se purificó mediante HPLC preparativa (Fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 μ m, 30 x 250 mm, Fase móvil: 0.25% NH_4HCO_3 ac., CH_3CN , CH_3OH). (t_R : 0.66 min, m/z = 297 [M+H], Método: B)

(2R,3S)-2-((2-amino-5-fluoroquinazolin-4-il)amino)-3-metilpentan-1-ol (21). Una solución de 2-amino-5-fluoroquinazolin-4-ol (200 mg, 1.12 mmol), DBU (0.333 mL, 2.23 mmol) en DMF anhidra (10 mL) se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno. Se añadió BOP (543 mg, 1.23 mmol) en porciones y se continuó agitando durante 15 min. Se añadió L-isoleucinol (162 mg, 1.34 mmol) y se continuó agitando durante 18h a ta. La solución se purificó mediante HPLC preparativa (Fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 μ m, 30 x 250 mm, Fase móvil: NH_4HCO_3 ac. al 0.25%, CH_3CN). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite. (t_R : 0.79min, m/z = 279 [M+H], Método: B).

2-amino-4-hidroxi-N-metilquinazolin-5-carboxamida. Se burbujeó un autoclave de acero inoxidable de 75mL con nitrógeno y se cargó con 2-amino-5-bromoquinazolin-4-ol (0.5g, 2.08mmol), $Pd(OAc)_2$ (4mg, 0.02mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (17mg, 0.042mmol), KOAc (408mg, 4.17mmol), metilamina (2M en THF, 10mL), THF (25 mL), y diisopropiletilamina (2mL). Se selló el autoclave y se presurizó a 50 bar CO y se calentó a 100°C durante 16h. Se retiró el disolvente y se disolvió el residuo en una mezcla de CH_3OH/NH_3 (7N) y después se purificó mediante HPLC prep. (Fase estacionaria: RP SunFire Prep C18 OBD-10 μ m, 30 x 150 mm, fase móvil: NH_4HCO_3 ac. al 0.25%, CH_3OH). t_R : 0.78min, m/z = 219 [M+H], método A.

(R)-2-amino-4-((1-hidroxihexan-2-il)amino)-N-metilquinazolin-5-carboxamida (22). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A, usando 2-amino-4-hidroxi-N-metilquinazolin-5-carboxamida de metilo como heterociclo de partida.

2-amino-5,7-difluoroquinazolin-4-ol. El compuesto del título se preparó en un procedimiento análogo al descrito para el 2-amino-5-cloroquinazolin-4-ol. t_R : 1.01, m/z = 198 [M+H], Método: B.

(R)-2-((2-amino-5,7-difluoroquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (23). Una solución de 2-amino-5,7-difluoroquinazolin-4-ol (200 mg, 1.01 mmol), DBU (0.303 mL, 2.03 mmol) en DMF anhidra (10 mL) se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno. Se añadió BOP (494 mg, 1.12 mmol) en porciones y se continuó agitando durante 15min. Se añadió D-norleucinol (162 mg, 1.38 mmol) y se continuó agitando durante 18h. La mezcla se vertió en 1mL de agua mientras se continuó agitando durante 1h. Se evaporó el disolvente y se añadieron 30 mL de CH_3OH al residuo, se agitó y se neutralizó con HCl conc. La solución se purificó mediante HPLC preparativa (Fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 ODB 5 μ m, 30 x 250 mm, fase móvil: NH_4HCO_3 ac. al 0.25%, CH_3OH).

2-amino-7-(trifluorometil)quinazolin-4-ol. El compuesto del título se preparó en un procedimiento análogo al descrito para el 2-amino-5-cloroquinazolin-4-ol. t_R : 1.29, m/z = 230 [M+H], Método: A.

(R)-2-((2-amino-7-(trifluorometil)quinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (24). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A, usando 2-amino-7-(trifluorometil)quinazolin-4-ol como heterociclo de partida.

(R)-2-amino-4-((1-hidroxihexan-2-il)amino)-N,N-dimetilquinazolin-7-carboxamida (32). En un tubo sellado, se agitó una mezcla de (R)-2-amino-4-((1-hidroxihexan-2-il)amino)quinazolin-7-carboxilato de metilo (1.50 g, 4.71 mmol), dimetilamina (2M en THF, 7 mL) y triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD) (268 mg, 1.89 mmol) en THF (81 mL) a 50 °C durante 24 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase inversa (regular C18 25 µm, 120 g YMC ODS-25), Gradiente de fase móvil: de 70% de NH₄HCO₃ ac. (0.2%), 30% de CH₃CN a 50% de NH₄HCO₃ ac. (0.2%), 50% de MeCN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (940 mg).

10 **2-amino-5-fluoro-8-metilquinazolin-4-ol.** El compuesto del título se preparó en un procedimiento análogo al descrito para el 2-amino-5-cloroquinazolin-4-ol. t_R : 1.09, m/z = 194 [M+H], Método: A.

(R)-2-((2-amino-5-fluoro-8-metilquinazolin-4-il)amino)hexan-1-ol (26). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A, usando 2-amino-5-fluoro-8-metilquinazolin-4-ol como heterociclo de partida.

15 **2-((2-amino-5-fluoroquinazolin-4-il)amino)-2-metilhexan-1-ol.** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.85 (t, J=6.9 Hz, 3 H) 1.05 - 1.33 (m, 4 H) 1.41 (s, 3 H) 1.81 - 2.02 (m, 2 H) 3.47 (d, J=10.6 Hz, 1 H) 3.66 (d, J=10.6 Hz, 1 H) 5.10 (s a, 1 H) 6.23 (s, 2 H) 6.64 - 6.83 (m, 2 H) 7.00 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1 H) 7.36 - 7.51 (m, 1 H). TR: 0.92 min., m/z = 293 [M+H], Método: B

20 **2-((2-amino-5-fluoroquinazolin-4-il)amino)-2,4-dimetilpentan-1-ol.** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.88 (dd, J=6.6, 4.0 Hz, 6 H) 1.44 (s, 3 H) 1.69 - 1.86 (m, 3 H) 1.87 - 1.92 (m, 2 H) 3.49 (d, J=10.6 Hz, 1 H) 3.73 (d, J=10.6 Hz, 1 H) 6.25 (s, 2 H) 6.67 (d, J=18.7 Hz, 1 H) 6.71 - 6.86 (m, 2 H) 7.01 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1 H) 7.33 - 7.52 (m, 1 H).

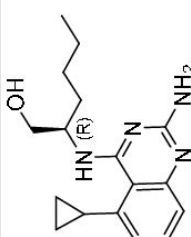
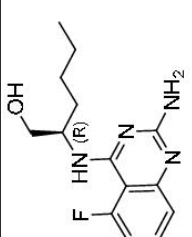
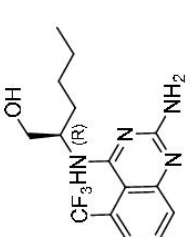
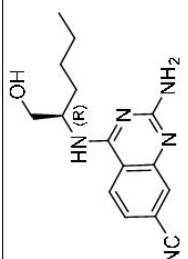
2-((2-amino-5-fluoroquinazolin-4-il)amino)hexano-1,3-diol. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A. t_R : 1.29 min., m/z = 295 [M+H], Método: H

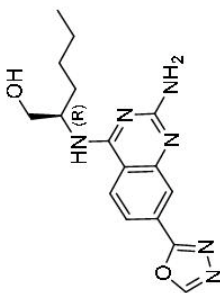
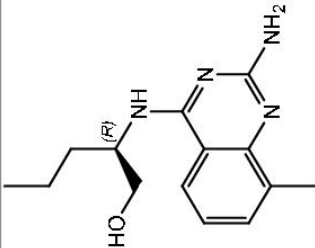
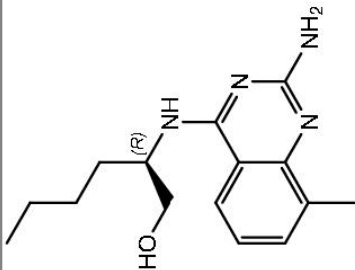
25 **2-((2-amino-5-fluoroquinazolin-4-il)amino)-3-metilhexan-1-ol.** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.82 - 0.89 (m, 3 H) 0.89 - 0.98 (m, 3 H) 1.06 - 1.50 (m, 4 H) 1.73 - 2.03 (m, 1 H) 3.44 - 3.75 (m, 2 H) 4.17 - 4.43 (m, 1 H) 4.74 - 4.95 (m, 1 H) 6.23 (s, 2 H) 6.54 - 6.74 (m, 1 H) 6.75 - 6.85 (m, 1 H) 7.03 (dd, J=8.4, 0.9 Hz, 1 H) 7.32 - 7.59 (m, 1 H). TR: 0.87 min., m/z = 293 [M+H], Método: B

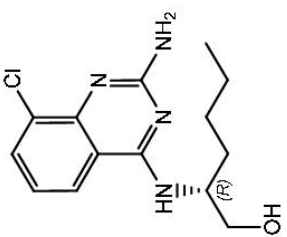
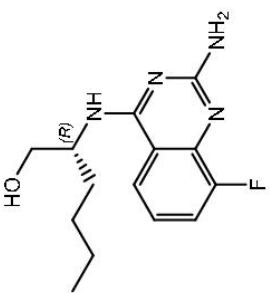
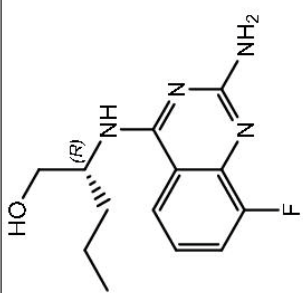
30 **5-fluoro-N⁴-(1-metoxihexan-2-il)quinazolin-2,4-diamina.** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.83 - 0.95 (m, 3 H) 1.23 - 1.39 (m, 4 H) 1.54 - 1.69 (m, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 3.36 - 3.56 (m, 2 H) 4.47 - 4.57 (m, 1 H) 6.26 (s, 2 H) 6.65 (dd, J=15.4, 8.4 Hz, 1 H) 6.73 - 6.81 (m, 1 H) 7.02 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1 H) 7.44 (td, J=8.2, 6.7 Hz, 1 H). TR: 1.02 min., m/z = 293 [M+H], Método: B.

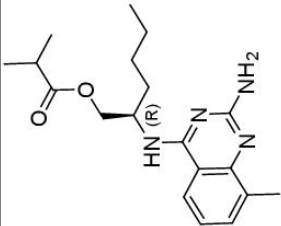
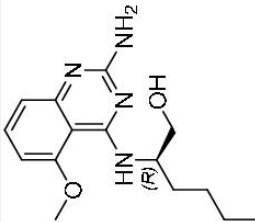
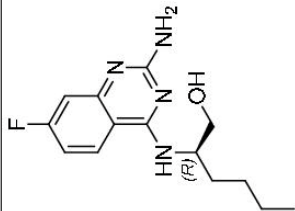
35 **2-((2-amino-5-fluoroquinazolin-4-il)amino)hex-5-en-1-ol.** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.60 - 1.83 (m, 2 H) 2.02 - 2.20 (m, 2 H) 3.51 - 3.61 (m, 2 H) 4.26 - 4.44 (m, 1 H) 4.92 - 4.97 (m, 1 H) 4.99 - 5.06 (m, 1 H) 5.77 - 6.00 (m, 1 H) 6.28 (s, 2 H) 6.68 - 6.87 (m, 2 H) 7.03 (dd, J=8.4, 0.9 Hz, 1 H) 7.35 - 7.54 (m, 1 H). TR: 1.49 min., m/z = 277 [M+H], Método: A.

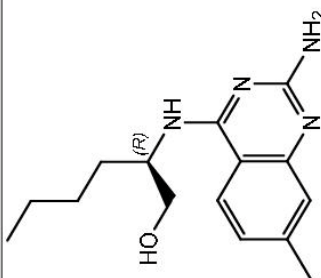
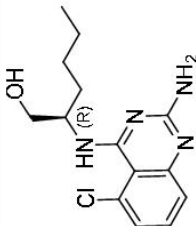
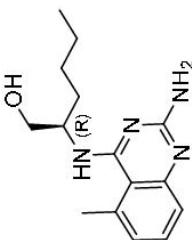
Tabla 2. Compuestos de fórmula (I).

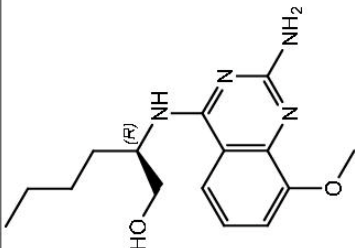
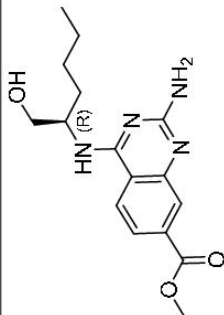
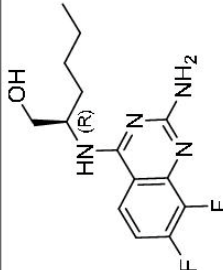
Estructura	¹ H NMR	LC-MS				Punto de fusión (°C), método	Rotación óptica
		m/z <i>M+H</i>	Método	t _R (min)			
	¹ H RMN (300 MHz, CD3OD) δ 7.39 (m, 1H), 7.17 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 4H), 1.21 (m, 2H), 1.07 (m, 1H), 0.94 (m, 4H). No se observaron protones intercambiables.	301	D	2.28	89, A	+0.3° (589 nm, c 0.23 p/v, CH3OH, 23 °C)	
	¹ H RMN (360 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.80 - 0.94 (m, 3 H), 1.23 - 1.43 (m, 4 H), 1.51 - 1.71 (m, 2 H), 3.48 - 3.61 (m, 2 H), 4.34 (d a, J=3.7 Hz, 1 H), 4.91 (t a, J=4.9 Hz, 1 H), 6.29 (s a, 2 H), 6.62 - 6.85 (m, 2 H), 7.02 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.44 (td, J=8.1, 6.8 Hz, 1 H)	279	B	0.80	175, B	+11.5° (589 nm, c 0.8 p/v, CH3OH, 23 °C)	
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.58-7.65 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 6.51-6.59 (m, 2H), 6.31 (s a, 1H), 4.35 (s a, 1H), 3.47-3.59 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 1.51-1.69 (m, 2H), 1.33 (m, 4H), 0.84-0.90 (m, 3H)	329	F	2.74	49, C	+17.69° (589 nm, c 0.26% p/v, DMF, 20 °C)	
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.24 (m, 1H), 7.49-7.65 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.08 Hz, 1H), 6.32 (s a, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.39-3.57 (m, 2H), 1.44-1.87 (m, 2H), 1.29 (m, 4H), 0.85 (s a, 3H)	286	F	2.29	222, C	+29.66° (589 nm, c 0.29% p/v, DMF, 20 °C)	

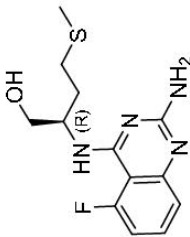
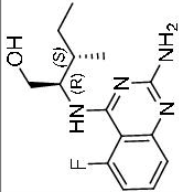
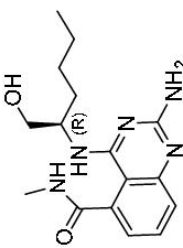
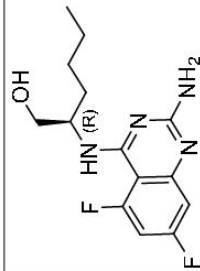
Estructura	¹ H NMR	LC-MS				Punto de fusión (°C), método	Rotación óptica
		m/z M+H	Método	t _R (min)			
	No disponible	329	F	2.03		206, C	+10.4° (589 nm, c 0.25% p/v, DMF, 20 °C)
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.89 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.23 - 1.43 (m, 2 H), 1.49 - 1.72 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 3.41 - 3.56 (m, 2 H), 4.31 - 4.43 (m, 1 H), 4.63 - 4.70 (m, 1 H), 5.88 (s, 2 H), 6.89 (dd, J=8.0, 7.2 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=7.9 Hz, 1 H)	261	B	0.64			
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.81 - 0.90 (m, 3 H), 1.20 - 1.37 (m, 4 H), 1.49 - 1.61 (m, 1 H), 1.64 - 1.76 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 3.41 - 3.55 (m, 2 H), 4.34 (td, J=8.7, 5.3 Hz, 1 H), 4.66 (m, 1 H), 5.88 (s, 2 H), 6.90 (m, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.33 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.88 (m, 1 H)	275	G	1.33			

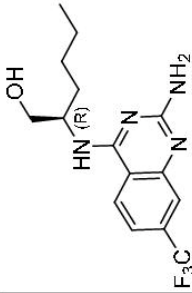
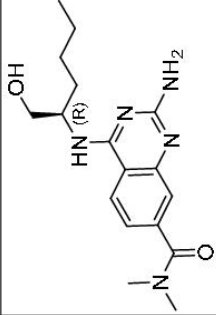
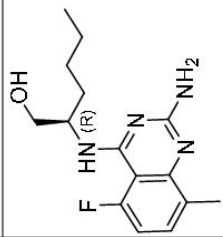
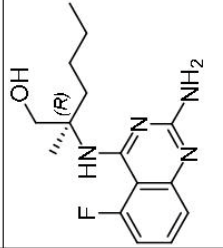
Estructura	¹ H NMR	LC-MS				Punto de fusión (°C), método	Rotación óptica
		m/z M+H	Método	t _R (min)			
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.78 - 0.92 (m, 3 H), 1.20 - 1.40 (m, 4 H), 1.48 - 1.62 (m, 1 H), 1.63 - 1.76 (m, 1 H), 3.41 - 3.56 (m, 2 H), 4.35 (m, 1 H), 4.68 (m, 1 H), 6.25 (s a, 2 H), 6.96 (m, 1 H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 8.05 (m, 1 H)	295	B	0.81			
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.80 - 0.91 (m, 3 H), 1.21 - 1.38 (m, 4 H), 1.49 - 1.62 (m, 1 H), 1.65 - 1.77 (m, 1 H), 3.43 - 3.56 (m, 2 H), 4.35 (m, 1 H), 4.68 (m, 1 H), 6.20 (s a, 2 H), 6.94 (m, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.89 (m, 1 H)	279	B	0.74			
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.82 - 0.93 (m, 3 H), 1.19 - 1.44 (m, 2 H), 1.49 - 1.59 (m, 1 H), 1.60 - 1.73 (m, 1 H), 3.42 - 3.63 (m, 2 H), 4.30 - 4.50 (m, 1 H), 4.68 (m, 1 H), 6.20 (s a, 2 H), 6.94 (m, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.88 (m, 1 H)	265	B	0.68			

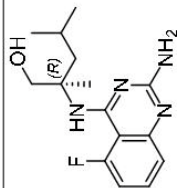
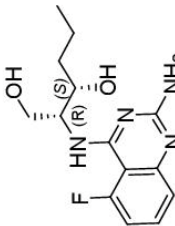
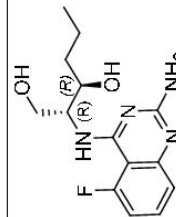
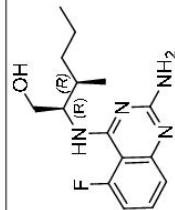
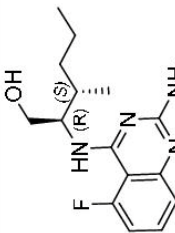
	Estructura	¹ H NMR	LC-MS	Punto de fusión (°C), método		Rotación óptica
				m/z M+H	Método	
11	 [compuesto de referencia]	¹ H RMN (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.81 - 0.89 (m, 3 H), 1.00 (m, 6 H), 1.22 - 1.37 (m, 4 H), 1.61 (d a, J=7.0 Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.40 - 2.47 (m, 1 H), 4.03 - 4.10 (m, 1 H), 4.21 (m, 1 H), 4.63 (m, 1 H), 5.97 (s, 2 H), 6.91 (m, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 7.86 (m, 1 H)	345	H	1.95	
12		¹ H RMN (300 MHz, CD3OD) δ 7.95-8.06 (m, 1 H), 6.82-6.94 (m, 2 H), 4.40-4.54 (m, 1 H), 3.66 (d, J=5.36 Hz, 2 H), 3.31 (s a, 3 H), 1.57-1.82 (m, 2 H), 1.21-1.47 (m, 4 H), 0.91 (s a, 3 H). No se observaron protones intercambiables.	291	D	2.10	+18.8° (589 nm, c 0.82 p/v, CH ₃ OH, 23 °C)
13		¹ H RMN (300 MHz, CD3OD) δ 7.94 (m, 1 H), 6.76-6.85 (m, 2 H), 4.34-4.43 (m, 1 H), 3.57 (d, J=5.36 Hz, 2 H), 1.47-1.72 (m, 2 H), 1.29 (s a, 4 H), 0.82 (s a, 3 H). No se observaron protones intercambiables.	279	D	1.97	+38.62° (589 nm, c 0.78 p/v, CH ₃ OH, 23 °C)

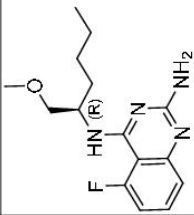
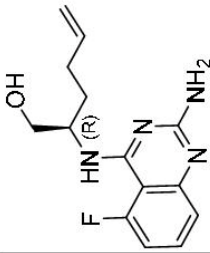
Estructura	¹ H NMR	LC-MS			Punto de fusión (°C), método	Rotación óptica
		m/z M+H	Método	t _R (min)		
	¹ H RMN (300 MHz, CD3OD) δ 7.83 (d, J=8.25 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.97 (d, J=7.70 Hz, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 3.67 (d, J=5.36 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.58-1.82 (m, 2H), 1.39 (s a, 4H), 0.85-0.97 (m, 3H). No se observaron protones intercambiables.	275	D	2.08	227, A	+46.93° (589 nm, c 0.5 pV, CH ₃ OH, 23 °C)
	¹ H RMN (300 MHz, CD3OD) δ 7.52 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.74 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 4H), 0.94 (m, 3H). No se observaron protones intercambiables.	295	D	2.15		+21.1° (589 nm, c 0.4 pV, CH ₃ OH, 23 °C)
	¹ H RMN (300 MHz, CD3OD) δ 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.51-1.34 (m, 4H), 0.94 (m, 3H). No se observaron protones intercambiables.	275	D	2.07		+9.5° (589 nm, c 0.72 pV, CH ₃ OH, 23 °C)

Estructura	¹ H NMR	LC-MS				Punto de fusión (°C), método	Rotación óptica
		m/z M+H	Método	t _R (min)			
	¹ H RMN (300 MHz, CD3OD) δ 7.79 (dd, J=7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 1.73 (m, H), 1.40 (m, 4H), 0.92 (m, 3H). No se observaron protones intercambiables.	291	D	2.07	181, A	+22.6° (589 nm, c 0.6 p/v, CH3OH, 23 °C)	
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.86 (s, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.19-1.39 (m, 4H), 0.81-0.91 (m, 3H)	319	I	1.89			
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88-8.02 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.94-7.08 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.26-4.41 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.28 (m, 4H), 0.78-0.90 (m, 3H)	297	E	2.28	231, C	+29.31° (589 nm, c 0.29% p/v, DMF, 20 °C)	

	Estructura	¹ H NMR	LC-MS				Punto de fusión (°C), método	Rotación óptica
			m/z M+H	Método	t _R (min)			
20	 [compuesto de referencia]	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.88 - 1.99 (m, 2 H) 2.05 (s, 3 H) 2.53 - 2.58 (m, 2 H) 3.55 - 3.59 (m, 2 H) 4.41 (s, 1 H) 6.25 (s, 2 H) 6.68 - 6.85 (m, 2 H) 7.02 (m, 1 H) 7.36 - 7.52 (m, 1 H)	297	B	0.66			
21		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.88 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 0.94 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.08 - 1.22 (m, 1 H) 1.48 - 1.59 (m, 1 H) 1.76 - 1.87 (m, 1 H) 3.53 - 3.67 (m, 2 H) 4.18 - 4.29 (m, 1 H) 4.72 - 4.93 (m, 1 H) 6.24 (s, 2 H) 6.66 - 6.75 (m, 1 H) 6.75 - 6.83 (m, 1 H) 7.03 (m, 1 H) 7.44 (m, 1 H).	279	B	0.79			
22		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.77 - 0.96 (m, 3 H) 1.21 - 1.36 (m, 4 H) 1.37 - 1.51 (m, 1 H) 1.66 (m, 1 H) 1.66 (m, 1 H) 2.80 (m, 3 H) 3.34 - 3.42 (m, 2 H) 3.44 - 3.58 (m, 1 H) 4.10 - 4.31 (m, 1 H) 4.70 (t, J=5.1 Hz, 1 H) 6.03 (s, 2 H) 6.94 (m, 1 H) 7.27 (m, 1 H) 7.45 (m, 1 H) 7.70 (m, 1 H) 8.74 (m, 1 H).	318	B	0.61			
23		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.78 - 0.94 (m, 3 H) 1.20 - 1.42 (m, 4 H) 1.49 - 1.72 (m, 2 H) 3.48 - 3.57 (m, 2 H) 4.26 - 4.43 (m, 1 H) 4.88 (s, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 6.62 - 6.71 (m, 1 H) 6.72 - 6.77 (m, 1 H) 6.79 - 6.88 (m, 1 H)	297	A	1.68			

Estructura	¹ H NMR	LC-MS				Punto de fusión (°C), método		Rotación óptica
		m/z M+H	Método	t _R (min)				
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.65 - 0.95 (m, 3 H), 1.18 - 1.43 (m, 4 H), 1.48 - 1.60 (m, 1 H), 1.62 - 1.87 (m, 1 H), 3.50 - 3.54 (m, 2 H), 4.28 - 4.48 (m, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 6.63 (s, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 8.38 (m, 1 H)	329	A	1.69				
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.65 - 0.95 (m, 3 H), 1.18 - 1.43 (m, 4 H), 1.48 - 1.60 (m, 1 H), 1.62 - 1.87 (m, 1 H), 3.50 - 3.54 (m, 2 H), 4.28 - 4.48 (m, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 6.63 (s, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 8.38 (m, 1 H)	332	F	1.94	87, C	+23.2° (589 nm, c 0.25% p/v, DMF, 20 °C)		
	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.75 - 0.97 (m, 3 H), 1.19 - 1.42 (m, 4 H), 1.48 - 1.75 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 3.43 - 3.62 (m, 2 H), 4.25 - 4.42 (m, 1 H), 4.86 (t, J=5.2 Hz, 1 H), 6.20 (s, 2 H), 6.55 - 6.82 (m, 2 H), 7.31 (t, J=7.2 Hz, 1 H)	293	A	1.78				
								

Estructura	¹ H NMR	LC-MS	Punto de fusión (°C), de			Rotación óptica
			m/z M+H	Método	t _R (min)	
						
28						
						
29						
						
30						
						
31						
						
32						

Estructura	¹ H NMR	LC-MS	Punto de fusión (°C), método	Rotación óptica
33	 [compuesto de referencia]	m/z M+H	Método	t _R (min)
34	 [compuesto de referencia]	m/z M+H	Método	t _R (min)

Métodos analíticos.

Tabla 3. Los compuestos se caracterizaron por LC-MS usando uno de los siguientes métodos:

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Caudal (mL/min)	Tiempo de ejecución (min)
					Temp. de la col. (C)	
A	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	HSS T3 de Waters (1.8µm, 2.1 x 100mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en 95 % de H ₂ O + 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	0.7 55	3.5
B	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters BEH C18 (1.7µm, 2.1 x 50mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10mM en 95% de H ₂ O + 5% de CH ₃ CN, CH ₃ CN B: CH ₃ CN	De 95% de A a 5% de A en 1.3 min, mantenido durante 0.7 min.	0.8 55	2
C	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	HSS T3 de Waters (1.8µm, 2.1 x 100mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en 95 % de H ₂ O + 5 % de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Desde un 100% de A hasta un 5% de A en 2.10 min, a 0% A en 0.90 min, a 5% A en 0.5 min	0.8 40	3.5
D	Agilent 1100 - DAD-MSD G1956A	YMC-pack ODS-AQ C18 (50 x 4.6 mm, 3 µm)	A: 0.1% de HCOOH en H ₂ O. B: CH ₃ CN	Desde el 95% de A hasta el 5% de A en 4.8 min, mantenido durante 1.0 min, hasta el 95% de A en 0.2 min.	2.6 35	6.0
E	Waters: Acquity® Clase H - DAD y SQD2™	Waters BEHC18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 7mM al 95%/CH ₃ CN al 5%, B: CH ₃ CN	84.2 % de A/15.8 % de B a 10.5 % de A en 2.18 min, mantenido durante 1.96 min, de nuevo a 84.2 % de A/15.8 % de B en 0.73 min, mantenido durante 0.49 min.	0.343 40	6.1
F	Waters: Acquity UPLC® - DAD y Quattro Micro™	Waters BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 7mM al 95%/CH ₃ CN, B: CH ₃ CN 5%	un 84.2% de A durante 0.49 min, hasta un 10.5% de A en 2.18 min, se mantiene durante 1.94 min, vuelta a un 84.2% de A en 0.73 min, se mantiene durante 0.73min.	0.343 40	6.2

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Caudal (mL/min)	Tiempo de ejecución (min)
					Temp. de la col. (C)	
G	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1.8 µm, 2.1 x 100mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en un 95% de H ₂ O + un 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
H	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1.8µm, 2.1 x 100mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en 95 % de H ₂ O + 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	0.7 ----- 55	3.5
I	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD y SQD 2	Waters HSS® T3 (1.8µm, 2.1x50mm)	A: 95 % de CH ₃ COONH ₄ 7 mM/5 % de CH ₃ CN, CH ₃ CN, HCOOH al 0.2% en agua	49% de A/2% de B durante 0.25min, a 8% de A/84% de B en 1.55min, mantenido durante 1min, de C: vuelta a 49% de A/2% de B en 0.2min, mantenido durante 0.8min.	0.45 ----- 40	3.8
J	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD y QDa	Waters HSS® T3 (1.8µm, 2.1x50mm)	A: 95 % de CH ₃ COONH ₄ 7 mM/5 % de CH ₃ CN, CH ₃ CN, HCOOH al 0.2% en agua	49% de A/2% de B durante 0.25min, a 8% de A/84% de B en 1.55min, mantenido durante 1min, de C: vuelta a 49% de A/2% de B en 0.2min, mantenido durante 0.8min.	0.45 ----- 40	3.8
J2	Waters: Alliance®-DAD - ZQ y ELSD 2000 Alltech	Waters: Xterra MS C18 (3.5 µm, 4.6*100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 25 mM en un 95% de H ₂ O + un 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN C: CH ₃ OH D: (40% de CH ₃ CN y 40% de CH ₃ OH y 20% de H ₂ O con 0.25% de CH ₃ COOH	Desde un 100% de A hasta un 1% de A, un 49% de B y un 50% de C en 6.5 min, hasta un 1% de A y un 99% de B en 0.5 min, hasta un 100% de D en 1 min, se mantiene durante 1.0 min, hasta un 100% de A en 0.5 min y se mantiene durante 1.5 min.	1.6 ----- 40	11
J3	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD y SQD 2	Waters BEH®C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95 % de CH ₃ COONH ₄ 7 mM/5 % de CH ₃ CN, CH ₃ CN	De 95% A a 5% A en 1min, manteniendo durante 1.6min, de nuevo a 95% A en 0.2min, manteniendo durante 0.5min.	0.5 ----- 40	3.3

Método K de LCMS. Los análisis se llevaron a cabo en una columna Phenomenex Kinetex 00B-4475-AN C18 (50 mm x 2.1 mm D.I.; 1.7 μ m) a 60 °C, con un caudal de 1.5 mL/min. Se llevó a cabo una elución de gradiente del 90% (agua + 0.1% de HCOOH) / 10% de CH₃CN al 10% (agua + 0.1% de HCOOH) / 90% de CH₃CN en 1.50 minutos; la composición resultante se mantuvo durante 0.40 min; después la composición de fase móvil final; del 10% (agua + 0.1% de HCOOH) / 90% de CH₃CN a 90% (agua + 0.1% de HCOOH) / 10% de CH₃CN en 0.10 minutos. El volumen de inyección fue de 2 μ L con un inyector de automuestreador Agilent o de 5 μ L con un inyector de MPS Gerstel. El intervalo de adquisición de MS y el detector DAD se ajustaron a 100-800 m/z y 190-400 nm, respectivamente.

Punto de fusión. Se determinaron los puntos de fusión de acuerdo con los siguientes métodos:

A. Mettler Toledo MP50

B. DSC: De 30 a 300 °C a 10°C/min 50ml de N₂

C. DSC: 25°C a 350°C/10°C min/40 μ l de Al

Descripción de los ensayos biológicos

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 NF κ B-luc. En un caso, el constructo de expresión de TLR expresa la secuencia de origen natural respectiva o una secuencia mutada que comprende una delección en la segunda repetición rica en leucina del TLR. Se ha demostrado con anterioridad que dichas proteínas de TLR mutantes son más susceptibles a la activación agonista (documento US 7,498,409, a nombre de Schering Corporation, cuyo contenido se incorpora al presente documento por referencia).

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 10 cm, las células se desprendieron con tripsina-EDTA, se transfectaron con una mezcla de plásmido TLR8 o CMV-TLR7 (750 ng), plásmido NF κ B-luc (375 ng) y un reactivo de transfección y se incubaron durante 24h a 37°C en una atmósfera humidificada con un 5% de CO₂. A continuación, las células transfectadas se desprendieron con tripsina-EDTA, se lavaron con PBS y se volvieron a suspender en medio hasta una densidad de 1.67×10^5 células/mL. A continuación, se dispensaron treinta microlitros de células en cada pocillo en placas de 384 pocillos, donde ya había 10 μ L de compuesto en un 4% de DMSO. Después de 6h de incubación a 37°C, 5% de CO₂, se determinó la actividad de luciferasa añadiendo 15 μ L de sustrato STEADY LITE PLUS (PERKIN ELMER) a cada pocillo y la lectura se llevó a cabo en un dispositivo de obtención de imágenes de microplacas VIEWLUX ULTRAHTS (PERKIN ELMER). Se generaron curvas de dosis-respuesta a partir de 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.

La toxicidad del compuesto se determinó en paralelo utilizando una dilución en serie similar del compuesto con 30 μ L por pocillo de células transfectadas con el constructo CMV-TLR7 solo (1.67×10^5 células/mL), en placas de 384 pocillos. La viabilidad celular se midió tras 6h de incubación a 37°C, 5% de CO₂ añadiendo 15 μ L de ATP lite (PERKIN ELMER) por pocillo y leyendo en un dispositivo de obtención de imágenes de microplacas ViewLux ultraHTS (PERKIN ELMER). Los datos se registraron como CC₅₀

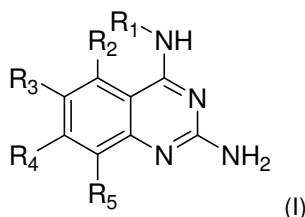
Tabla 4. Actividad biológica de los compuestos de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1

Entrada	hTLR7-natural (CME)	hTLR8-natural (CME)
1	>100	0.35
2	27.7	0.07
3	>100	0.66
4	>100	0.14
5	>25	0.38
6	>25	5.75
7	>25	0.46
8	>25	2.72

Entrada	hTLR7-natural (CME)	hTLR8-natural (CME)
9	>25	0.11
10	>25	3.27
12	11.3	0.39
13	29.4	0.04
14	11.5	0.11
15	>100	0.07
16	>100	0.19
17	>50	3.74
18	>100	0.57
19	>100	0.41
21	1.71	0.09
22	2.17	1.81
23	6.24	0.04
24	3.36	0.35
25	>100	3.89
26	>100	0.57

REIVINDICACIONES

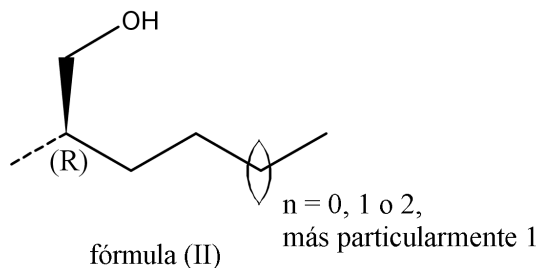
1. Un compuesto de fórmula (I)



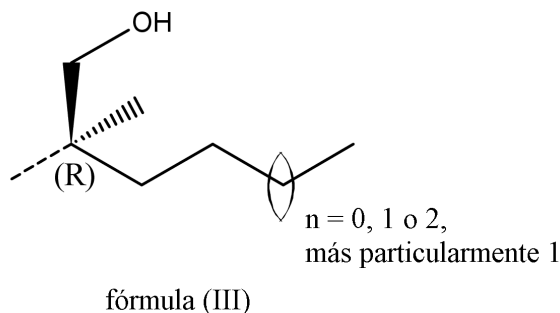
o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- 5 - R₁ es un alquilo C₄₋₈ sustituido con un hidroxilo,
 - el carbono de R₁ unido a la amina en la posición 4 de la quinazolina se encuentra en la configuración (*R*),
 - R₂ es hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, metilo, metoxi, ciclopropilo, trifluorometilo o amida carboxílica, en donde cada uno de metilo, metoxi y ciclopropilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor y nitrilo,
- 10 - R₃ es hidrógeno o deuterio,
 - R₄ es hidrógeno, deuterio, flúor, metilo, éster carboxílico, amida carboxílica, nitrilo, ciclopropilo, heterociclo C₄₋₇ o un grupo heteroarilo de 5 miembros, en donde cada uno de metilo, ciclopropilo, heterociclo C₄₋₇ y grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo o metilo,
- 15 y
 - R₅ es hidrógeno, deuterio, flúor, cloro, metilo o metoxi,
 a condición de que al menos uno de R₂, R₃, R₄ y R₅ no sea hidrógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R₁ es de fórmula (II):



20 o de fórmula (III):

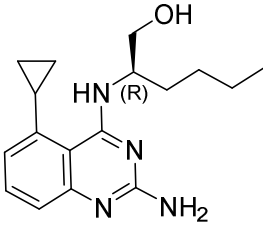
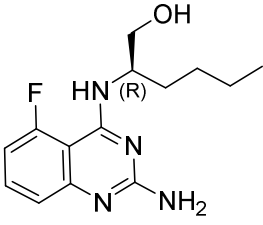
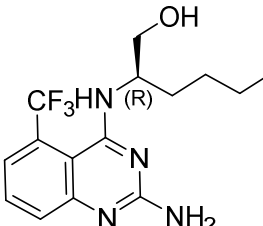
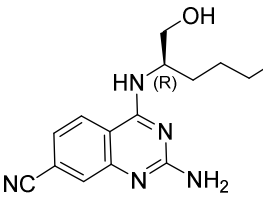
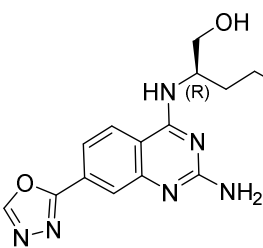


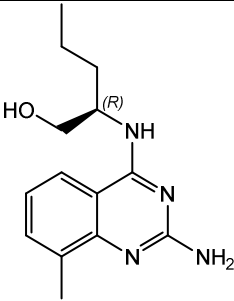
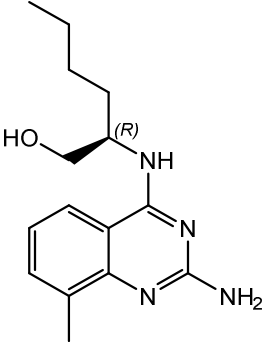
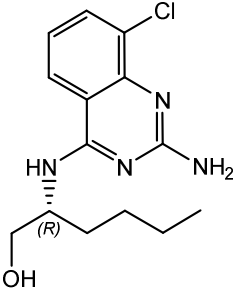
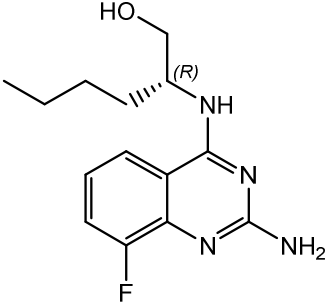
3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R₂ es flúor, cloro o metilo y en donde el metilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor y nitrilo.

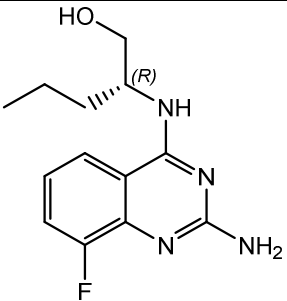
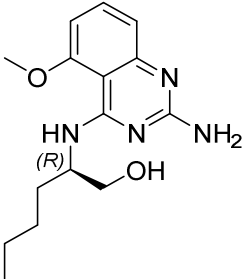
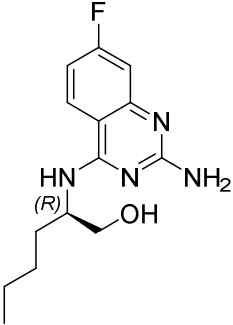
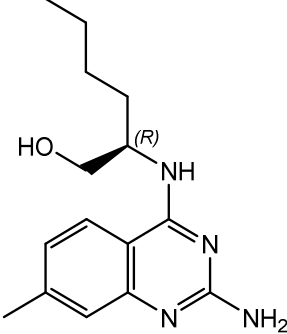
25 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R₂ es flúor o cloro o metilo, más particularmente flúor o cloro, más particularmente, flúor.

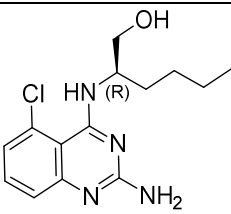
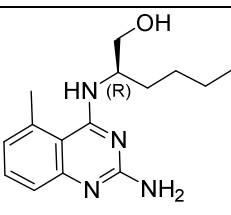
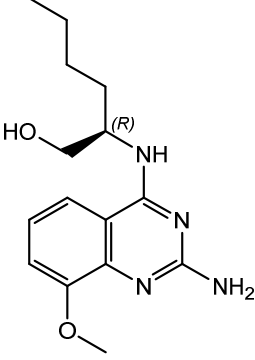
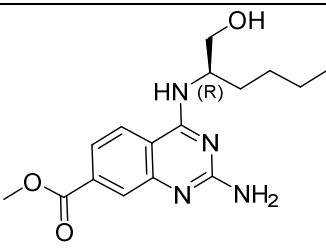
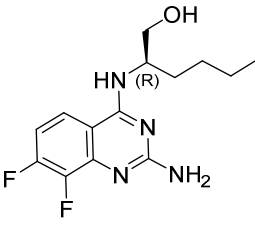
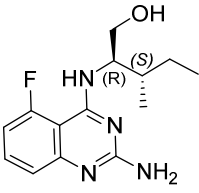
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R₄ es flúor o metilo y en donde el metilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo o metilo.

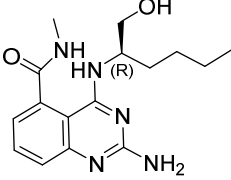
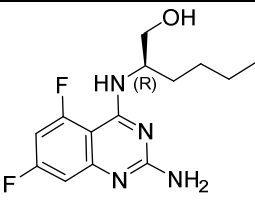
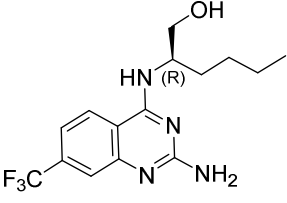
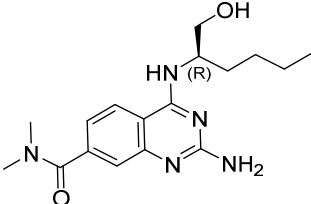
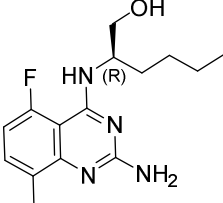
6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que se selecciona entre los compuestos 1-10, 12-19 y 21-26:

Número de compuesto	
1	
2	
3	
4	
5	

Número de compuesto	
6	
7	
8	
9	

Número de compuesto	
10	
12	
13	
14	

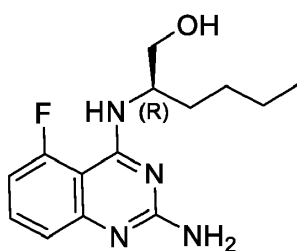
Número de compuesto	
15	
16	
17	
18	
19	
21	

Número de compuesto	
22	
23	
24	
25	
26	

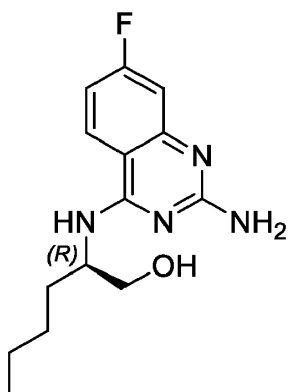
7. El compuesto de la reivindicación 6, que se selecciona entre los compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 22, 23, 24 y 26.

8. El compuesto de la reivindicación 6 u 7, que se selecciona entre los compuestos 2, 13, 14, 15, 16, 21 y 23.

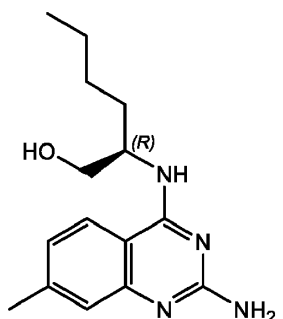
9. El compuesto de la reivindicación 8, que es el compuesto 2 que tiene la fórmula estructural:



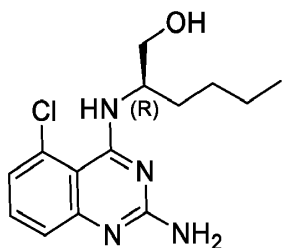
10. El compuesto de la reivindicación 8, que es el compuesto 13 que tiene la fórmula estructural:



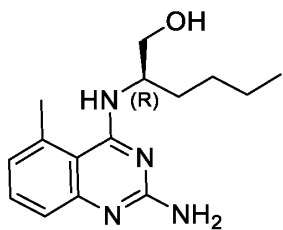
11. El compuesto de la reivindicación 8, que es el compuesto 14 que tiene la fórmula estructural:



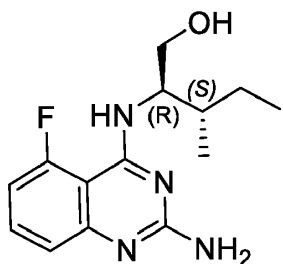
12. El compuesto de la reivindicación 8, que es el compuesto 15 que tiene la fórmula estructural:



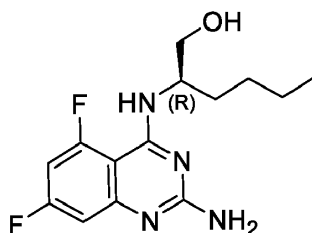
13. El compuesto de la reivindicación 8, que es el compuesto 16 que tiene la fórmula estructural:



14. El compuesto de la reivindicación 8, que es el compuesto 21 que tiene la fórmula estructural:



15. El compuesto de la reivindicación 8, que es el compuesto 23 que tiene la fórmula estructural:



16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, que es un agonista de TLR8 y que presenta agonismo de TLR8 mejorado respecto de TLR7.

5 17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, que estimula o activa una respuesta inmunitaria de Th1 y/o que estimula o activa la producción de citocinas, más particularmente, la producción de IL12.

18. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

10 19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 o la composición farmacéutica de la reivindicación 18, para su uso como medicamento.

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 o la composición farmacéutica de la reivindicación 18, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección vírica, de una enfermedad inducida por virus, de un cáncer o de una alergia, más particularmente en el tratamiento o la prevención de infecciones víricas, de una enfermedad inducida por virus o de un cáncer, más particularmente, en el tratamiento o la prevención de una infección vírica o de una enfermedad inducida por virus.

15 21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 o la composición farmacéutica de la reivindicación 18, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección vírica crónica o de una enfermedad inducida por una infección vírica crónica, más particularmente, para su uso en el tratamiento o la prevención de la infección por VHB o de una enfermedad inducida por VHB, más particularmente, para su uso en el tratamiento o la prevención de la infección crónica por VHB o de una o varias enfermedades seleccionadas entre fibrosis hepática, inflamación hepática, necrosis hepática, cirrosis, enfermedad hepática y carcinoma hepatocelular.

20