



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 821 018**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 31/47** (2006.01)  
**C07D 239/91** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2010 E 18193312 (8)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3431086**

④ Título: **Nuevos agentes antiinflamatorios**

⑩ Prioridad:

**22.04.2009 US 171620 P**

⑤ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**23.04.2021**

⑬ Titular/es:

**RESVERLOGIX CORP. (100.0%)  
300, 4820 Richard Road SW  
Calgary, AB T3E 6L1, CA**

⑭ Inventor/es:

**HANSEN, HENRIK, C.;  
WAGNER, GREGORY, S.;  
ATTWELL, SARAH, C.;  
MCLURE, KEVIN, G. y  
KULIKOWSKI, EWELINA, B.**

⑮ Agente/Representante:

**SALVÀ FERRER, Joan**

**ES 2 821 018 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

## Nuevos agentes antiinflamatorios

- 5 La presente invención se refiere a procedimientos de regulación de la interleuquina-6 (IL-6) y/o la molécula 1 de adhesión celular vascular (VCAM-1) y a procedimientos de tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares e inflamatorias y estados de enfermedad relacionados, tales como, por ejemplo, aterosclerosis, asma, artritis, cáncer, esclerosis múltiple, psoriasis y enfermedades inflamatorias del intestino y enfermedad o 10 enfermedades autoinmunes mediante la administración de un derivado de quinazolona de origen natural o sintético. La presente invención proporciona nuevos compuestos de quinazolona sintéticos, así como composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

La enfermedad coronaria (CHD) sigue siendo una causa principal de muerte en los países industrializados. Una causa principal de la CHD es la aterosclerosis, una enfermedad caracterizada por la deposición de lípidos en la 15 pared del vaso arterial, lo que da lugar a un estrechamiento de los pasajes de los vasos y, en último término, el endurecimiento del sistema vascular.

Es generalmente aceptado que la aterosclerosis puede comenzar con una lesión local en el endotelio arterial, 20 seguido por el reclutamiento de monocitos y la maduración, y proliferación de células del músculo liso en la capa arterial de la íntima, junto con la deposición de lípidos y la acumulación de células espumosas en la lesión. A medida que se desarrolla la placa aterosclerótica, ocluye progresivamente más del vaso sanguíneo afectado y finalmente puede conducir a isquemia o infarto. Por lo tanto, sigue siendo deseable desarrollar tratamientos para inhibir o prevenir la progresión de la aterosclerosis en pacientes con necesidad del mismo.

25 La enfermedad cardiovascular se ha relacionado con varios factores causantes, incluyendo la hipercolesterolemia, la hiperlipidemia y la molécula 1 de adhesión celular vascular (VCAM-1) en células endoteliales vasculares. VCAM-1 promueve la adhesión de los linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos. Ciertas células del melanoma pueden utilizar VCAM-1 para adherirse al endotelio y VCAM-1 puede participar en el reclutamiento de monocitos a sitios ateroscleróticos. Como resultado, VCAM-1 es de interés como una diana de fármaco.

30 El gen de VCAM-1 es un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas (Ig) y codifica una sialoglicoproteína de la superficie celular expresada por células endoteliales activadas por citoquinas. Esta proteína de membrana de tipo 1 media en la adhesión de células endoteliales a leucocitos y la transducción de señales, y puede desempeñar un papel en el desarrollo de la arterosclerosis y artritis reumatoide. VCAM-1, también conocido como CD106, tiene 35 varias funciones en el sistema inmunitario. La proteína VCAM-1 contiene seis o siete dominios de inmunoglobulina y se expresa en los vasos grandes y pequeños sólo después de que las células endoteliales sean estimuladas por citoquinas.

40 La adhesión de los leucocitos al endotelio representa un evento fundamental, temprano, en muchas afecciones inflamatorias, incluyendo aterosclerosis, trastornos autoinmunes e infecciones bacterianas y virales. El reclutamiento de leucocitos al endotelio se inicia cuando los receptores de moléculas de adhesión inducibles en la superficie de las células endoteliales interactúan con sus contrareceptores en las células inmunitarias. Las células endoteliales vasculares determinan qué tipo o tipos de leucocitos (por ejemplo, los monocitos, los linfocitos, los neutrófilos) son reclutados mediante la expresión selectiva de moléculas de adhesión específicas, tales como 45 VCAM-1, molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1) y E-selectina.

50 En la etapa temprana de la lesión aterosclerótica, existen la expresión endotelial localizada de VCAM-1 y el reclutamiento selectivo de leucocitos mononucleares que expresan el contrareceptor de integrina, VLA-4. Debido a la expresión selectiva de VLA-4 en los monocitos y linfocitos, pero no neutrófilos, VCAM-1 es importante en la mediación de la adhesión selectiva de leucocitos mononucleares. La posterior conversión de los leucocitos en macrófagos espumosos da a lugar a la síntesis de una amplia variedad de citoquinas inflamatorias, factores de crecimiento y quimioatrayentes que ayudan a expandir los leucocitos y el reclutamiento de plaquetas, proliferación de células del músculo liso, activación de células endoteliales y la síntesis de la matriz extracelular, característica de la maduración de placas ateroscleróticas.

55 VCAM-1 es un mediador en los trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma, artritis reumatoide y diabetes. Por ejemplo, se sabe que la VCAM-1 e ICAM-1 se incrementan en asmáticos (Pilewski et al (1995) Am J. Respir Cell Mol Biol 12, 1-3; Ohkawara et al (1995) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 12, 4-12). Otros ejemplos de enfermedades inflamatorias no cardiovasculares mediadas por VCAM-1 incluyen reumatoide y osteoartitis, asma, 60 dermatitis y esclerosis múltiple. El bloqueo de los receptores de la integrina para VCAM-1 e ICAM-1 (VLA-4 y LFA-1, respectivamente) suprime tanto las respuestas temprana como de fase tardía en un modelo de rata sensibilizada con ovoalbúmina de las respuestas alérgicas de las vías respiratorias (Rabb et al. (1994) Am. J. Respir. Care Med. 149, 1186-1191). También hay una mayor expresión de moléculas de adhesión endotelial, incluyendo VCAM-1, en la 65 microvasculatura del sinovio reumatoide (Koch et al (1991) Lab Invest 64, 313-322; Morales-Ducret et al (1992) Immunol 149, 1421-1431).

Los anticuerpos neutralizantes dirigidos contra VCAM-1 o su contrarrreceptor, VLA-4, pueden retrasar la aparición de diabetes en un modelo de ratón (ratones NOD) que desarrollan espontáneamente la enfermedad (Yang et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 90, 10494-10.498; Burkly et al (1994) Diabetes 43, 523-534; Baron et al (1994) J. Clin. Invest 93, 1700-1708). Los anticuerpos monoclonales para VCAM-1 también pueden tener efectos beneficiosos en 5 modelos animales de rechazo de aloinjertos, sugiriendo que los inhibidores de la expresión de VCAM-1 también pueden tener utilidad en la prevención del rechazo del trasplante (Oroez et al. (1992) Immunol. Lett. 32, 7-12).

VCAM-1 es expresada por células tanto en una forma unida a membrana como una forma soluble. La forma soluble se ha demostrado que induce la quimiotaxis de las células endoteliales vasculares in vitro y estimula una respuesta 10 angiogénica en la córnea de rata (Koch et al. (1995) Nature 376, 517-519). Los inhibidores de VCAM-1 tienen un potencial valor terapéutico en el tratamiento de enfermedades con un componente angiogénico, incluyendo el crecimiento tumoral y la metástasis (Folkman y Shing (1992) Biol. Chem. 10.931-10.934).

Dado que la enfermedad cardiovascular es actualmente la principal causa de muerte y discapacidad en el mundo 15 desarrollado, hay una fuerte necesidad de identificar nuevos procedimientos y agentes farmacéuticos para su tratamiento. Por lo tanto, hay una necesidad de identificar y manipular compuestos sintéticos que pueden afectar a los mediadores del proceso inflamatorio, tales como, por ejemplo, VCAM-1.

La interleuquina-6 (IL-6) es una glucoproteína secretada de 22-27 kDa que exhibe actividades estimuladoras del 20 crecimiento y proinflamatorias. IL-6 también se ha llamado interferón-β2 (IFN-β2), proteína de 26 kDa inducible por IL-1, factor estimulante de hepatocitos, factor de diferenciación de células T citotóxicas y factor estimulante de células B (Trikha et al. (2003) Clin. Cancer Res. 9, 4653-4.665). IL-6 fue inicialmente identificada en monocitos/macrófagos, fibroblastos, y células endoteliales.

IL-6 es secretada por diversos tipos de células y ejerce sus actividades mediante la unión a un complejo de receptor 25 de alta afinidad, que consiste en dos glicoproteínas de membrana, un componente receptor 80 kDa que se une a IL-6 con baja afinidad (IL-6R) y un componente de transducción de señal de 130 kDa (también conocido como gp130) que no se une a IL-6 en sí, pero se requiere para la unión de IL-6 por el complejo de alta afinidad. La IL-6R puede escindirse por una metaloproteinasa transmembrana para dar una IL-6R soluble.

Los niveles de IL-6 se elevan rápidamente en la circulación en numerosas enfermedades infecciosas, inflamatorias y 30 autoinmunes, y en algunos tipos de cáncer, en asociación con el aumento de la síntesis de otras citoquinas, estimuladas por la infección, trauma y estimulación inmunológica. (Trikha et al. (2003) Clin. Cancer Res. 9, 4653 hasta 4665). IL-6 se ha implicado en diversas enfermedades y trastornos, incluyendo el mieloma múltiple (Rossi et al. (2005) Bone Marrow Transplantation 36, 771-779), linfomas (Emilie et al. (1994) Blood 84, 2472-2479), trastornos 35 neurológicos, tales como la neurodegeneración, astrocitosis y la angiogénesis cerebral (Campbell et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 90, 10061-10065), trastornos autoinmunes (tales como, por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedades inflamatorias, enfermedad de Alzheimer, infarto de miocardio, enfermedad de Paget, osteoporosis, tumores sólidos, cánceres de próstata y vejiga (Trikha et al. (2003) Clin. Cancer Res. 9, 4.653-4.665), shock séptico, 40 trasplantes, infecciones agudas del sistema nervioso central, mixoma cardíaco (Wijdenes et al. (1991) Mol. Immunol. 28, 1183-1192), caquexia inducida por el tumor (Cahlin et al. (2000) Cancer Res. 60, 5488-5489), depresión asociada a cáncer y edema cerebral secundario a tumores cerebrales (Musselman et al. (2001) Am. J. Psychiatry 158, 1252-1257). La inflamación y la IL-6 ahora se cree específicamente relacionados con los ataques del corazón (Taubes (2002) Science 296, 242).

En general, se sabe que la IL-6 se produce anormalmente en algunas enfermedades inflamatorias, autoinmunes y neoplásicas; además, se ha propuesto que la producción anormal de IL-6 es un aspecto de los mecanismos de estas enfermedades (Hirano et al (1990) Immunol Today, 11, 443-449; Sehgal (1990) Proc Soc Exp. Biol Med 195, 183-191; Grau (1990) Eur Cytokine Net 1, 203-210; Bauer et al (1991) Ann Hematol 62, 203-210; Campbell et al (1991) J. Clin Invest 7, 739-742; Roodman et al (1992) J. Clin Invest 89, 46-52). En particular, se sabe que la IL-6 se asocia 45 con procesos neuropatológicos y su nivel en sangre se incrementa en enfermedades que invaden el sistema nervioso central. Se ha encontrado que la IL-6 aumenta el nivel de epitópo tau, mediante la estimulación de la fosforilación asociada a la demencia de la proteína tau en las células neuronales (Quintanilla et al. (2004) Exp. Cell Res. 295, 245-257), y los ratones que carecen de IL-6 han mejorado la resistencia a la toxicidad por glutamato y aumentado la viabilidad de las células neuronales (Fisher et al. (2001) J. Neuroimmunol. 119, 1-9). También se ha encontrado que la IL-6 amplifica una señal de entrada de calcio para el neurotransmisor N-metil-D-aspartato (NMDA) a través de los canales de calcio sensibles al voltaje, lo que proporciona un indicio de que el aumento del nivel de IL-6 puede tener un papel en la inducción de cambios patológicos en las enfermedades del sistema nervioso central (Qiu et al. (1998) 18,10445-10456). También se ha descrito que los niveles anormales de IL-6 es un mecanismo 50 patogénico en otras enfermedades, incluyendo mixoma cardíaco, cáncer de útero (Kishimoto et al (1988) Ann Rev. Immunol 6, 485; mieloma múltiple; histiocitomas (Taga et al (1987) J. Exp Med 166, 967), plasmocitoma, enfermedades hematológicas, incluyendo discrasias de células plasmáticas, leucemia y linfoma (Kishimoto (1989) Blood 74, 1; Taga et al (1987) J. Exp. Med. 166, 967; Klein et al (1991) Blood 78, 1198-1204); glomerulonefritis proliferativa; enfermedades alérgicas de células B multiclónales activadas (tipos I-IV), artritis reumatoide (Hirano et al (1988). Eur. J. Immunol. 18, 1797), diabetes (Campbell et al. (1991) J. Clin. Invest. 87, 739-742), esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, choque séptico, infecciones bacterianas, infecciones virales, osteoporosis (Roodman et 55

al (1992) *J. Clin Invest* 89, 46-52; Jilka et al (1992) *Science* 257, 88-91); síndrome de inmunodeficiencia crónica y síndrome de inmunodeficiencia autoinmune, incluyendo el SIDA (*Med Immunol* 15, 195-201 (1988)), y enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedades inflamatorias del intestino (tales como enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa) (WO99/47170). Se sabe que la IL-6 está asociada con algunas enfermedades del sistema nervioso central (Frei et al. (1991) *J. Neuroimmunol*. 31, 147).

La interleuquina-6 es secretada por muchos cánceres avanzados, tales como el cáncer de próstata independiente de hormonas, y se cree que es un factor de crecimiento para tales cánceres. Además, se cree que la secreción de IL-6 por las células cancerosas causa caquexia, el síndrome de desgaste característico de los cánceres avanzados. Por lo tanto, reducir el nivel de IL-6 sería útil en el tratamiento de tales cánceres. IL-6 también juega un papel clave en el desarrollo de células B. Las enfermedades autoinmunes con un componente de anticuerpo significativo, tales como artritis reumatoide, podrían ser tratadas mediante la disminución de los niveles de IL-6. Los trastornos que implican la proliferación de células B, tales como el mieloma múltiple y linfoma de células B, también pueden ser tratados mediante la reducción de la actividad de IL-6. Además, la IL-6 juega un papel importante en la remodelación ósea mediante la promoción de la resorción ósea. La reducción de la actividad de IL-6 tendría el efecto de reducir la resorción ósea y podría ser utilizada para tratar la osteoporosis.

Por consiguiente, ha habido varios intentos de reducir los niveles de IL-6, que se cree que están asociados con los mecanismos patogénicos de estas diversas enfermedades y afecciones. Una formulación de esteroides se ha utilizado para la supresión de las citocinas en la técnica, pero tales medicamentos pueden causar efectos secundarios graves, tales como úlceras pépticas, si se administran durante un período prolongado.

Los anticuerpos anti-IL-6 han demostrado ser eficaces en el tratamiento de varias enfermedades y trastornos. Por ejemplo, se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales anti-IL-6 bloquean la proliferación de células de mieloma tanto *in vivo* como *in vitro* (Rossi et al. (2005) *Bone Marrow Transplantation*, 771-779). Se encontró que la administración de anticuerpos anti-IL-6 a pacientes con artritis reumatoide crónica aliviaba los síntomas de la enfermedad (Wendling et al. (1993) *J. Rheumatol.* 20, 259-262). Los anticuerpos anti-IL-6 también han demostrado ser eficaces en el tratamiento del linfoma asociado al SIDA (Emilie et al. (1994) *Blood* 84, 2472-2479) y el carcinoma de células renales metastásico (Blay et al. (1997) *Int. J. Cancer* 72, 424-430). Los resultados clínicos que implican la administración de anticuerpos anti-IL-6 para tratar diversas otras enfermedades y trastornos se resumen en Trikha et al. (2003) *Clin. Cancer Res.* 9, 4.653-4.665.

En el presente documento se describen procedimientos de regulación de la interleuquina-6 (IL-6) y la molécula 1 de adhesión celular vascular (VCAM-1) en un mamífero mediante la administración de uno o más compuestos de fórmula I o fórmula II al mamífero. También se describen procedimientos de tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares e inflamatorias, tales como, por ejemplo, aterosclerosis, asma, artritis, cáncer, esclerosis múltiple, psoriasis y enfermedades inflamatorias del intestino, y la enfermedad o enfermedades autoinmunes en un mamífero mediante la administración de uno o más compuestos de fórmula I o fórmula II al mamífero. También se describen nuevos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y procedimientos de preparación de estos compuestos.

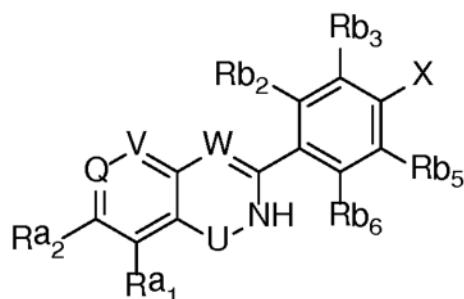
La presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre: 2-[4-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona; 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona; N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)formamida; N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)cianamida; 5-(2-dimetilamino-etoxi)-2(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona; 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona; 7-(2-amino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona; 7-(2-benciloxi-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona; 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5-metoxi-7-[2-(piridin-3-ilmetoxi)etoxi]-3H-quinazolin-4-ona; 7-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3H-quinazolin-4-ona; 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-4-ilamino)-3H-quinazolin-4-ona; 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-2-ilamino)-3H-quinazolin-4-ona; 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metyl)quinazolin-4(3H)-ona; N-((2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)metyl)metanosulfonamida, 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona; 2-(4-(2-benciloxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; 5,7-difluoro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona; 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dilisopropoxi-3H-quinazolin-4-ona; 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil]-6-morfolin-4-ilmetyl-3H-quinazolin-4-ona; 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil]-5,7-dimetoxi-6-morfolin-4-ilmetyl-3H-quinazolin-4-ona; 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxy-3H-quinazolin-4-ona; 2-[4-(2-hidroxietoxi)-naftalen-1-il]-5,7-dimetoxy-3H-quinazolin-4-ona; 2-(2-hidroximetil-benzofuran-5-il)-5,7-dimetoxy-3H-quinazolin-4-ona; 7-(2-benciloxi-etoxi)-2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona; 7-(2-benciloxi-etoxi)-2-(2-hidroximetil-benzofuran-5-il)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona; 2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida; 2-[4-(5,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]acetamida; 2-[4-(4-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxy-3H-quinazolin-4-ona; 7-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona; 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-8-metoxiquinazolin-4(3H)-ona; 5-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3H)-ona; 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona; 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-

6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona; 5,7-Dimetoxi-2-{3-metil-4-[2-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-etoxi]-fenil}-3H-quinazolin-4-ona; 2-{3,5-Dimetil-4-[2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etoxi]-fenil}-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona; N-{2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}-acetamida; N-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilbencil)acetamida; N-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetilbencil]-acetamida; 2-{3, 5-Dimetil-4-[2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etoxi]-fenil}-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona; N-{2-[4-(6,8-Dimetoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}-formamida; N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)propane-2-sulfonamida; 2-(4-(2-(isopropilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona; N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)acetamida; 2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona; N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N-metilacetamida; N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N-metilformamida; N-(2-(4-(5,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)dimetilamino-N-sulfonamida; 2-(3,5-dimetil-4-(2-(5-metiloxazol-3-ilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona; 2-(3,5-dimetil-4-(2-(pirimidin-2-ilannino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona; 2-(4-(2-(isoxazol-3-ilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona; 2-(4-(2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-ilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona; 2-[4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dimetoxifenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona; 2-[4-(3-hidroxi-propil)-3-metoxifenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona; y 2-[2-(2-hidroxietil)-1H-indol-6-il]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona, o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o hidrato de cualquiera de los mismos.

20 La presente invención proporciona un compuesto para usar en un procedimiento de reducción de IL-6 para el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada entre una infección vírica o bacteriana, cáncer, artritis, asma, psoriasis, fibrosis quística, rechazo de órganos sólidos tardío y crónico posterior al trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias del intestino, inflamación ocular, uveítis, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), glomerulonefritis, enfermedad de Grave, alergias 25 gastrointestinales y conjuntivitis en su sujeto, que comprende administrar al menos un compuesto seleccionado entre: 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxisoquinolin-1(2H)-ona; 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona; 7-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2,4-dimetoxi-1,6-naftiridin-5(6H)-ona; 2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona; 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona; 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona; N-(2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acetamida; 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6-(morpholinometil)quinazolin-4(3H)-ona; 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxi-6-(morpholinometil)quinazolin-4(3H)-ona; o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o hidrato de cualquiera de los mismos.

30 35 Sin desear estar ligado por la teoría, se cree que los compuestos de Fórmula I y II actúan mediante inhibición de la expresión de IL-6 y/o VCAM-1 en el sujeto que recibe el compuesto. Sin embargo, independientemente entre el mecanismo de acción, la administración de uno o más compuestos de Fórmula I y/o de Fórmula II reducirá los niveles de IL-6 y/o VCAM-1 en el sujeto y como resultado tratar o reducir la incidencia de enfermedades cardiovasculares y/o inflamatorias.

40 45 En el presente documento se describe un procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 en un sujeto que comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I:



(I)

60 o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, o hidrato del mismo, en el que:  
 Q se selecciona entre N y CRa3;  
 V se selecciona entre N y CRa4;  
 W se selecciona entre N y CH;  
 U se selecciona entre C=O, C=S, SO<sub>2</sub>, S=O, y SR<sub>1</sub>;  
 X se selecciona entre OH, SH, NH<sub>2</sub>, S(O)H, S(O)<sub>2</sub>H, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)NH<sub>2</sub>, NHAc, y NHO<sub>2</sub>Me;  
 65 Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>3</sub> y Ra<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno;

Ra<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, amino, amida, y halógeno; Rb<sub>2</sub> y Rb<sub>6</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo y flúor; Rb<sub>3</sub> y Rb<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

- 5 Rb<sub>2</sub> y Rb<sub>3</sub> y/o Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> pueden estar conectados para formar un cicloalquilo o un heterociclo, siempre que al menos uno de Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub> y Ra<sub>4</sub> no sea hidrógeno.

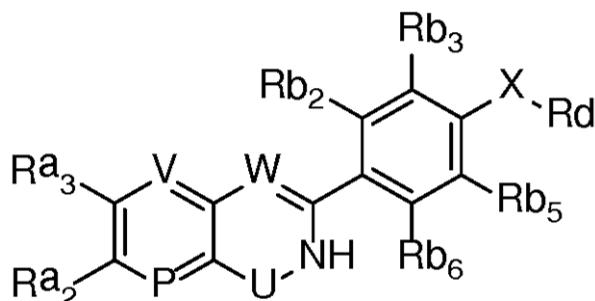
También se describe en el presente documento un procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula II:

10

15

20

25



(III)

- o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, o hidrato del mismo, en el que:  
 P se selecciona entre N y CRa<sub>1</sub>;  
 V se selecciona entre N y CRa<sub>4</sub>;  
 30 W se selecciona entre N y CH;  
 U se selecciona entre C=O, C=S, SO<sub>2</sub>, S=O y SR<sub>1</sub>;  
 X se selecciona entre O, S, CH<sub>2</sub> y NH;  
 Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>3</sub>, y Ra<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno;  
 35 Ra<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclo, amida, amino, fluoro y bromo;  
 Rb<sub>2</sub> y Rb<sub>6</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, y fluoruro;  
 Rb<sub>3</sub> y Rb<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno y amino;  
 Rb<sub>2</sub> y Rb<sub>3</sub> y/o Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> pueden estar conectados para formar un cicloalquilo, fenilo o heterociclo; y  
 40 Rd se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el que Rd puede estar conectado a Rb<sub>3</sub> o Rb<sub>5</sub> para formar un heterociclo;  
 siempre que  
 al menos uno de Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub>, y Ra<sub>4</sub> no sea hidrógeno;  
 si -XRd es -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, entonces Rb<sub>3</sub> no es pirrolidina; y  
 45 si -XRd es -OMe, entonces Ra<sub>2</sub> no es -CH<sub>2</sub>-morfolino.

#### Definiciones

50 Tal como se utiliza en el presente documento, las siguientes palabras, frases y símbolos pretenden, en general, tener los significados tal como se exponen a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilizan indique lo contrario. Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados en todo el documento:

55 Los términos "compuesto de Fórmula I" y "compuesto de Fórmula II" pretenden incluir cualquier estereoisómero, tautómero, y/o sal farmacéuticamente aceptable como se definen en el presente documento. Los compuestos de Fórmula I y Fórmula II incluyen también formas cristalinas y amorphas de los compuestos, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorphas de los compuestos, así como mezclas de los mismos. "Forma cristalina", "polimorfo" y "forma nueva" se pueden usar indistintamente en el presente documento y pretenden incluir todas las formas cristalinas y amorphas del compuesto, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales, y formas amorphas, así como mezclas de los mismos, a menos que se haga referencia a una forma cristalina o amorphia particular. Los compuestos de Fórmula I y compuestos de Fórmula II también incluyen formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos citados, incluyendo quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos.

65 Como se señaló anteriormente, los profármacos también caen dentro del alcance de los compuestos de fórmula I y

- compuestos de Fórmula II. En algunas realizaciones, los "profármacos" descritos en este documento incluyen cualquier compuesto que se convierte en un compuesto de Fórmula I y/o fórmula II cuando se administra a un paciente, por ejemplo, tras el procesamiento metabólico del profármaco. Ejemplos de profármacos incluyen derivados de grupos funcionales, tales como un grupo ácido carboxílico, en los compuestos de fórmula I y/o fórmula II. Los profármacos de ejemplo de un grupo de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a, ésteres de ácidos carboxílicos, tales como ésteres de alquilo, ésteres de hidroxialquilo, ésteres de arilalquilo y ésteres de ariloxialquilo.
- 5 Un "solvato" se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto. Los términos "compuesto de Fórmula I" y "compuestos de Fórmula II" pretenden incluir solvatos de los compuestos. Del mismo modo, "sales" incluye solvatos de las sales. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluyendo monohidratos y hemihidratos.
- 10 Un "quelato" se forma por la coordinación de un compuesto a un ion metálico en dos (o más) puntos. El término "compuesto" pretende incluir los quelatos de compuestos. Del mismo modo, "sales" incluye quelatos de sales.
- 15 Un "complejo no covalente" se forma por la interacción de un compuesto y otra molécula, en la que no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede producirse a través de interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también llamadas enlace iónico). Tales complejos no covalentes se incluyen en el término "compuesto".
- 20 Tal como se utiliza en el presente documento, "enfermedad cardiovascular" se refiere a enfermedades, trastornos y afecciones del corazón y el sistema circulatorio que están mediadas por VCAM-1 y/o IL-6. Enfermedades cardiovasculares a modo de ejemplo incluyen trastornos relacionados con colesterol o lípidos, que incluyen, pero no se limitan a, síndrome coronario agudo, angina de pecho, arteriosclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis carotídea, enfermedad cerebrovascular, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca congénita, enfermedad coronaria del corazón, enfermedad coronaria arterial, estabilización de la placa coronaria, dislipidemias, dislipoproteinemias, disfunciones del endotelio, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia combinada familiar, hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hiperbetaipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipidemia, claudicación intermitente, isquemia, lesión por isquemia-reperfusión, enfermedades isquémicas del corazón, isquemia cardiaca, síndrome metabólico, demencia multiinfarto, infarto de miocardio, obesidad, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, restenosis, aterosclerosis de la arteria renal, cardiopatía reumática, accidente cerebrovascular, trastorno trombótico, ataques isquémicos transitorios, y anomalías de lipoproteínas asociadas con la enfermedad de Alzheimer, obesidad, diabetes mellitus, síndrome X, impotencia, esclerosis múltiple, enfermedades de Parkinson y enfermedades inflamatorias.
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- Tal como se utiliza en este documento, "enfermedades inflamatorias" incluyen enfermedades, trastornos y afecciones, que están mediadas por VCAM-1 y/o IL-6. Las enfermedades inflamatorias a modo de ejemplo, incluyen, pero no se limitan a, artritis, asma, dermatitis, psoriasis, fibrosis quística, rechazo de órganos sólidos posterior a trasplante y crónico, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias del intestino, diabetes autoinmune, retinopatía diabética, nefropatía diabética, vasculopatía diabética, inflamación ocular, uveítis, rinitis, lesión por isquemia-reperfusión, restenosis post-angioplastia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), glomerulonefritis, enfermedad de Graves, alergias gastrointestinales, conjuntivitis, aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, angina y enfermedad de arterias pequeñas.
- "Sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero, que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los procedimientos aquí descritos pueden ser útiles tanto para terapia humana como para aplicaciones veterinarias. En una realización, el sujeto es un humano.
- Tal como se utiliza en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" se refiere a una mejora de una enfermedad o trastorno, o al menos un síntoma discernible de los mismos. En otra realización, "tratamiento" o "tratar" se refiere a una mejora de al menos un parámetro físico mensurable, no necesariamente discernible por el paciente. En aún otra realización, "tratamiento" o "tratar" se refiere a la reducción de la progresión de una enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente, por ejemplo, estabilización de un parámetro físico, o ambos. En aún otra realización, "tratamiento" o "tratar" se refiere a retrasar el comienzo de una enfermedad o trastorno. Por ejemplo, el tratamiento de un trastorno del colesterol puede comprender la disminución de los niveles de colesterol en sangre.
- Tal como se utiliza en el presente documento, "prevención" o "prevenir" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno determinado.
- Un guión ("") que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH<sub>2</sub> está unido a través del átomo de carbono.
- Por "opcional" u "opcionalmente" se entiende que pueden o no producirse el evento o circunstancia descrito a continuación, y que la descripción incluye casos en los el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "arilo" como "arilo sustituido", tal como se define a

continuación. Se entenderá por los expertos en la técnica, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que tales grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente poco prácticos, sintéticamente no viables y/o inherentemente inestables.

5 El término "acilo" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un radical carbonilo unido a un alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo, o heteroarilo. Los grupos acilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, formilo, propionilo, benzoilo y similares.

10 El término "aldehido" o "formilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a -CHO.

10 El término "alquenilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado insaturado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-22, 2-8, o 2-6 átomos de carbono, que se refiere en este documento como alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>22</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), respectivamente. Los grupos alquenilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-ethylhexenilo, 2-propil-2-butenilo y 4-(2-metil-3-buteno)-pentenilo.

20 El término "alcoxi", tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo alquilo unido a un oxígeno (-O-alquilo). Los grupos "alcoxi" también incluyen un grupo alquenilo unido a un átomo de oxígeno ("alqueniloxi") o un grupo alquinilo unido a grupos oxígeno ("alquiniloxi"). Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, grupos con un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de 1-22, 1-8 o 1-6 átomos de carbono, denominados en este documento como alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), respectivamente. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metoxi y etoxi.

25 El término "alquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado, tal como un grupo lineal o ramificado de 1-22, 1-8, o 1-6 átomos de carbono, denominado en este documento como alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), respectivamente. Los grupos alquilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-ethyl-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.

35 El término "alquinilo", tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado insaturado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-22, 2-8, o 2-6 átomos de carbono, que se refiere en este documento como (C<sub>2</sub>-C<sub>22</sub>) alquinilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) alquinilo, y (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alquinilo, respectivamente. Los grupos alquinilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropynil, 4-metil-1-butinilo, 4-propil-2-pentinilo, y 4-butil-2-hexinilo.

40 El término "amida" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a la forma -NR<sub>a</sub>C(O)(R<sub>b</sub>)- o -C(O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, en la que R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclico, e hidrógeno. La amida puede estar unida a otro grupo a través del carbono, el nitrógeno, R<sub>b</sub> o R<sub>c</sub>. La amida puede ser también cíclica, por ejemplo R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub>, pueden estar unidos para formar un anillo de 3 a 12 miembros, tal como un anillo de 3 a 10 miembros o un anillo de 5 ó 6 miembros. El término "amida" incluye grupos, tales como sulfonamida, urea, ureido, carbamato, ácido carbámico, y versiones cíclicas de los mismos. El término "amida" también abarca un grupo amida unido a un grupo carboxi, por ejemplo, amida-COOH o sales, tales como amida-COONa, un grupo amino unido a un grupo carboxi (por ejemplo, amino-COOH o sales tales como -amino-COONa).

50 El término "amina" o "amino", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la forma -NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub> o -N(R<sub>d</sub>)R<sub>e</sub>-, donde R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, carbamato, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclico, e hidrógeno. El amino puede estar unido al grupo molecular de origen a través del nitrógeno. El amino también puede ser cíclico, por ejemplo dos cualesquier de R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub> se pueden unir entre sí o con el N para formar un anillo de 3 a 12 miembros (por ejemplo, morfolino o piperidinilo). El término amino también incluye la sal de amonio cuaternario correspondiente de cualquier grupo amino. Los grupos amino de ejemplo incluyen grupos alquilamino, en los que al menos uno de R<sub>d</sub> o R<sub>e</sub> es un grupo alquilo.

60 El término "arilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo aromático monocarbocíclico, bicarbocíclico o de otro tipo multicarbocíclico. El grupo arilo puede estar opcionalmente fusionado a uno o más anillos seleccionados de arilos, cicloalquilos y heterociclos. Los grupos arilo de esta invención pueden estar sustituidos con grupos seleccionados entre alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclico, hidroxilo, cetona, nitrógeno, fosfato, sulfuro, sulfonilo, sulfonilo, sulfonamida y tiocetona. Los grupos arilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, tolilo, antracenilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo y naftilo, así como restos carbocíclicos benzofusionados, tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo. Los grupos arilo de ejemplo también incluyen, pero no se limitan a, un sistema de anillo aromático monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominados en este documento como "arilo (C<sub>6</sub>)".

- 5 El término "arilalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo que tiene al menos un sustituyente arilo (por ejemplo, arilo-alquilo). Los grupos arilalquilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, arilalquilos que tienen un sistema de anillo aromático monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominados en este documento como "arilalquilo (C<sub>6</sub>)".
- 10 El término "ariloxi", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido a un átomo de oxígeno. Los grupos ariloxi de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ariloxis que tienen un sistema de anillo aromático monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominados en este documento como "ariloxi (C<sub>6</sub>)".
- 15 El término "ariltio", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido a un átomo de azufre. Los grupos ariltio de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ariltios que tienen un sistema de anillo aromático monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominados en este documento como "ariltio (C<sub>6</sub>)".
- 20 El término "arilsulfonilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido a un grupo sulfonilo, por ejemplo, -S(O)<sub>2</sub>-arilo-. Los grupos arilsulfonilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, arilsulfonilos que tienen un sistema de anillo aromático monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominados en este documento como "arilsulfonilo (C<sub>6</sub>)".
- 25 El término "bencilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al grupo -CH<sub>2</sub>-fenilo.
- 30 El término "arilo bicíclico", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo arilo fusionado a otro carbocíclico aromático o no aromático o anillo heterocíclico. Los grupos arilo bicíclico de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, naftilo o formas parcialmente reducidas del mismo, tales como dihidronaftilo, tetrahidronaftilo o hexahidronaftilo.
- 35 El término "heteroarilo bicíclico" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo heteroarilo fusionado a otro anillo carbocíclico o heterocíclico aromático o no aromático. Los heteroarilos bicíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sistemas fusionados 5,6 o 6,6, en los que uno o ambos anillos contienen heteroátomos. El término "heteroarilo bicíclico" también abarca formas reducidas o parcialmente reducidas de sistema aromático fusionado en el que uno o ambos anillos contienen heteroátomos en el anillo. El sistema de anillo puede contener hasta tres heteroátomos, seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. El sistema bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclico, hidroxilo, cetona, nitrógeno, fosfato, sulfuro, sulfonilo, sulfonamida y tiocetona. Los ejemplos de heteroarilo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, quinazolinilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 40 ftalazinilo, benzotriazolilo, benzopiridinil, y benzofuranilo.
- 45 El término "carbamato", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la forma -R<sub>g</sub>OC(O)N(R<sub>h</sub>)-, -R<sub>g</sub>OC(O)N(R<sub>h</sub>R<sub>i</sub>)- o -OC(O)NR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>, en las que R<sub>g</sub>, R<sub>h</sub> y R<sub>i</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclico, e hidrógeno. Carbamatos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, carbamatos de arilo o carbamatos de heteroarilo (por ejemplo, en los que al menos uno de R<sub>g</sub>, R<sub>h</sub> y R<sub>i</sub> se selecciona independientemente entre arilo o heteroarilo, tal como piridina, piridazina, pirimidina, y pirazina).
- 50 El término "carbonilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a -C(O)-.
- 55 El término "carboxi", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a -COOH o sus sales de carboxilato correspondientes (por ejemplo, -COONa). El término carboxi también incluye "carboxicarbonilo", por ejemplo un grupo carboxi unido a un grupo carbonilo, por ejemplo, -C(O)-COOH o sales, tales como -C(O)-COONa.
- 60 El término "ciano", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a -CN.
- 65 El término "cicloalcoxi", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido a un oxígeno.
- 65 El término "cicloalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo bicíclico, cíclico, bicíclico con puente saturado o insaturado de 3-12 carbonos, o 3-8 átomos de carbono, denominado en este documento como "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)" derivado de un cicloalcano. Los grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclohexanos, ciclohexenos, ciclopentanos y ciclopentenos. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclico, hidroxilo, cetona, nitrógeno, fosfato, sulfuro, sulfonilo, sulfonamida, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los grupos cicloalquilo pueden estar fusionados

a otros grupos cicloalquilo saturado o insaturado, arilo o heterociclico.

El término "ácido dicarboxílico", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo que contiene al menos dos grupos ácido carboxílico, tales como ácidos dicarboxílicos de hidrocarburos saturados e insaturados y sales de los mismos. Los ácidos dicarboxílicos de ejemplo incluyen ácidos dicarboxílicos de alquilo. Los ácidos dicarboxílicos pueden estar sustituidos con alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclico, hidrógeno, hidroxilo, cetona, nitrógeno, fosfato, sulfuro, sulfínico, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los ácidos dicarboxílicos incluyen, pero no se limitan a ácido succínico, ácido glutárico, ácido adipíco, ácido subérico, ácido sebálico, ácido azelaíco, ácido maleíco, ácido ftálico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido malónico, ácido fumárico, (+)/(−)-ácido málico, (+)/(−)-ácido tartárico, ácido isoftálico y ácido tereftálico. Los ácidos dicarboxílicos incluyen además derivados de ácido carboxílico de los mismos, tales como anhídridos, imidas, hidrazidas (por ejemplo, anhídrido succínico y succinimida).

El término "éster" se refiere a la estructura  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)OR_j-$ ,  $-R_kC(O)OR_j-$  o  $-R_kC(O)O-$ , donde O no está unido a hidrógeno, y  $R_j$  y  $R_k$  independientemente pueden seleccionarse entre alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, éster, éter, haloalquilo, heteroarilo, y heterociclico.  $R_k$  puede ser un hidrógeno, pero  $R_j$  no puede ser hidrógeno. El éster puede ser cíclico, por ejemplo el átomo de carbono y  $R_j$ , el átomo de oxígeno y  $R_k$ , o  $R_j$  y  $R_k$  pueden estar unidos para formar un anillo de 3 a 12 miembros. Ésteres de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo, en los que al menos uno de  $R_j$  o  $R_k$  es alquilo, tal como  $-OC(O)-alquilo$ ,  $-C(O)-O-alquilo-$  y  $alquilo-C(O)-O-alquilo$ . Ésteres de ejemplo también incluyen ésteres de arilo o heteroarilo, por ejemplo, en los que al menos uno de  $R_j$  o  $R_k$  es un grupo heteroarilo, tal como piridina, piridazina, pirimidina y pirazina, tal como un éster de nicotinato. Ésteres de ejemplo también incluyen ésteres inversos que tienen la estructura  $-R_kC(O)O-$ , donde el oxígeno está unido a la molécula parental. Ésteres inversos de ejemplo incluyen succinato, D-argininato, L-argininato, L-lisinato y D-lisinato. Los ésteres también incluyen anhídridos de ácidos carboxílicos y haluros de ácido.

El término "éter" se refiere a la estructura  $-R_lO-R_m-$ , donde  $R_l$  y  $R_m$  pueden ser independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclico y éter. El éter puede unirse al grupo molecular parental a través de  $R_l$  o  $R_m$ . Éteres de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, alcoxialquilo y alcoxiarilo. Los éteres también incluyen poliéteres, por ejemplo, donde uno o ambos de  $R_l$  y  $R_m$  son éteres.

Los términos "halo" o "halógeno" o "Hal", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br, o I.

El término "haloalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. "Haloalquilos" también abarca grupos alquenilo o alquinilo sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

El término "heteroarilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico, bicíclico o multicíclico, que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo 1-3 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los heteroarilos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes que incluyen alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclico, hidroxilo, cetona, nitrógeno, fosfato, sulfuro, sulfínico, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los heteroarilos también se pueden fusionar a anillos no aromáticos. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3)-triazolilo y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidililo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, fenilo, isoxazolilo y oxazolilo. Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, un anillo aromático monocíclico, en el que el anillo comprende 2-5 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos, referidos en este documento como "heteroarilo ( $C_2-C_5$ )."

Los términos "heterociclo", "heterociclico" o "heterocíclico", tal como se utilizan en este documento, se refieren a un anillo saturado o insaturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los heterociclos pueden ser aromáticos (heteroarilos) o no aromáticos. Los heterociclos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes que incluyen alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclico, hidroxilo, cetona, nitrógeno, fosfato, sulfuro, sulfínico, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida y tiocetona. Los heterociclos también incluyen grupos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está fusionado a uno o dos anillos seleccionados independientemente entre arilos, cicloalquilos y heterociclos. Los ejemplos de heterociclos incluyen acridinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, biotinilo, cinolinilo, dihidrofurilo, dihidroindolilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, ditiazolilo, furilo, homopiperidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolilo, isoquinolilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidil, pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinolinilo, quinoxaloyl, tetrahydrofurilo, tetrahydroisoquinolilo, tetrahidropiranilo, tetrahydroquinolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, tiopiranilo, y triazolilo.

Los términos "hidroxi" y "hidroxilo", tal como se utilizan en el presente documento, se refiere a -OH.

5 El término "hidroxialquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo hidroxi unido a un grupo alquilo.

El término "hidroxiarilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo hidroxi unido a un grupo arilo.

10 El término "cetona", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la estructura -C(O)-R<sub>n</sub> (tal como acetilo, -C(O)CH<sub>3</sub> o -R<sub>n</sub>-C(O)-R<sub>o</sub>). La cetona puede estar unido a otro grupo a través de R<sub>n</sub> o R<sub>o</sub>. R<sub>n</sub> o R<sub>o</sub> pueden ser alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclico o arilo, o R<sub>n</sub> o R<sub>o</sub> se pueden unir para formar un anillo de 3 a 12 miembros.

15 El término "monoéster", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un análogo de un ácido dicarboxílico, en el que uno de los ácidos carboxílicos se funcionaliza como un éster y el otro ácido carboxílico es un ácido carboxílico libre o sal de un ácido carboxílico. Ejemplos de monoésteres incluyen, pero no se limitan a, a monoésteres de ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido subérico, ácido sebálico, ácido azelaico, ácido oxálico y ácido maleico.

20 20 El término "nitro", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a -NO<sub>2</sub>.

El término "perfluoroalcoxi", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi en el que todos los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor.

25 25 El término "perfluoroalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor. Los grupos perfluoroalquilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, tal como trifluorometilo.

30 30 El término "perfluorocicloalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo en el que todos los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor.

35 35 El término "fenilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo aromático carbocíclico de 6 miembros. El grupo fenilo también puede estar fusionado a un anillo de ciclohexano o ciclopentano. El fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclico, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfínico, sulfonilo, sulfonamida y tiocetona.

40 40 El término "fosfato", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la estructura -OP(O)O<sub>2</sub>-, -R<sub>x</sub>OP(O)O<sub>2</sub>-, -OP(O)O<sub>2</sub>R<sub>y</sub>-, o -R<sub>x</sub>OP(O)O<sub>2</sub>R<sub>y</sub>-, en los que R<sub>x</sub> y R<sub>y</sub> pueden ser alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterociclico, hidrógeno.

45 45 El término "sulfuro", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la estructura -R<sub>z</sub>S-, donde R<sub>z</sub> puede ser alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclico. El sulfuro puede ser cíclico, formando un anillo de 3 a 12 miembros. El término "sulfuro de alquilo" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido a un átomo de azufre.

50 50 El término "sulfínico", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la estructura -S(O)O-, -R<sub>p</sub>S(O)O-, -R<sub>p</sub>S(O)OR<sub>q</sub>- o -S(O)OR<sub>q</sub>-, en donde R<sub>p</sub> y R<sub>q</sub> pueden ser alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heterociclico, hidroxilo. Los grupos sulfínico de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, alquilsulfínicos en los que al menos uno de R<sub>p</sub> o R<sub>q</sub> es alquilo, alquenilo, o alquinilo.

55 55 El término "sulfonamida", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la estructura -(R<sub>t</sub>)-NS(O)O<sub>2</sub>-R<sub>s</sub>- o -R<sub>t</sub>(R<sub>r</sub>)-NS(O)O<sub>2</sub>-R<sub>s</sub>, en las que R<sub>t</sub>, R<sub>r</sub> y R<sub>s</sub> pueden ser, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, y heterociclico. Las sulfonamidas de ejemplo incluyen alquilsulfonamidas (por ejemplo, donde R<sub>s</sub> es alquilo), arilsulfonamidas (por ejemplo, donde R<sub>s</sub> es arilo), cicloalquil sulfonamidas (por ejemplo, donde R<sub>s</sub> es cicloalquilo) y heterociclico sulfonamidas (por ejemplo, donde R<sub>s</sub> es heterociclico).

60 60 El término "sulfonato", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a -OSO<sub>3</sub>-. Sulfonato incluye sales tales como -OSO<sub>3</sub>Na, -OSO<sub>3</sub>K y el ácido -OSO<sub>3</sub>H.

El término "ácido sulfónico" se refiere a -SO<sub>3</sub>H- y sus correspondientes sales (por ejemplo, -SO<sub>3</sub>K- y -SO<sub>3</sub>Na-).

65 65 El término "sulfonilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la estructura de R<sub>u</sub>SO<sub>2</sub>-, donde R<sub>u</sub> puede ser alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, y heterociclico (por ejemplo, alquilsulfonilo). El término "alquilsulfonilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo

sulfonilo. Grupos "alquilsulfonilo" pueden contener opcionalmente grupos alquenilo o alquinilo.

El término "tiocetona" se refiere a la estructura  $-R_v-C(S)-R_w$ . La cetona puede estar unida a otro grupo a través de  $R_v$  o  $R_w$ .  $R_v$  o  $R_w$  pueden ser alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclico o arilo, o  $R_v$  o  $R_w$  pueden estar unidos para formar un anillo de 3 a 12 miembros.

Los grupos "alquilo" pueden estar sustituidos con o interrumpidos por o ramificados con al menos un grupo seleccionado entre alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, cetona, heteroarilo, heterociclico, hidroxilo, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida, tiocetona, ureido y N. Los sustituyentes pueden ser ramificados para formar un heterociclo o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

Los grupos "alquenilo", "alquinilo", "alcoxi", "amino" y "amida" pueden estar sustituidos con o interrumpidos por o ramificados con al menos un grupo seleccionado entre alcoxi, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, carbonilo, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclico, hidroxilo, cetona, nitro, fosfato, sulfuro, sulfinilo, sulfonilo, ácido sulfónico, sulfonamida, tiocetona, ureido y N. Los sustituyentes pueden ser ramificados para formar un heterociclo o cicloalquilo sustituido o no sustituido.

Tal como se utiliza en este documento, un "sustituyente adecuado" se refiere a un grupo que no anula la utilidad sintética o farmacéutica de los compuestos de la presente invención o los intermedios útiles para la preparación de los mismos. Los ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a: alquilo, alquenilo o alquinilo C<sub>1-22</sub>, C<sub>1-8</sub> y C<sub>1-6</sub>; arilo C<sub>1-6</sub>, heteroarilo C<sub>2-5</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; alcoxi C<sub>1-22</sub>, C<sub>1-8</sub>, y C<sub>1-6</sub>; ariloxi C<sub>6</sub>; -CN; -OH; oxo; halo, carboxi; amino, tal como -NH(alquilo C<sub>1-22</sub>, C<sub>1-8</sub> o C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-22</sub>, C<sub>1-8</sub> y C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -NH(arilo (C<sub>6</sub>)) o -N(arilo (C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>; formilo; cetonas, tales como -CO(alquilo C<sub>1-22</sub>, C<sub>1-8</sub> y C<sub>1-6</sub>), ésteres -CO(arilo (C<sub>6</sub>)), tales como -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-22</sub>, C<sub>1-8</sub> y C<sub>1-6</sub>) y -CO<sub>2</sub>(arilo C<sub>6</sub>). Un experto en la técnica puede elegir fácilmente un sustituyente adecuado en base a la estabilidad y la actividad farmacológica y sintética del compuesto de la presente invención.

El término "portador farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Las composiciones también pueden contener otros compuestos activos que proporcionan funciones terapéuticas suplementarias, adicionales o mejoradas.

El término "composición farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto, tal como se describe en el presente documento, formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

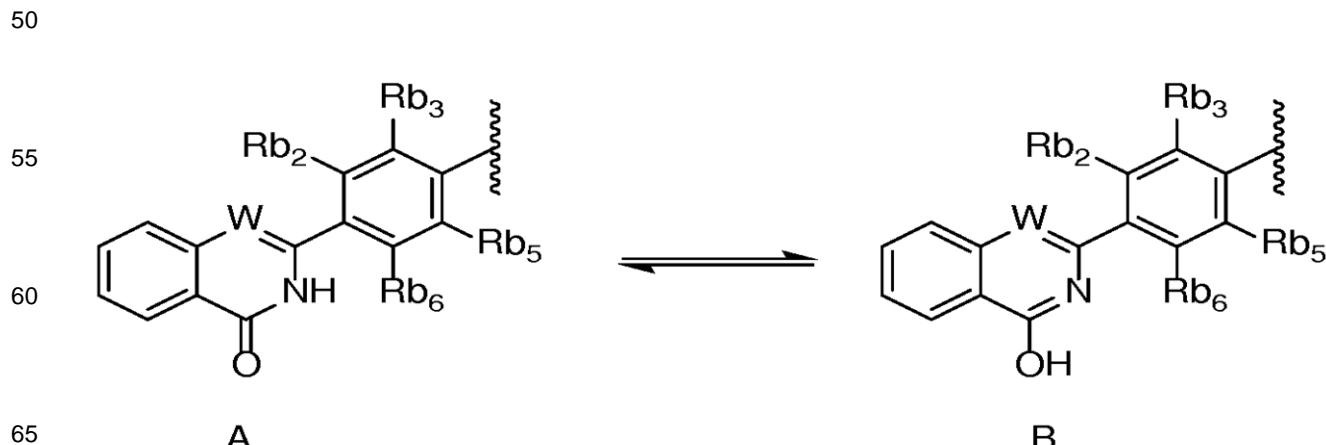
El término "profármacos farmacéuticamente aceptables", tal como se utiliza en el presente documento, representa aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaces para su uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la presente invención. Se proporciona una descripción en Higuchi et al., "Prodrugs as Novel Delivery Systems," ACS Symposium Series, Vol. 14, y, en Roche, EB, ed. *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

El término "sal(sales) farmacéuticamente aceptable(s)" se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en compuestos usados en las presentes composiciones. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicos, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluyendo, pero no limitado a, sulfato, citrato, malato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantoténato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que incluyen un resto amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio, y sales de hierro.

Además, si los compuestos descritos en el presente documento se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre puede obtenerse basificando una solución de la sal de ácido. A la inversa, si el producto es una base libre, una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, puede producirse disolviendo la

base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos de base. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

- 5 Los compuestos de la descripción pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, existen como estereoisómeros, tales como isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. El término "estereoisómeros" cuando se utiliza en el presente documento consiste en todos los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. Estos compuestos pueden ser designados por los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico. La presente invención abarca diversos estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Las mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros pueden designarse "(±)" en la nomenclatura, pero el experto en la materia reconocerá que una estructura puede indicar un centro quiral implícitamente.
- 10 15 Los estereoisómeros individuales de compuestos de la presente invención se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguido de procedimientos de resolución bien conocidos por los expertos en la materia. Estos procedimientos de resolución se ejemplifican mediante la (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) formación de sales empleando una agente de resolución ópticamente activo, o (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales. Las mezclas estereoisómeras también pueden separarse en sus componentes estereoisómeros mediante procedimientos bien conocidos, tales como cromatografía de gases en fase quiral, cromatografía líquida de alta resolución en fase quiral, cristalizando el compuesto como un complejo de sal quiral, o cristalizando el compuesto en un disolvente quiral. Los estereoisómeros pueden obtenerse también a partir de intermedios estereoméricamente puros, reactivos y catalizadores mediante procedimientos sintéticos asimétricos bien conocidos.
- 20 25 30 35 Los isómeros geométricos también pueden existir en los compuestos de la presente invención. La presente invención abarca los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos resultantes de la disposición de los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o disposición de los sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se designan como en la configuración "Z" o configuración "E", en las que los términos "Z" y "E" se utilizan de acuerdo con las normas de la IUPAC. A menos que se especifique lo contrario, las estructuras que representan dobles enlaces abarcan tanto los isómeros E como Z.
- 40 45 Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono, alternativamente, pueden ser referidos como "cis" o "trans", donde "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace. Las disposiciones de sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico se designan como "cis" o "trans". El término "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo y el término "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en los que los sustituyentes están dispuestos en los mismos y opuestos lados de plano del anillo se designan "cis/trans".
- 50 Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como tautómeros y ambas formas tautoméricas pretender estar comprendidas por el alcance de la presente invención, aunque sólo se representa una estructura tautomérica. Por ejemplo, cualquier reivindicación al compuesto A a continuación se entiende que incluye la estructura tautomérica B, y viceversa, así como mezclas de los mismos.



Procedimientos y compuestos de Fórmula I

Tal como se describe en el presente documento, un procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 en un sujeto y un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, o hidrato del mismo, en el que:

5 Q se selecciona entre CRA<sub>3</sub>;

V se selecciona entre N y CRA<sub>4</sub>;

W se selecciona entre N y CH;

10 U es C=O;

X se selecciona entre OH, NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHOAc y NHO<sub>2</sub>Me;

Ra<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

15 Ra<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, amida y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Ra<sub>3</sub> y Ra<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Rb<sub>2</sub> y Rb<sub>6</sub> son ambos hidrógeno; y

15 Rb<sub>3</sub> y Rb<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno.

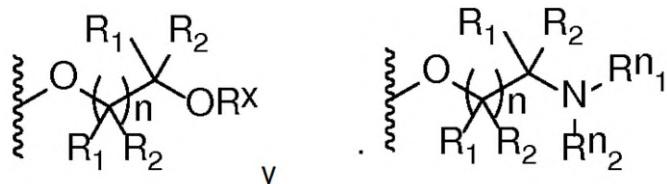
El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I, en el que:

20 U es C=O;

Q se selecciona entre CRA<sub>3</sub>;

Ra<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, metoxi,

25



en las que

n es 0, 1, o 3;

30 35 R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropilo y halógeno, en las que si n es 1, entonces R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>', R<sub>1</sub> y R<sub>1</sub>', R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>', o R<sub>2</sub> y R<sub>1</sub>' pueden formar un doble enlace, en el que dicho doble enlace puede ser cis, trans, o una mezcla de los mismos;

Rx se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y arilo;

Rn<sub>1</sub> y Rn<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y arilo; y

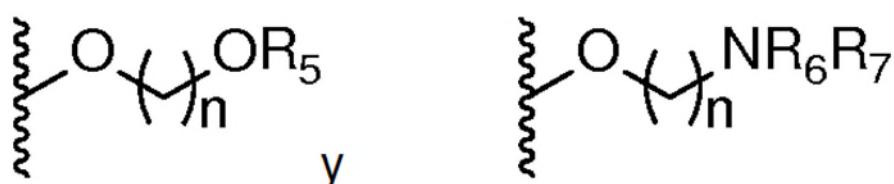
40 V, W, X, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>4</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> son como se definen en el párrafo [021].

El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I, en el que:

45 U es C=O;

Ra<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, metoxi,

50



en las que

n es 1, 2, o 3;

60 R<sub>5</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con uno o más grupos seleccionados entre metilo, fenilo y piridinilo;

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido; y

Q, V, W, X, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>4</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> son como se definen en el párrafo [021].

65 El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I, en el que:

U es C=O;

Ra<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, metoxi, 2-metoxi-etoxy, 2-dimetilamino-etoxy, 2-benciloxi-etoxy, y 2-(piridin-3-ilmetoxi)etoxy; y

Q, V, W, X, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>4</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> son como se definen en el párrafo [021].

5

El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I, en el que:

U es C=O;

10

V se selecciona entre N y CRa<sub>4</sub>;

Ra<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido; y

Q, W, X, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> son como se definen en el párrafo [021].

15

El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I, en el que:

U es C=O;

Ra<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno y metoxi; y

Q, V, W, X, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> son como se definen en el párrafo [021].

20

El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I, en el que:

U es C=O;

25

X es OH; y

Q, V, W, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub>, Ra<sub>4</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> son como se definen en el párrafo [021].

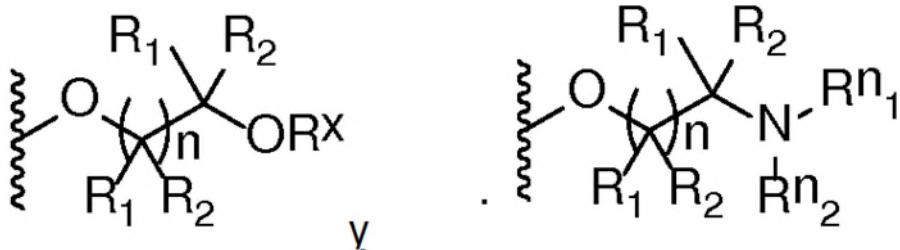
30

El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I, en el que:

U es C=O;

Ra<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, metoxi,

35



en las que

45

n es 0, 1, o 3;

R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropilo, y halógeno, en las que si n es 1, entonces R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>', R<sub>1</sub> y R<sub>1</sub>', R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>', o R<sub>2</sub> y R<sub>1</sub>' pueden formar un doble enlace, en el que dicho doble enlace puede ser cis, trans, o una mezcla de los mismos;

Rx se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y arilo;

50

Rn<sub>1</sub> y Rn<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y arilo; y Q, V, W, X, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub>, Ra<sub>4</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> son como se definen en el párrafo [021].

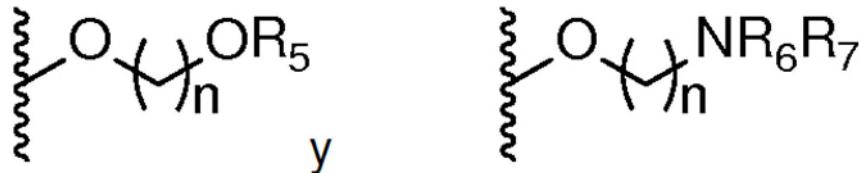
55

El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I, en el que:

U es C=O;

Ra<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, metoxi,

60



65

n es 1, 2, o 3;

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido; y Q, V, W, X, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub>, Ra<sub>4</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> son como se definen en el párrafo [021].

5 El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I, en el que:

U es C=O;

Ra<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, metoxi, 2-metoxi-etoxi y 2-dimetilamino-etoxi; y

10 Q, V, W, X, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub>, Ra<sub>4</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> son como se definen en el párrafo [021].

El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I, en el que:

15 U es C=O;

Ra<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, NHR<sub>9</sub>, y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con heterociclo o amino;

R<sub>9</sub> se selecciona entre acilo y heteroarilo; y

20 Q, V, W, X, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>3</sub>, Ra<sub>4</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> son como se definen en el párrafo [021].

El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I, en el que:

25 U es C=O;

Ra<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, metoxi, acetamido, morfolin-4-ilmetilo, piridin-2-ilamino, (4-metilpiperazin-1-il)metilo, y metanosulfonamido; y

Q, V, W, X, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>3</sub>, Ra<sub>4</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> son como se definen en el párrafo [021].

El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I, en el que:

30 U es C=O;

Rb<sub>3</sub> y Rb<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido y halógeno; y

35 Q, V, W, X, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub>, Ra<sub>4</sub>, Rb<sub>2</sub> y Rb<sub>6</sub> son como se definen en el párrafo [021].

El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I, en el que:

40 U es C=O;

Rb<sub>3</sub> y Rb<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre metilo, terc-butilo, flúor y cloro; y

Q, V, W, X, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub>, Ra<sub>4</sub>, Rb<sub>2</sub> y Rb<sub>6</sub> son como se definen en el párrafo [021].

El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto seleccionado entre:

45 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-5-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona;

3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

50 7-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-2,4-dimetoxi-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;

2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

55 N-(2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acetamida;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6-(morfolinometil)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxi-6-(morfolinometil)quinazolin-4(3H)-ona;

5-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona;

7-(2-amino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;

60 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona;

7-(2-benciloxi-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-7-[2-(piridin-3-ilmetoxi)etoxi]-3H-quinazolin-4-ona;

7-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3H-quinazolin-4-ona;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-4-ilamino)-3H-quinazolin-4-ona;

65 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-2-ilamino)-3H-quinazolin-4-ona;

2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona; y

N-((2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)metil)metanosulfonamida, o un tautómero, estereoísómero, sal farmacéuticamente aceptable, o hidrato de los mismos.

La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I seleccionados entre:

- 5 5-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;
- 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona;
- 7-(2-amino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;
- 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona;
- 7-(2-benciloxi-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;
- 10 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-7-[2-(piridin-3-ilmetoxi)etoxi]-3H-quinazolin-4-ona;
- 7-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3H-quinazolin-4-ona;
- 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-4-ilamino)-3H-quinazolin-4-ona;
- 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-2-ilamino)-3H-quinazolin-4-ona;
- 15 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona; y
- N-((2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)metil)metanosulfonamida, y tautómeros, estereoísómeros, sales farmacéuticamente aceptables, e hidratos de los mismos.

Procedimientos y compuestos de fórmula II

- 20 Tal como se describe en el presente documento, un procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula II o un estereoísómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, o hidrato del mismo, en el que:
  - P es CR<sub>a</sub>1;
  - 25 V se selecciona entre N y CR<sub>a</sub>4;
  - W se selecciona entre N y CH;
  - U es C=O;
  - X se selecciona entre O, S, CH<sub>2</sub> y NH;
  - R<sub>a1</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno;
  - 30 R<sub>a2</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclo, amida y amino;
  - R<sub>a3</sub> y R<sub>a4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno;
  - R<sub>b2</sub> y R<sub>b6</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo y fluoruro;
  - 35 R<sub>b3</sub> y R<sub>b5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno y amino, en los que R<sub>b2</sub> y R<sub>b3</sub> y/o R<sub>b5</sub> y R<sub>b6</sub> pueden estar conectados para formar un anillo fenilo; y
  - Rd se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el que Rd puede estar conectado a R<sub>b3</sub> o R<sub>b5</sub> para formar un heterociclo.

- 40 El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula II, en el que:
  - U es C=O;
  - R<sub>a1</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido y halógeno; y
  - P, V, W, X, R<sub>a2</sub>, R<sub>a3</sub>, R<sub>a4</sub>, R<sub>b2</sub>, R<sub>b3</sub>, R<sub>b5</sub>, R<sub>b6</sub> y Rd son como se definen en el párrafo [022].

- 45 El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula II, en el que:
  - U es C=O; y
  - R<sub>a1</sub> se selecciona entre hidrógeno, metilo, metoxi, cloro y flúor; y
  - 50 P, V, W, X, R<sub>a2</sub>, R<sub>a3</sub>, R<sub>a4</sub>, R<sub>b2</sub>, R<sub>b3</sub>, R<sub>b5</sub>, R<sub>b6</sub> y Rd son como se definen en el párrafo [022].

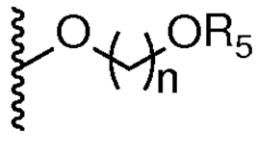
- 55 El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula II, en el que:
  - U es C=O;
  - R<sub>a2</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con heterociclico, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, amino, y heterociclo; y
  - P, V, W, X, R<sub>a1</sub>, R<sub>a3</sub>, R<sub>a4</sub>, R<sub>b2</sub>, R<sub>b3</sub>, R<sub>b5</sub>, R<sub>b6</sub>, y Rd son como se definen en el párrafo [022].

- 60 El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula II, en el que:
  - U es C=O; y
  - R<sub>a2</sub> se selecciona entre hidrógeno, metoxi, acetamido, morfolino, morfolin-4-ilmetilo y (4-metilpiperazin-1-il)metilo; y
  - 65 P, V, W, X, R<sub>a1</sub>, R<sub>a3</sub>, R<sub>a4</sub>, R<sub>b2</sub>, R<sub>b3</sub>, R<sub>b5</sub>, R<sub>b6</sub> y Rd son como se definen en el párrafo [022].

El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula II, en el que:

U es C=O;

5 Ra<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, metoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, halógeno, y



15 n es 1, 2, o 3;

R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con fenilo o heteroarilo; y

P, V, W, X, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>4</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rb<sub>5</sub>, Rb<sub>6</sub> y Rd son como se definen en el párrafo [022].

20 El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula II, en el que:

U es C=O;

Ra<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, metoxi, cloro, flúor, isopropoxi, metilo, 2-benciloxi-etoxi y 2-(piridin-3-ilmetoxi)etoxi; y

25 P, V, W, X, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>4</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rb<sub>5</sub>, Rb<sub>6</sub> y Rd son como se definen en el párrafo [022].

El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula II, en el que:

30 U es C=O;

Ra<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, y halógeno; y

P, V, W, X, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rb<sub>5</sub>, Rb<sub>6</sub> y Rd son como se definen en el párrafo [022].

35 El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula II, en el que:

U es C=O;

Ra<sub>4</sub> es hidrógeno, metoxi y cloro; y

P, V, W, X, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rb<sub>5</sub>, Rb<sub>6</sub> y Rd son como se definen en el párrafo [022].

40 El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula II, en el que:

U es C=O;

45 Rb<sub>3</sub> y Rb<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con heterociclico y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, en el que Rb<sub>2</sub> y Rb<sub>3</sub> y/o Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> pueden estar conectados para formar un anillo de fenilo; y

P, V, W, X, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub>, Ra<sub>4</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>6</sub> y Rd son como se definen en el párrafo [022].

50 El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula II, en el que:

U es C=O;

Rb<sub>3</sub> y Rb<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, metoxi, y morfolinometilo, y en el que Rb<sub>2</sub> y

55 Rb<sub>3</sub> y/o Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> pueden estar conectados para formar un anillo fenilo; y

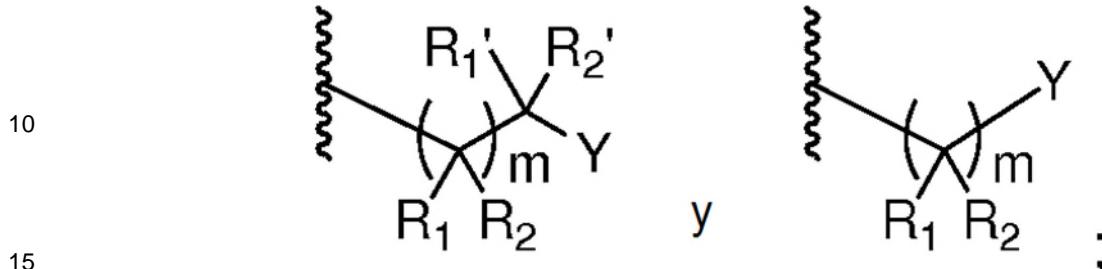
P, V, W, X, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub>, Ra<sub>4</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>6</sub> y Rd son como se definen en el párrafo [022].

El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula II, en el que:

60 U es C=O;

Rd se selecciona entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,

5



20 m se selecciona entre 1, 2, o 3;

20 R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, -NH<sub>2</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en el que R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>' pueden eliminarse para formar un doble enlace;

25 Y se selecciona entre OH, SH, NH<sub>2</sub>, -Oalquilo, -Oarilo, -CH<sub>2</sub>arilo, -C(O)NHalquilo, -C(O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(O)NH-arilo, -NHacilo, -NHHalquilo, -NHS(O)<sub>2</sub>alquilo, -N(alquilo)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>N(alquilo)<sub>2</sub>, -NHCN y -NHC(O)N(alquilo)<sub>2</sub> -NHheterociclico y heterociclico;

25 P, V, W, X, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub>, Ra<sub>4</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> son como se definen en el párrafo [022]; y

25 Rd puede estar conectado a Rb<sub>3</sub> o Rb<sub>5</sub> para formar un heterociclo, siempre que para -N(alquilo)<sub>2</sub> las cadenas de alquilo no pueden estar unidas para formar un anillo arilo o heterocíclico.

30 El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula II, en el que:

30 U es C=O;

35 Rd está conectado a Rb<sub>3</sub> o Rb<sub>5</sub> para formar un heterociclo seleccionado entre furanilo sustituido o pirrolilo sustituido; y

35 P, V, W, X, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub>, Ra<sub>4</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rb<sub>5</sub>, y Rb<sub>6</sub> son como se definen en el párrafo [022].

40 El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula II, en el que:

40 U es C=O;

45 Rd está conectado a Rb<sub>3</sub> o Rb<sub>5</sub> para formar un heterociclo seleccionado entre 2-hidroximetil-furan-5-ilo o 2-(4,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo)etanol; y

45 P, V, W, X, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub>, Ra<sub>4</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> son como se definen en el párrafo [022].

50 El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula II, en el que:

50 U es C=O;

55 X-Rd se selecciona entre 2-hidroxi-2-metilpropoxi, 2-hidroxietoxi, metoxi, benciloxietoxi, 2,3-dihidroxipropoxi, aminocarboniletoxi, metilaminocarboniletoxi, (4-metoxifenil)aminocarboniletoxi, bencilaminocarboniletoxi, 4-hidroxibutoxi, (5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)etoxi, (3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)etoxi, metilcarbonilaminoetoxi, metilcarbonilaminometilo, (2,2,2-trifluoro-ethylamino)etoxi, metanosulfonilaminoetoxi, isobutirilaminoetoxi, metilaminoetoxi, isopropilsulfonilaminoetoxi, dimetilaminoetoxi, N-(2-hidroxietil)-N-metilacetamida, formamida-N-2-etoxi, metilformamida-N-2-etoxi, dimetilsulfonilaminoetoxi, cianoaminoetoxi, (5-metilisoxazol-3-ilamino)etoxi, (pirimidin-2-ilamino)etoxi, (isoxazol-3-ilamino)etoxi, (4,6-dimetoxi-2-ilamino)etoxi, 3-hidroxipropilo, y 2-hidroxietilo; y

55 P, V, W, X, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub>, Ra<sub>4</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> son como se definen en el párrafo [022].

60 El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula II, en el que:

60 U es C=O;

65 X-Rd se selecciona entre hidroxietoxi, metilcarbonilaminoetoxi, (4-metoxifenil)aminocarboniletoxi e isobutirilaminoetoxi; y

65 P, V, W, X, Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub>, Ra<sub>4</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rb<sub>3</sub>, Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> son como se definen en el párrafo [022].

El procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 y el procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o cardiovascular en un sujeto puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula II, seleccionado entre:

- 5 3-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 5,7-dimetoxi-2-(4-metoxifenil) quinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3-(morfolinometil)fenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;  
 10 N-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acetamida;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-6-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-benciloxi)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxipirido [2,3-d] pirimidin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetilpirido [2,3-d] pirimidin-4(3H)-ona;  
 5,7-difluoro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil) quinazolin-4(3H)-ona;  
 15 5,7-dicloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil) quinazolin-4(3H)-ona;  
 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil] -5,7-diisopropoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil] -6-morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil] -5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil] -5,7-dimetoxi-6-morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona;  
 20 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil] -5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-[4-(2-hidroxi-etoxi) naftalen-1-il]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-(2-hidroximetil-benzofuran-5-il)-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 7-(2-benciloxi-etoxi)-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil] -5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 7-(2-benciloxi-etoxi)-2-(2-hidroximetil-benzofuran-5-il)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 25 2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi] acetamida;  
 2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-N-metil-acetamida;  
 2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida;  
 N-bencil-2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi]acetamida;  
 30 2-[4-(4-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetil-fenil] -5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 7-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil) quinazolin-4(3H)-ona;  
 8-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil) quinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-8-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 35 5-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil) quinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil) quinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-6 -((4-metilpiperazin-1-il)metil) quinazolin-4(3H)-ona;  
 40 5,7-dimetoxi-2-{3-metil-4-[2-(5-fenil-4H-[1,2,4] triazol-3-ilamino)-etoxi] -fenil} -3H-quinazolin-4-ona;  
 2-{3,5-dimetil-4-[2-(3-metil-[1,2,4] oxadiazol-5-ilamino)-etoxi]-fenil}-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 N-{2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-pirido [2,3-d] pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}acetamida;  
 N-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilbencil)acetamida;  
 N-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-pirido [2,3-d] pirimidin-2-il)-2,6-dimetilbencil]acetamida;  
 45 2-{3,5-Dimetil-4-[2-(2, 2, 2-trifluoro-etilamino)-etoxi] -fenil} -5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 N-{2-[4-(6,8-dimetoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}-formamida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)metanosulfonamida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibenzamida;  
 50 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)acetamida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)isobutiramida;  
 2-(3,5-dimetil-4-(2-(metilamino)etoxi) fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)propano-2-sulfonamida;  
 2-(4-(2-(isopropilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 55 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-metilfenoxi) etil)acetamida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-metilfenoxi) etil)isobutiramida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-metilfenoxi) etil)metanosulfonamida;  
 60 2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N-metilacetamida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil) formamida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N-metilformamida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)dimetilamino-N-sulfonamida;  
 65 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)cianamida;  
 2-(3,5-dimetil-4-(2-(5-metiloxazol-3-ilamino)etoxi) fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(3,5-dimetil-4-(2-(pirimidin-2-ilamino)etoxi) fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-(isoxazol-3-ilamino)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-(4,6-dimetoxi-2-ilamino)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-[4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dimetoxi-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-[4-(3-hidroxi-propil)-3-metoxi-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona; y  
 2-[2-(2-hidroxietil)-1H-indol-6-il]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona, o un  
 tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de los mismos.

- 5 La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula II seleccionados entre:  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-6-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-benciloxi)etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxipirido [2,3-d] pirimidin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetilpirido [2,3-d] pirimidin-4(3H)-ona;
- 10 5,7-difluoro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-diiisopropoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil]-6-morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 15 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil]-5,7-dimetoxi-6-morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)naftalen-1-il]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-(2-hidroximetil-benzofuran-5-il)-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 7-(2-benciloxi-etoxi)-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 7-(2-benciloxi-etoxi)-2-(2-hidroximetil-benzofuran-5-il)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;
- 20 2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-N-metil-acetamida;  
 2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida;  
 N-bencil-2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi]acetamida;  
 2-[4-(4-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 7-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 25 8-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-8-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 5-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 30 5,7-dimetoxi-2-{3-metil-4-[2-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-etoxi]-fenil}-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-{3,5-dimetil-4-[2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etoxi]-fenil}-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 N-{2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}acetamida;  
 N-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilbencil)acetamida;
- 35 35 N-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetilbencil]acetamida;  
 2-{3,5-dimetil-4-[2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etoxi]-fenil}-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 N-{2-[4-(6,8-dimetoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}-formamida;  
 N-{2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-isoquinolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi]etil}propano-2-sulfonamida;  
 2-(4-(2-isopropilamino)etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-metilfenoxi)etil)acetamida;
- 40 2-(4-(2-dimetilamino)etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N-metilacetamida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)formamida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N-metilformamida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)dimetilamino-N-sulfonamida;
- 45 45 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)cianamida;  
 2-(3,5-dimetil-4-(2-(5-metiloxazol-3-ilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(3,5-dimetil-4-(2-(pirimidin-2-ilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-isoxazol-3-ilamino)etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 50 50 2-(4-(2-(4,6-dimetoxi-2-ilamino)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 2-[4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dimetoxi-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona; y  
 2-[4-(3-hidroxi-propil)-3-metoxi-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona; y  
 2-[2-(2-hidroxietil)-1H-indol-6-il]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona, y  
 tautómeros, estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables e hidratos de los mismos.

55 Composiciones farmacéuticas

Se describen composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula I o II, o tautómero, estereoisómero, sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Estas formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, tópica, bucal y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa). La forma más adecuada de administración en cualquier caso dado dependerá del grado y gravedad de la afección a tratar y de la naturaleza del compuesto particular que se utilice. Una composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

65 Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden presentarse en unidades discretas, tales como cápsulas, píldoras, pastillas de chupar o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada de un

compuesto de la presente invención, tal como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión aceite-en-agua o agua-en-aceite. Tal como se indica, dichas formulaciones se pueden preparar mediante cualquier procedimiento adecuado de farmacia que incluye la etapa de asociar al menos un compuesto de la presente invención como el compuesto activo y un portador o excipiente (que 5 puede constituir uno o más ingredientes accesorios). El portador debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no debe ser perjudicial para el receptor. El portador puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y puede formularse con al menos un compuesto descrito en el presente documento como el compuesto activo en una formulación de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener de 10 aproximadamente 0,05% a aproximadamente 95% en peso de dicho al menos un compuesto activo. Otras sustancias farmacológicamente activas también pueden estar presentes incluyendo otros compuestos. Las formulaciones de la presente invención se pueden preparar mediante cualquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia que consisten esencialmente en mezclar los componentes.

15 Para las composiciones sólidas, los portadores sólidos no tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares. Las composiciones líquidas farmacológicamente administrables pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo o dispersando al menos un compuesto activo de la presente invención tal como se describe en el presente documento y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un excipiente, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol, y similares, para formar de este modo una 20 solución o suspensión. En general, las formulaciones adecuadas se pueden preparar mezclando de forma uniforme e íntima dicho al menos un compuesto activo de la presente invención con un portador líquido o sólido finamente dividido, o ambos, y a continuación, si es necesario, dando forma al producto. Por ejemplo, un comprimido puede prepararse comprimiendo o moldeando un polvo o gránulos de al menos un compuesto de la presente invención, que puede estar opcionalmente combinado con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden 25 preparar comprimiendo, en una máquina adecuada, al menos un compuesto de la presente invención en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, que se puede mezclar opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o agente o agentes activos de superficie/dispersantes. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse por moldeo, en una máquina adecuada, donde la forma en polvo de al menos un compuesto de la 30 presente invención se humedece con un diluyente líquido inerte.

30 Las formulaciones adecuadas para la administración bucal (sublingual) incluyen pastillas de chupar que comprenden al menos un compuesto de la presente invención en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el al menos un compuesto en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

35 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración parenteral comprenden preparaciones acuosas estériles de al menos un compuesto de Fórmula I o II, o tautómeros, estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables e hidratos de los mismos, que son aproximadamente isotónicos con la sangre del receptor previsto. Estas preparaciones se administran por vía intravenosa, aunque la administración también se 40 puede efectuar por medio de inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Tales preparaciones pueden prepararse convenientemente mediante la mezcla de al menos un compuesto descrito en este documento con agua y haciendo que la solución resultante sea estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables según la presente invención pueden contener de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% p/p del compuesto activo.

45 Las formulaciones adecuadas para administración rectal se presentan como supositorios de dosis unitaria. Estas se pueden preparar mezclando al menos un compuesto, tal como se describe en este documento, con uno o más portadores sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y a continuación dando forma a la mezcla resultante.

50 Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica a la piel pueden adoptar la forma de un ungüento, crema, loción, pasta, gel, spray, aerosol, o aceite. Los portadores y excipientes que pueden usarse incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de los mismos. El compuesto activo (es decir, al menos un compuesto de Fórmula I o II, o los tautómeros, estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables, e hidratos de los mismos) está generalmente presente en una concentración de aproximadamente 0,1% a 55 aproximadamente 15% p/p de la composición, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2%.

60 La cantidad de compuesto activo administrado puede ser dependiente del sujeto que está siendo tratado, del peso del sujeto, la forma de administración y el juicio del médico que prescribe. Por ejemplo, un programa de dosificación puede implicar la administración diaria o semidiaria del compuesto encapsulado en una dosis percibida de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg. En otra realización, se puede emplear la administración intermitente, tal como sobre una base mensual o anual, de una dosis del compuesto encapsulado. La encapsulación facilita el acceso al sitio de acción y permite la administración de los principios activos de forma simultánea, en teoría produciendo un efecto sinérgico. De acuerdo con regímenes de dosificación estándar, los médicos determinarán fácilmente las dosificaciones óptimas y serán capaces de modificar fácilmente la administración para alcanzar tales 65 dosis.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición descritos en el presente documento se puede medir mediante la eficacia terapéutica del compuesto. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo de los requerimientos del paciente, la gravedad de la afección que se trata y el compuesto que se utiliza. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito es suficiente para establecer una concentración plasmática máxima. Las dosis preliminares, por ejemplo, como se determinan de acuerdo con pruebas en animales, y el escalado de las dosificaciones para administración humana, se realizan de acuerdo con las prácticas aceptadas en la técnica.

5 La toxicidad y la eficacia terapéutica pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en 10 cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la LD<sub>50</sub> (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED<sub>50</sub> (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación de LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>. Son preferibles las composiciones que exhiben grandes índices terapéuticos.

15 Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular o estudios en animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificación para usar en seres humanos. Las dosis terapéuticamente eficaces logradas en un modelo animal se pueden convertir para su uso en otro animal, incluyendo seres humanos, utilizando factores de conversión conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Freireich y otros, Cancer Chemother Reports 50 (4): 219-244 (1966) y 20 en la Tabla 1 para Factores de dosificación por área superficial equivalente).

20 TABLA 1 Factores de dosificación por área superficial equivalente

A: Desde	Ratón (20 g)	Rata (150 g)	Mono (3,5 kg)	Perro (8 kg)	Humano (60 kg)
Ratón	1	1/2	1/4	1/6	1/12
Rata	2	1	1/2	1/4	1/7
Mono	4	2	1	3/5	1/3
Perro	6	4	3/5	1	1/2
Humano	12	7	3	2	1

25 La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED<sub>50</sub> con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar con la edad del sujeto, afección, y sexo, así como la gravedad de la afección médica en el sujeto. La dosificación se puede determinar por un médico y ajustar, según sea necesario, para adaptarse a los efectos observados del tratamiento.

30 Un compuesto de Fórmula I o II, o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, se puede administrar en combinación con otro agente terapéutico. El otro agente terapéutico puede proporcionar un valor aditivo o sinérgico en relación a la administración de un compuesto de la presente invención solo. El agente terapéutico puede ser, por ejemplo, una estatina; un agonista de PPAR, por ejemplo, una tiazolidinediona o un fibrato; una niacina, un agonista de RXR, FXR o LXR; un inhibidor de la recaptación de ácidos biliares; un inhibidor de la absorción de colesterol; un inhibidor de la síntesis de colesterol; una proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), una resina de intercambio iónico; un antioxidante; un inhibidor de AcilCoA colesterol aciltransferasa (inhibidor de ACAT); una tirofostina; un fármaco a base de sulfonilurea; una biguanida; un inhibidor de alfa-glucosidasa; un regulador de la apolipoproteína E; un inhibidor de la HMG-CoA 35 reductasa, una proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos; un fármaco que disminuye LDL; un fármaco que eleva HDL; un promotor de HDL; un regulador de la apolipoproteína A-IV y/o genes de apolipoproteínas; o 40 cualquier fármaco cardiovascular.

45 Un compuesto de Fórmula I, II, III, IV, V o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, se puede administrar en combinación con uno o más agentes anti-inflamatorios. Los agentes antiinflamatorios pueden incluir inmunosupresores, inhibidores de TNF, corticosteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), y similares. Los agentes antiinflamatorios de ejemplo incluyen, por ejemplo, prednisona; metilprednisolona (Medrol®), triamcinolona, metotrexato (Rheumatrex®, Trexall®), hidroxicloroquina (Plaquenil®), sulfasalazina (Azulfidine®), leflunomida 50 (Arava®), etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade), adalimumab (Humira®), rituximab (Rituxan®), abatacept (Orencia®), interleuquina-1, anakinra (Kineret™), ibuprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, naproxeno, aspirina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, lornoxicam, ketorolac, etodolac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, diclofenaco, oxaprozina, apazona, nimesulida, nabumetona, tenidap, etanercept, tolmetina, fenilbutazona, oxifenbutazona, diflunisal, salsalato, 55 olsalazina o sulfasalazina.

Procedimientos terapéuticos

La presente descripción incluye procedimientos de tratamiento o prevención de enfermedades cardiovasculares e inflamatorias y estados de enfermedad relacionados, que se caracterizan por niveles alterados de los marcadores de inflamación, tales como IL-6 y/o VCAM-1. Estos procedimientos comprenden administrar a un sujeto (por ejemplo, un mamífero, tal como, por ejemplo, un ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en el presente documento, es decir, un compuesto de Fórmula I o II, o un tautómero, estereoisómero, farmacéuticamente sal aceptable o hidrato del mismo. Al menos un compuesto descrito en el presente documento se puede administrar como una composición farmacéuticamente aceptable, que comprende uno o más compuestos de Fórmula I o II y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 10 Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para usar en un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad cardiovascular mediada por IL-6 y/o VCAM-1.

La presente invención también proporciona un compuesto para usar en un procedimiento de reducción de IL-6 para el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada entre una infección vírica o bacteriana, cáncer, artritis, 15 asma, psoriasis, fibrosis quística, rechazo de órganos sólidos tardío y crónico posterior al trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias del intestino, inflamación ocular, uveítis, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), glomerulonefritis, enfermedad de Grave, alergias 20 gastrointestinales y conjuntivitis en su sujeto, que comprende administrar al menos un compuesto seleccionado entre: 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxisoquinolin-1(2H)-ona; 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona; 7-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2,4-dimetoxi-1,6-naftiridin-5(6H)-ona; 2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona; 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona; 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona; N-(2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acetamida; 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6-(morpholinometil)quinazolin-4(3H)-ona; 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; y 25 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxi-6-(morpholinometil)quinazolin-4(3H)-ona; o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o hidrato de cualquiera de los mismos.

30 Las enfermedades inflamatorias y estados de enfermedad relacionados pueden ser aquellos en los que la inhibición de IL-6 y/o VCAM-1 es deseable.

35 Los procedimientos descritos en el presente documento pueden comprender administrar al menos un compuesto de fórmula I o fórmula II a un sujeto, tal como un ser humano, como una medida preventiva contra las enfermedades cardiovasculares e inflamatorias y estados de enfermedad relacionados, tales como, por ejemplo, aterosclerosis, asma, artritis, cáncer, esclerosis múltiple, psoriasis, y enfermedades inflamatorias del intestino, y la enfermedad o enfermedades autoinmunes.

40 Al menos un compuesto de fórmula I o fórmula II se puede administrar como una medida preventiva a un sujeto, tal como un ser humano, que tiene una predisposición genética a enfermedades cardiovasculares e inflamatorias y estados de enfermedad relacionados, tales como, por ejemplo, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia familiar combinada, aterosclerosis, una dislipidemia, una dislipoproteinemia, artritis, cáncer, esclerosis múltiple o la enfermedad de Alzheimer.

45 Al menos un compuesto de fórmula I o fórmula II puede administrarse como una medida preventiva a un sujeto, tal como un ser humano, que tiene una predisposición no genética a una enfermedad, incluyendo una enfermedad cardiovascular o un trastorno inflamatorio. Ejemplos de tales predisposiciones no genéticas incluyen la cirugía cardíaca de bypass y la ACTP (que puede conducir a reestenosis), una forma acelerada de aterosclerosis, diabetes en la mujer, (que puede conducir a la enfermedad de ovario poliquístico) y la enfermedad cardiovascular (que puede conducir a la impotencia). Por consiguiente, las composiciones de la presente invención pueden usarse para la prevención de una enfermedad o trastorno y tratar simultáneamente otro (por ejemplo, la prevención de la enfermedad del ovario poliquístico, mientras se trata la diabetes, la prevención de la impotencia, mientras se trata una enfermedad cardiovascular).

55 La angioplastia y la cirugía a corazón abierto, tal como cirugía cardiaca de bypass, se pueden requerir para tratar enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis. Estos procedimientos quirúrgicos implican el uso de dispositivos y/o implantes quirúrgicos invasivos, y se asocian con un alto riesgo de reestenosis y trombosis. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I o fórmula II pueden utilizarse como recubrimientos sobre dispositivos quirúrgicos (por ejemplo, catéteres) e implantes (por ejemplo, stents) para reducir el riesgo de reestenosis y trombosis asociado con procedimientos invasivos usados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

60 65 Los compuestos de fórmula I o fórmula II se pueden utilizar para la prevención de una enfermedad o trastorno mientras trata simultáneamente otro (por ejemplo, la prevención de la enfermedad del ovario poliquístico, mientras se trata la diabetes, la prevención de la impotencia, mientras se trata una enfermedad cardiovascular).

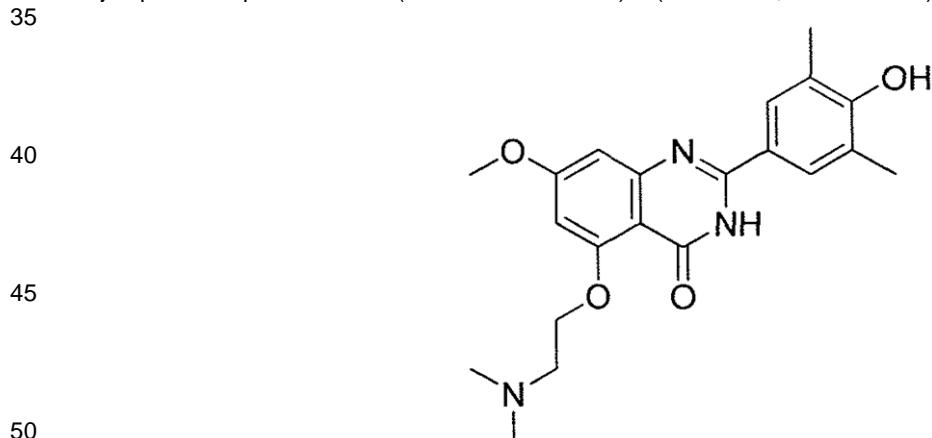
EJEMPLOS

65 La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos, en los que las

siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define una abreviatura, tiene su significado generalmente aceptado.

- AcOH = ácido acético  
 5 BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo  
 Boc = N-terc-butoxicarbonilo  
 TBDMS = terc-butildimetilsililo  
 dba = dibenciliden acetona  
 10 DCM = diclorometano  
 DMAP = dimetilaminopiridina  
 DMF = dimetilformamida  
 DMSO = dimetilsulfóxido  
 EDCI = 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil) carbodiimida  
 EtOH = etanol  
 15 EtOAc = acetato de etilo  
 IBX = ácido 2-yodoxibenzoico  
 MeOH = metanol  
 HOBr = N-hidroxibenzotriazol  
 THF = tetrahidrofurano  
 20 TEA = trietilamina  
 p-TSA = ácido p-toluenosulfónico  
 TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio  
 DMA = N, N-dimetilacetamida  
 DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio  
 25 TPAP = perrutenato de tetrapropilamonio  
 NMO = N-óxido de N-metilmorfolina  
 DDQ = 2,3-diciano-5,6-dicloro-parabenzoquinona  
 DME = 1,2-dimetoxietano  
 TFA = ácido trifluoroacético  
 30 DPPF = 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno  
 Pd(OAc)<sub>2</sub> = acetato de paladio (II)  
 Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> = tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0)

Ejemplo 1. Preparación de 5-(2-dimetilamino-etoxy)-2 (4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona



55 A una solución de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (10,0 g, 66,6 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se añadió NaH (4,00 g, 99,9 mmol) en porciones y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió bromuro de bencilo (9,5 ml, 80 mmol) gota a gota y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua, la mezcla se acidificó con ácido acético hasta pH aproximadamente 4-5 y el producto se aisló por extracción con acetato de etilo. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice malla 230-400; 2-5% de acetato de etilo/hexano como eluyente) para dar 4-benciloxi-3,5-dimetil-benzaldehído en forma de sólido blanco. Rendimiento: 15,2 g (95%).

60 Una mezcla de 2-amino-4,6-difluorobenzamida (2,13 g, 12,4 mmol), 4-benciloxi-3,5-dimetilbenzaldehído (2,98 g, 12,4 mmol), NaHSO<sub>3</sub> (2,50 g, 13,6 mmol) y ácido p-tolueno sulfónico (0,236 g, 1,24 mmol) en N, N-dimetilacetamida (20 ml) se agitó a 110-120°C durante 16 horas. El disolvente se evaporó al vacío, se añadió agua y el sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y éter para dar 2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-5,7-difluoro-3*H*-quinazolin-4-ona en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 1,99 g (41%).

65 A una solución de 2-dimetilaminoetanol (180 mg, 2,03 mmol) en DMF (2 ml) se añadió NaH (61 mg, 1,5 mmol) a

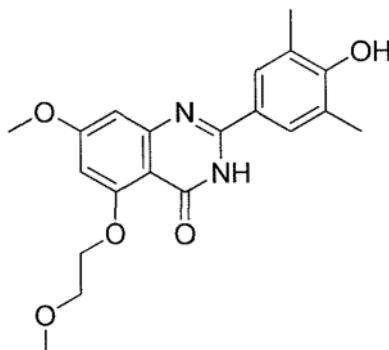
0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió 2-(4-benciloxi-3, 5-dimetil-fenil)-5,7-difluoro-3*H*-quinazolin-4-ona (200 mg, 0,510 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron al vacío para dar el producto 2-(4-benciloxi-3,5-dimetilfenil)-5-(2-dimetilamino-etoxi)-7-fluoro-3*H*-quinazolin-4-ona. Rendimiento: 220 mg (93%).

A una solución de 2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-5-(2-dimetilaminoetoxi)-7-fluoro-3*H*-quinazolin-4-ona (220 mg, 0,470 mmol) en DMF (3 ml) se añadió metóxido de sodio al 25% (p/p) en metanol (205 mg, 3,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico y se concentró al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (malla de gel de sílice 230-400; 5%  $\text{NH}_3$  en metanol/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente) para dar el producto puro 2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-5-(2-dimetilamino-etoxi)-7-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona. Rendimiento: 110 mg (49%).

A una solución de 2-(4-benciloxi-3, 5-dimetil-fenil)-5-(2-dimetilaminoetoxi)-7-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona (110 mg, 0,23 mmol) en metanol (5 ml) y THF (5 ml) se añadió Pd/C (50 mg, 10% sobre carbón vegetal). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 2 horas a 50 psi a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 5%  $\text{NH}_3$  en metanol/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 70 mg (78%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,58 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). MS (ES $^+$ )  $m/z$ : 384,09 ( $\text{M} + 1$ ).

25 Ejemplo 2. Preparación de 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-3*H*-quinazolin-4-ona

30



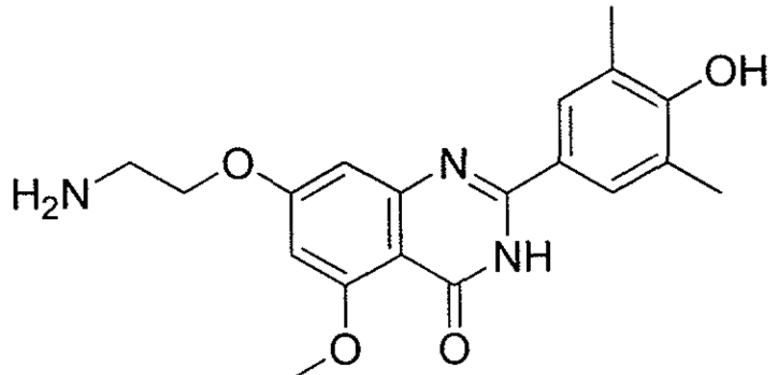
50 A una solución de 2-metoxi-etanol (2 ml) en DMF anhídrico (2 ml) se añadió  $\text{NaH}$  (0,276 g, 6,90 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. El compuesto 2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-5,7-difluoro-3*H*-quinazolin-4-ona (0,25 g, 0,64 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua y la mezcla se acidificó con ácido acético hasta pH de aproximadamente 4-5. El sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con agua y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico para dar 2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-7-fluoro-5-(2-metoxi-etoxi)-3*H*-quinazolin-4-ona como un sólido blanco. Rendimiento: 0,28 g (98%).

60 A una solución de 2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-7-fluoro-5-(2-metoxi-etoxi)-3*H*-quinazolin-4-ona (0,28 g, 0,62 mmol) en DMF anhídrico (3 ml) se añadió una solución al 25% de metóxido sódico en metanol (1,5 ml, 7,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80-90°C durante 6 horas. Se añadió agua y la mezcla se acidificó con ácido acético hasta pH de aproximadamente 4-5. El sólido precipitado se separó por filtración y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 20-50% de acetato de etilo/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente) para dar 2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-3*H*-quinazolin-4-ona como un sólido blanco. Rendimiento: 0,1 g (35%).

65 El compuesto 2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-3*H*-quinazolin-4-ona (0,1 g, 0,22 mmol) se hidrogenó en THF/metanol (20/20 ml) a temperatura ambiente usando Pd/C (10% en peso, 0,05 g) durante 4

5 horas. Después de filtrar a travs de celite, el disolvente se evapor al vaco y el material bruto se purific por cromatograf en columna (gel de slica de malla 230-400; 20-50% de acetato de etilo/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente) para dar el compuesto del tltulo como un sldo blanco. Rendimiento: 0,05 g (61,7%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,81 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,21 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>) *m/z*: 371,11 (M + 1).

Ejemplo 3. Preparación de 7-(2-amino-etoxy)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona



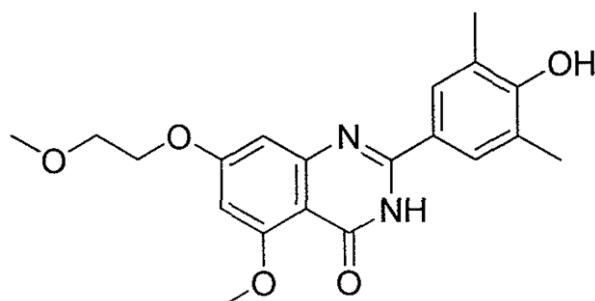
A una solucin de 2-amino-4,6-difluoro-benzamida (0,400 g, 2,32 mmol) y 4-benciloxi-3,5-dimetilbenzaldehido (0,560 g, 2,32 mmol) en N, N-dimetilacetamida (5 ml) se añadió NaHSO<sub>3</sub> (0,450 g, 2,55 mmol) y p-TSA (44 mg, 0,23 mmol) y la mezcla de reacció se calentó a 115-120°C durante 16 horas. La mezcla de reacció se enfrió hasta temperatura ambiente. Se separó N, N-dimetilacetamida bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se recogió el sólido y se mezcló y se agitó durante 0,5 horas con metanol (20 ml). El sólido se filtró para dar 2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-5,7-difluoro-3*H*-quinazolin-4-ona. Rendimiento: 0,41 g (45%).

Se agitó una solucin de 2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-5,7-difluoro-3*H*-quinazolin-4-ona (0,39 g, 1,0 mmol) y metóxido de sodio al 25% en metanol (0,70 g, 3,2 mmol) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió ácido acético (1,0 ml) y la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se agitó durante 0,5 horas. El sólido se filtró y se lavó adicionalmente con agua (30 ml), y se secó para dar 2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-7-fluoro-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona. Rendimiento: 0,39 g (92%).

A una solucin de 2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-7-fluoro-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona (0,390 g, 0,960 mmol) y 2-dimetilamina-etanol (0,258 hidruro de sodio se añadió g, 2,89 mmol) en DMF (1,5 ml) (0,135 g, 2,97 mmol). La mezcla de reacció se mantuvo a 80°C durante 16 horas y después se vertió en agua (20 ml). La capa acuosa se ajustó a pH 9,0 y se extrajo con diclorometano. El producto en bruto se purificó por cromatograf en columna sobre gel de slica (malla 230-400) usando 10% de metanol en diclorometano con trietilamina al 1% como eluyente para dar 7-(2-amino-etoxy)-2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona. Rendimiento: 0,25 g (58%).

A una solucin de 7-(2-amino-etoxy)-2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona (0,25 g, 0,56 mmol) en metanol (15 ml) se añadió 10% de carbón con paladio húmedo (0,17 g) y la mezcla de reacció se sometió a hidrogenació bajo un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se filtró a travs de celite y se eliminó el metanol. El material resultante se lavó adicionalmente con una mezcla de acetato de etilo y éter (20 ml/20 ml) para dar el compuesto del tltulo. Rendimiento: 0,13 g (75%). <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11,70 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,81 (t, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,24 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>) *m/z*: 384,14 (M + 1).

Ejemplo 4. Preparación de 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-7-(2-metoxi-etoxy)-3*H*-quinazolin-4-ona

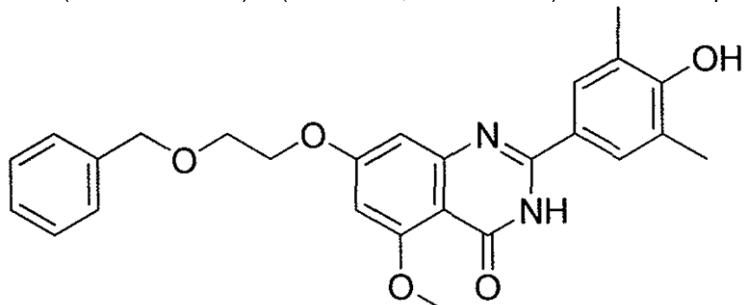


Se recogió hidruro de sodio (0,340 g, 8,62 mmol) en DMF anhidra (5 ml). Se añadió 2-metoxi-etanol anhidro (1,64 g,

21,6 mmol) gota a gota a 0°C en atmósfera de nitrógeno durante un período de 15 minutos. Se continuó agitando a 0°C durante 5 minutos. Se extrajo el baño de hielo y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió 2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-7-fluoro-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona (0,436 g, 1,08 mmol). El color cambió a verde y se continuó agitando a 100°C durante 4 horas (el progreso de la reacción se controló mediante TLC). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, después se inactivó con ácido acético glacial (2 ml). Se añadió agua (75 ml). Se formó un precipitado blanco, que se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 0-3% de metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente) para dar 2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-7-(2-metoxi-etoxy)-3*H*-quinazolin-4-ona como un sólido blanco. Rendimiento: 0,09 g (18%).

10 A una solución de 2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-7-(2-metoxi-etoxy)-3*H*-quinazolin-4-ona (0,083 g, 0,18 mmol) en metanol (15 ml) y THF (5 ml) se añadió paladio sobre carbón (75 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó a 50 psi durante 16 horas a temperatura ambiente y después se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el compuesto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,043 g (45%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,80 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,80 (m, 5H), 3,48 (s, 3H), 2,22 (s, 6H).

15 Ejemplo 5. Preparación de 7-(2-benciloxi-etoxy)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona



35 A una suspensión de hidruro de sodio (2,00 g, 50,0 mmol) en DMF anhidra (30 ml) a 0°C se añadió una solución de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzaldehído (5,00 g, 33,3 mmol) en DMF anhidra (20 ml), gota a gota durante un período de 30 minutos bajo nitrógeno. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 30 minutos y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió clorometoximetano (5,06 ml, 66,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo/hexanos = 1:3) para proporcionar 4-metoximetoxi-3,5-dimetil-benzaldehído como un aceite incoloro. Rendimiento: 5,97 g (92%).

40 A una solución de 4-metoximetoxi-3,5-dimetil-benzaldehído (4,00 g, 20,6 mmol) y 2-amino-4,6-difluoro-benzamida (3,55 g, 20,6 mmol) en N, N-dimetilacetamida (20 ml) se añadieron hidrogenosulfito de sodio (58,5% en peso) (5,45 g, 30,9 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,20 g, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 16 horas bajo nitrógeno y se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron metanol (50 ml) y agua (200 ml), el sólido separado se filtró, se lavó con agua (30 ml), metanol (30 ml), hexanos (100 ml) y se secó bajo vacío, para proporcionar 5,7-difluoro-2-(4-metoximetoxi-3,5-dimetil-fenil)-3*H*-quinazolin-4-ona como un sólido blanco. Rendimiento: 1,40 g (20%).

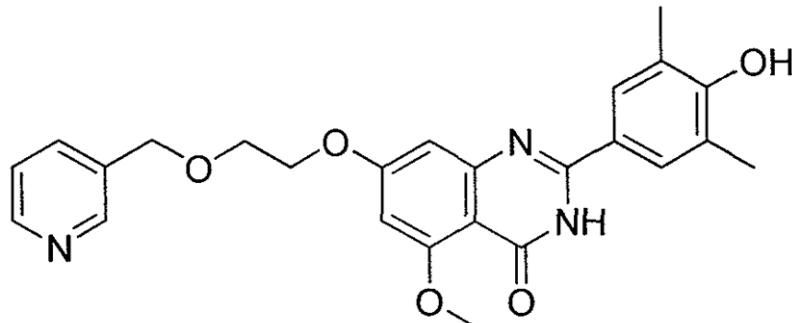
45 50 A una solución de 5,7-difluoro-2-(4-metoximetoxi-3,5-dimetil-fenil)-3*H*-quinazolin-4-ona (1,40 g, 4,04 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol (25% en peso, 5,0 ml, 24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo nitrógeno, se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 7-fluoro-5-metoxi-2-(4-metoximetoxi-3,5-dimetil-fenil)-3*H*-quinazolin-4-ona como un sólido blanco. Rendimiento: 1,1 g (76%).

55 60 65 A una suspensión de hidruro de sodio (0,176 g, 4,40 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se añadió benciloxietanol (1,02 g, 6,70 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 30 minutos para obtener una solución transparente. A continuación, se añadió 7-fluoro-5-metoxi-2-(4-metoximetoxi-3,5-dimetil-fenil)-3*H*-quinazolin-4-ona (0,200 g, 0,559 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 105°C durante 16 horas bajo nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml), y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo oleoso se sometió a cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo/metanol = 6:2:1) para dar una mezcla de dos componentes de polaridad muy similar. La mezcla se disolvió en ácido acético acuoso al 50% (60 ml) y se mezcló con HCl concentrado (3 ml). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 1 hora y se concentró a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo se diluyó con solución saturada de bicarbonato sódico acuoso (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (150 ml) y se concentró. El residuo se purificó por

cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexanos/acetato de etilo/metanol = 7:2:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 45 mg (18%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,68 (br s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,40-7,30 (m, 5H), 6,79 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,27 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (t, 2H), 2,33 (s, 6H). MS (ES $^+$ )  $m/z$ : 447,59 (M + 1).

5

Ejemplo 6. Preparación de 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-7-[2-(piridin-3-ilmetoxi)etoxi]-3*H*-quinazolin-4-ona



10

15

20

A una solución agitada de 5,7-difluoro-2-(4-metoximetoxi-3,5-dimetilfenil)-3*H*-quinazolin-4-ona (1,04 g, 3,00 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se añadió una solución de metóxido de sodio (25% en peso) en metanol (3,9 ml, 18,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo nitrógeno. Se añadió agua (100 ml), el blanco sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío. El sólido se lavó adicionalmente con metanol al 10% en éter (20 ml), después con éter (20 ml) y se secó bajo vacío. Rendimiento 0,95 g (88%).

25

30

35

Se añadió lentamente hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 1,00 g, 25,0 mmol) a etilenglicol (1,48 g, 239 mmol), se enfrió hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se extrajo el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante otros 15 minutos a temperatura ambiente, antes de añadir bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (2,53 g, 10,0 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con EtOAc (5 x 100 ml), los extractos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95: 5) como eluyente, dio 2-(piridin-3-ilmetoxi)-etanol en forma de un líquido incoloro. Rendimiento 0,90 g, 59%.

40

A una solución de 7-fluoro-5-metoxi-2-(4-metoximetoxi-3,5-dimetil-fenil)-3*H*-quinazolin-4-ona (0,30 g, 0,86 mmol) y 2-(piridin-3-ilmetoxi) etanol (0,20 g, 1,3 mmol) en DMF (2,0 ml), se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (0,30 g, 6,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 h, a continuación en un baño de aceite a 95°C durante 2,5 días. La mezcla se concentró al vacío, se añadió agua (aproximadamente 50 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La solución de diclorometano se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5) como eluyente, para dar 5-metoxi-2-(4-metoximetoxi-3,5-dimetil-fenil)-7-[2-(piridin-3-ilmetoxi)-etoxi]-3*H*-quinazolin-4-ona. Rendimiento 150 mg (35%).

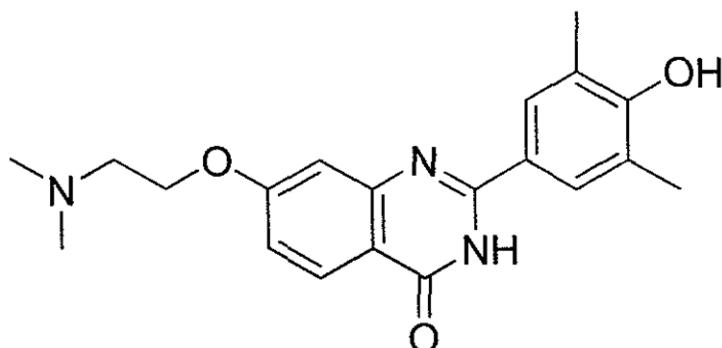
45

50

55

A una solución de 5-metoxi-2-(4-metoximetoxi-3,5-dimetil-fenil)-7-[2-(piridin-3-ilmetoxi)etoxi]-3*H*-quinazolin-4-ona (0,10 g, 0,20 mmol) en ácido acético (10 ml) y agua (10 ml), se añadió ácido sulfúrico (0,5 ml). La solución se agitó en un baño de aceite a 75°C durante 5 horas. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 M hasta que el pH llegó a 8. La mezcla se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó al aire. El precipitado se lavó adicionalmente con metanol para dar el compuesto del título. Rendimiento: 67 mg (74%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,69 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (d,  $J$  = 3,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,79 (dt,  $J$  = 7,6 y 2,0 Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 6,72 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 6,49 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,23 (s, 6H). MS (ES $^+$ )  $m/z$ : 446,52 (M-1).

Ejemplo 7. Preparación de 7-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-3*H*-quinazolin-4-ona



15 A una solución de 2-amino-4-fluoro-benzamida (0,77 g, 5,00 mmol) y 4-benciloxi-3,5-dimetil-benzaldehído (1,20 g, 5,00 mmol) en N, N-dimetil acetamida (20 ml) se añadieron hidrogenosulfito de sodio (58,5% en peso, 1,10 g, 6,00 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,19 g, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno, y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió agua (100 ml). El sólido separado se filtró, se lavó con agua (50 ml), y se secó bajo vacío para dar un sólido blanco. Rendimiento: 0,74 g (39%).

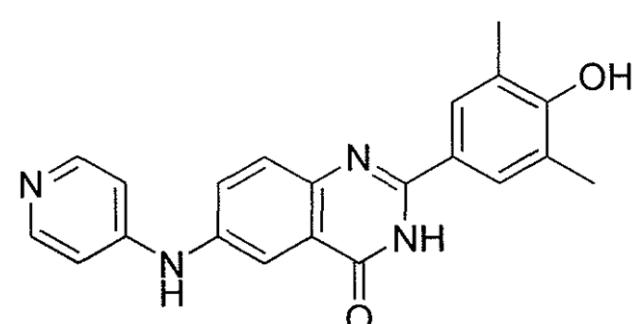
20

25 Se recogió hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral; 0,36 g, 9,00 mmol) en DMF anhidra (20 ml). A continuación, se añadió gota a gota a temperatura ambiente bajo nitrógeno 2-dimetilamino-etanol (1,07 g, 12,0 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se añadió 2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-7-fluoro-3H-quinazolin-4-ona (0,56 g, 1,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se neutralizó a pH aproximadamente 8 con HCl acuoso 2 N. El sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío. El compuesto bruto se purificó mediante el sistema Simpliflash (0-5% de metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y amoniaco 7 N en metanol al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente) para dar 2-(4-benciloxi-3,5-dimetilfenil)-7-(2-dimetilamino-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona como un sólido blanco. Rendimiento: 0,32 g (48%).

30

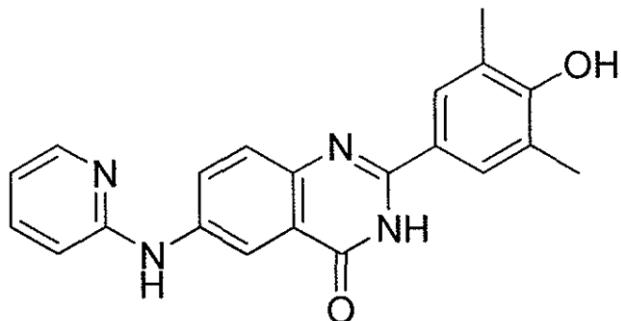
35 Se disolvió 2-(4-benciloxi-3,5-dimetil-fenil)-7-(2-dimetilamino-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona (0,30 g, 11,2 mmol) en una mezcla de metanol y THF (1:1, 60 ml). Se añadió paladio sobre carbono (10% en peso, 0,20 g) y la mezcla de reacción se hidrogenó a 45 psi durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se lavó con metanol al 10% en éter, después con éter, y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,18 g (75%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,98 (s ancho, 1H), 8,94 (br s, 1H), 7,99 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,98 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 5,46 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 5,27 Hz, 2H), 2,24 (s, 12H). MS (ES+) m/z 354,16 (100%).

40 Ejemplo 8. Preparación de 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-4-ilamino)-3H-quinazolin-4-ona



55 A una solución de 6-amino-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-3H-quinazolin-4-ona (300 mg, 1,07 mmol) en piridina (3 ml), se añadieron clorhidrato de 4-bromopiridinio (207 mg, 1,07 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (19 mg, 0,02 mmol), dppf (18 mg, 0,03 mmol) y NaO-t-Bu (328 mg, 3,41 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 1 hora en un horno de microondas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante el sistema Simpliflash (5% de amoníaco 7 N en metanol y díclorometano como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Rendimiento: 58 mg (15%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,13 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,25 (br s, 2H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,65 (m, 2H), 6,99 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,22 (s, 6H). MS (ES) m/z: 359,26 (M + 1) (100%).

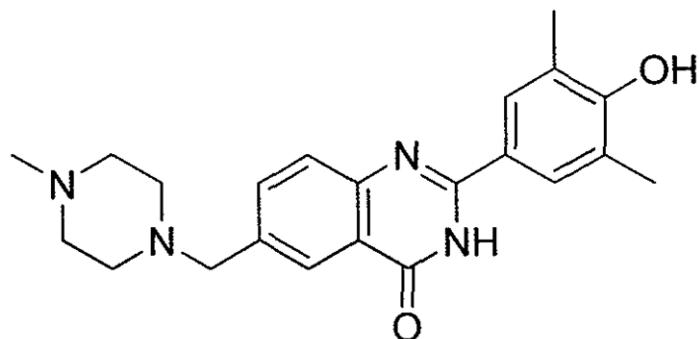
65 Ejemplo 9. Preparación de 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-2-ilamino)-3H-quinazolin-4-ona



15 A una solución de 6-amino-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-3*H*-quinazolin-4-ona (300 mg, 1,07 mmol) en piridina (3,5 ml), se añadieron 2-bromopiridina (202 mg, 1,28 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (20 mg, 0,02 mmol), dppf (18 mg, 0,03 mmol) y NaO-t-Bu (329 mg, 3,42 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 125°C durante 1 hora en un horno de microondas (100 W). El disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 3% de metanol, 37% de acetato de etilo y 60% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente). El compuesto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido de color beige. Rendimiento: 35 mg (9%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,01 (s ancho, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,87 (br s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,34 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 3,91 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,99 y 2,74 Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,72-7,44 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,60 Hz, 1H), 6,83 - 6,78 (m, 1H), 2,23 (s, 6H). MS (ES) *m/z* 359,01 (M + 1) (100%).

20

25 Ejemplo 10. Preparación de 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil) quinazolin-4(3*H*)-ona



40 Una solución de 2-amino-5-bromobenzamida (12,0 g, 55,8 mmol) y 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehído (8,4 g, 55,8 mmol) en DMA (200 ml) se trató con NaHSO<sub>3</sub> (7,7 g, 72,5 mmol) y p-TsOH (1,1 g, 5,6 mmol). La reacción se calentó a 135°C durante 2,5 horas, en cuyo momento, se añadieron H<sub>2</sub>O (10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secaron al vacío para dar 6-bromo-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)quinazolin-4(3H)-ona (13,1 g, 68%).

45

50 Una solución de 6-bromo-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil) quinazolin-4(3H)-ona (2,0 g, 5,8 mmol) en DMF (20 ml) se trató con vinitributil estaño (2,6 ml, 8,70 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,670 g, 0,58 mmol) y LiCl (0,730 g, 17,4 mmol). La reacción se agitó a refljo durante 30 minutos, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 30% a 100% de CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH concentrado 92:7:1 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6-vinilquinazolin-4(3H)-ona (0,780 g, 46%).

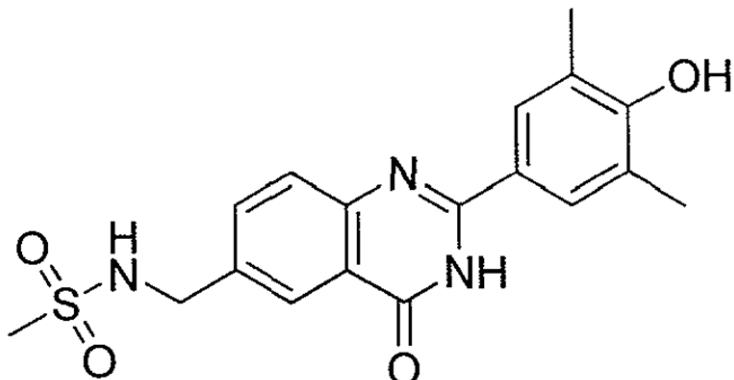
55 Una suspensión de 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-vinilquinazolin-4(3H)-ona (0,500 g, 1,70 mmol) en THF (30 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml) se añadió NaIO<sub>4</sub> (1,09 g, 5,10 mmol), seguido por OSO<sub>4</sub> (0,2 ml, 0,017 mmol). La reacción se agitó durante una noche, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH concentrado 92:7:1 a 6:3:1 para proporcionar 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-carbaldehído (0,475 g, 95%).

60 A una solución de 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-carbaldehído (0,115 g, 0,40 mmol) en DCE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1,15 ml) se añadieron 1-metilpiperazina (0,13 ml, 1,20 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,250 g, 1,20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla se concentró en vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH concentrado 92:7:1 para proporcionar el compuesto del título (0,036 g, 25%) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,63 (s ancho, 1H), 8,77 (br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,65-7,69 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,15-2,39 (m, 17H); APCI MS *m/z* 377 [MH]<sup>+</sup>.

65

Ejemplo 11. Preparación de N-((2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)metil)metanosulfonamida

5



10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

A una solución de 5-metil-2-nitrobenzoato de metilo (2,3 g, 11,8 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (150 ml) se añadió NBS (5,3 g, 30,0 mmol) y peróxido de benzoílo (0,285 g, 1,2 mmol). La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. A continuación, la mezcla resultante se lavó secuencialmente con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y solución acuosa saturada de cloruro sódico. A continuación, la capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 5% a 20% de acetato de etilo/heptano, proporcionó 5-(bromometil)-2-nitrobenzoato de metilo (1,3 g, 40%).

A una solución de 5-(bromometil)-2-nitrobenzoato de metilo (1,3 g, 4,7 mmol) en DMF (15 ml) se añadió ftalimida de potasio (1,0 g, 5,2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 15% a 70% de acetato de etilo/heptano, proporcionó 5-((1,3-dioxoisooindolin-2-il)metil)-2-nitrobenzoato de metilo (1,4 g, 88%).

Se trató una solución de 5-((1,3-dioxoisooindolin-2-il)metil)-2-nitrobenzoato de metilo (0,50 g, 1,4 mmol) en  $\text{EtOH}$  (10 ml) con hidrazina (0,14 ml, 4,4 mol) y la de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 30% a 100% de  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado 92:7:1 en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , para proporcionar el 5-(aminometil)-2-nitrobenzoato de metilo (0,23 g, 78%).

A una solución de 5-(aminometil)-2-nitrobenzoato de metilo (0,23 g, 1,1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,31 ml, 2,2 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,08 ml, 1,1 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 2% a 20% de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar 5-(metilsulfonamidometil)-2-nitrobenzoato de metilo (0,18 g, 57%).

Una mezcla de 5-(metilsulfonamidometil)-2-nitrobenzoato de metilo (0,18 g, 0,62 mmol) en  $\text{EtOH}$  (10 ml) se lavó abundantemente con  $\text{N}_2$ . Se añadió Pd/C (0,018 g) y la reacción se lavó abundantemente con  $\text{H}_2$  durante 2 horas. A continuación, la mezcla resultante se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 15% a 60% de  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado 92:7:1 en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , proporcionó 2-amino-5-(metilsulfonamidometil)benzoato de metilo (0,085 g, 53%).

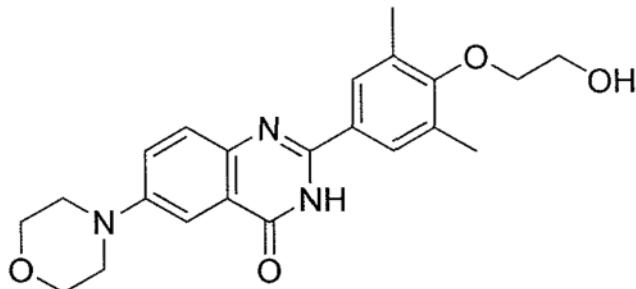
A una solución de 2-amino-5-(metilsulfonamidometil)benzoato de metilo (0,085 g, 0,33 mmol) en  $\text{THF}$  (7 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (3 ml) se añadió  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,028 g, 0,65 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y, a continuación, se neutralizó con  $\text{HCl}$  1 N. La solución acuosa resultante se extrajo con  $\text{EtOAc}$ . Las fases orgánicas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron, y se concentraron para proporcionar ácido 2-amino-5-(metilsulfonamidometil)benzoico (0,066 g, 82%).

Una solución de ácido 2-amino-5-(metilsulfonamidometil)benzoico (0,066 g, 0,27 mol) en  $\text{THF}$  (5 ml) se trató con EDCI (0,062 g, 0,32 mmol), HOBT (0,044 g, 0,32 mol) y NMM (0,035 ml, 0,32 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A continuación, se añadió  $\text{NH}_4\text{OH}$  (0,03 ml, 0,35 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (0,03 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado de 92:7:1 a 7:2,5:0,5, proporcionó 2-amino-5-(metilsulfonamidometil)benzamida (0,035 g, 53%).

Una mezcla de 2-amino-5-(metilsulfonamidometil)benzamida (0,035 g, 0,14 mmol), 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehído (0,022 g, 0,14 mmol) y  $\text{CuCl}_2$  (0,039 g, 0,28 mmol) en  $\text{EtOH}$  (5 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, a continuación se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado 92:7:1, seguido de cromatografía de fase inversa, eluyendo con 10% a 50% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  en  $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1% y finalmente cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con

CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH concentrado 7:2,5:0,5, proporcionó el compuesto del título (0,030 g, 57%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,09 (s, 1H), 7,83-7,90 (m, 2H), 7,65-7,78 (m, 3H), 6,81-7,54 (m, 2H), 4,30 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,24 (s, 6H). ESI MS m/z 374 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 12. Preparación de 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona



10 Una mezcla de 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzaldehído (10 g, 66,67 mmol), (2-bromoetoxi)-dimetil-terc-butilsilano (15 ml, 70 mmol), yoduro de potasio (1,1 g, 6,67 mmol) e hidruro de sodio (4 g, 100 mmol) en DMF (150 ml) se calentó y se agitó a 70°C durante 14 horas. A continuación, la reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición de agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo resultante se purificó mediante columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos/EtOAc, 6:1) para dar 4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetilbenzaldehído (15,4 g, 75%).

15 Una solución de 5-morfolin-4-il-2-nitro-benzamida (2 g, 7,96 mmol) en MeOH (50 ml) y DMF (150 ml) en una botella Parr se mezcló con Pd/C (0,5 g) y se sometió a hidrogenación (35 psi) a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, la suspensión se pasó a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio, para proporcionar 2-amino-5-morfolin-4-il-benzamida (1,69 g, 96%).

20 Una mezcla de 2-amino-5-morfolin-4-il-benzamida (0,2 g, 0,905 mmol), 4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetilbenzaldehído (0,28 g, 0,905 mol), hidrogenosulfito de sodio (0,162 g, 0,905 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,224 g, 1,177 mol) en N, N-dimetil acetamida (10 ml) se agitó a 150°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 litros), se basificó con bicarbonato de sodio hasta pH 35 aproximadamente 8-9, se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio, proporcionando un residuo sólido. La purificación adicional en una columna (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH/EtOAc = 6:1:2) proporcionó 2-[4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil]-6-morfolin-4-il-3H-quinazolin-4-ona (66 mg, 14%).

25 El compuesto anterior (66 mg, 0,129 mmol) en THF (10 ml) se mezcló con TBAF en THF (2 ml, 2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró a continuación en un evaporador rotatorio y se sometió a cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH/EtOAc = 6:1:2) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (35 mg, 68%). Pf 279,5-281°C.

30 Ejemplo 13. Preparación de 2-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxipirido [2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

35 Una mezcla de acetona-1,3-dicarboxilato de dimetilo (200 g 1,148 mol), cianamida (48,3 g, 1,148 mol) y Ni(acac)<sub>2</sub> (14,75 g, 0,0574 mol) en dioxano (200 ml) se calentó a refluo en un matraz de 1 litro con un condensador de refluo. La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 16 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y el sólido se mezcló con metanol (200 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró de nuevo para dar 2-amino-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (93 g, 44%).

40 Una mezcla de acetona-1,3-dicarboxilato de dimetilo (200 g 1,148 mol), cianamida (48,3 g, 1,148 mol) y Ni(acac)<sub>2</sub> (14,75 g, 0,0574 mol) en dioxano (200 ml) se calentó a refluo en un matraz de 1 litro con un condensador de refluo. La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 16 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y el sólido se mezcló con metanol (200 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró de nuevo para dar 2-amino-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (93 g, 44%).

45 Una mezcla de acetona-1,3-dicarboxilato de dimetilo (200 g 1,148 mol), cianamida (48,3 g, 1,148 mol) y Ni(acac)<sub>2</sub> (14,75 g, 0,0574 mol) en dioxano (200 ml) se calentó a refluo en un matraz de 1 litro con un condensador de refluo. La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 16 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y el sólido se mezcló con metanol (200 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró de nuevo para dar 2-amino-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (93 g, 44%).

50 Una mezcla de acetona-1,3-dicarboxilato de dimetilo (200 g 1,148 mol), cianamida (48,3 g, 1,148 mol) y Ni(acac)<sub>2</sub> (14,75 g, 0,0574 mol) en dioxano (200 ml) se calentó a refluo en un matraz de 1 litro con un condensador de refluo. La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 16 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y el sólido se mezcló con metanol (200 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró de nuevo para dar 2-amino-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (93 g, 44%).

55 Una mezcla de acetona-1,3-dicarboxilato de dimetilo (200 g 1,148 mol), cianamida (48,3 g, 1,148 mol) y Ni(acac)<sub>2</sub> (14,75 g, 0,0574 mol) en dioxano (200 ml) se calentó a refluo en un matraz de 1 litro con un condensador de refluo. La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 16 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y el sólido se mezcló con metanol (200 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró de nuevo para dar 2-amino-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (93 g, 44%).

60 Una mezcla de acetona-1,3-dicarboxilato de dimetilo (200 g 1,148 mol), cianamida (48,3 g, 1,148 mol) y Ni(acac)<sub>2</sub> (14,75 g, 0,0574 mol) en dioxano (200 ml) se calentó a refluo en un matraz de 1 litro con un condensador de refluo. La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 16 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y el sólido se mezcló con metanol (200 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró de nuevo para dar 2-amino-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (93 g, 44%).

65 Una mezcla de acetona-1,3-dicarboxilato de dimetilo (200 g 1,148 mol), cianamida (48,3 g, 1,148 mol) y Ni(acac)<sub>2</sub> (14,75 g, 0,0574 mol) en dioxano (200 ml) se calentó a refluo en un matraz de 1 litro con un condensador de refluo. La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 16 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y el sólido se mezcló con metanol (200 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró de nuevo para dar 2-amino-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (93 g, 44%).

70 Una mezcla de acetona-1,3-dicarboxilato de dimetilo (200 g 1,148 mol), cianamida (48,3 g, 1,148 mol) y Ni(acac)<sub>2</sub> (14,75 g, 0,0574 mol) en dioxano (200 ml) se calentó a refluo en un matraz de 1 litro con un condensador de refluo. La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 16 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y el sólido se mezcló con metanol (200 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró de nuevo para dar 2-amino-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (93 g, 44%).

75 Una mezcla de acetona-1,3-dicarboxilato de dimetilo (200 g 1,148 mol), cianamida (48,3 g, 1,148 mol) y Ni(acac)<sub>2</sub> (14,75 g, 0,0574 mol) en dioxano (200 ml) se calentó a refluo en un matraz de 1 litro con un condensador de refluo. La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 16 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y el sólido se mezcló con metanol (200 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró de nuevo para dar 2-amino-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (93 g, 44%).

80 Una mezcla de acetona-1,3-dicarboxilato de dimetilo (200 g 1,148 mol), cianamida (48,3 g, 1,148 mol) y Ni(acac)<sub>2</sub> (14,75 g, 0,0574 mol) en dioxano (200 ml) se calentó a refluo en un matraz de 1 litro con un condensador de refluo. La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 16 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y el sólido se mezcló con metanol (200 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró de nuevo para dar 2-amino-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (93 g, 44%).

85 Una mezcla de acetona-1,3-dicarboxilato de dimetilo (200 g 1,148 mol), cianamida (48,3 g, 1,148 mol) y Ni(acac)<sub>2</sub> (14,75 g, 0,0574 mol) en dioxano (200 ml) se calentó a refluo en un matraz de 1 litro con un condensador de refluo. La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 16 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y el sólido se mezcló con metanol (200 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró de nuevo para dar 2-amino-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (93 g, 44%).

90 Una mezcla de acetona-1,3-dicarboxilato de dimetilo (200 g 1,148 mol), cianamida (48,3 g, 1,148 mol) y Ni(acac)<sub>2</sub> (14,75 g, 0,0574 mol) en dioxano (200 ml) se calentó a refluo en un matraz de 1 litro con un condensador de refluo. La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 16 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y el sólido se mezcló con metanol (200 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró de nuevo para dar 2-amino-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (93 g, 44%).

95 Una mezcla de acetona-1,3-dicarboxilato de dimetilo (200 g 1,148 mol), cianamida (48,3 g, 1,148 mol) y Ni(acac)<sub>2</sub> (14,75 g, 0,0574 mol) en dioxano (200 ml) se calentó a refluo en un matraz de 1 litro con un condensador de refluo. La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 16 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y el sólido se mezcló con metanol (200 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró de nuevo para dar 2-amino-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (93 g, 44%).

5 minutos. Se evaporaron aproximadamente 300 ml de  $\text{POCl}_3$  bajo vacío. El residuo se vertió en hielo y agua (400 ml), que se neutralizó adicionalmente con KOH hasta pH de aproximadamente 6-7. El precipitado se separó por filtración y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). La solución orgánica se concentró y se pasó a través de una columna, eluyendo con hexano:acetato de etilo 4:1, para dar 2-amino-4,6-dicloropiridina-3-carboxilato de metilo (22,5 g, 20,1%).

10 En un matraz de 500 ml con condensador de reflujo se añadió 2-amino-4,6-dicloropiridina-3-carboxilato de metilo (22,5 g, 0,101 mol) y metóxido de sodio al 25% en metanol (88 ml, 0,407 mol), junto con metanol (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió ácido acético (15 ml) a la mezcla y el pH se ajustó a aproximadamente 7. Se extrajo el metanol y el residuo se vertió en agua (100 ml). El sólido precipitado se filtró y se aclaró adicionalmente con agua (3 x 200 ml) para dar 2-amino-4,6-dimetoxipiridina-3-carboxilato de metilo (18,5 g, 86,4%).

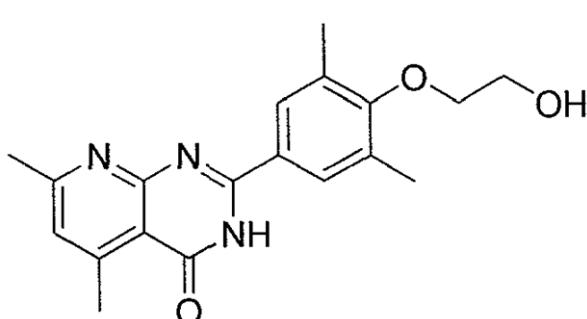
15 En un matraz de 500 ml con un condensador de reflujo se añadió 2-amino-4,6-dimetoxipiridina-3-carboxilato de metilo (18,5 g, 0,0872 mol), hidróxido de potasio (19,5 g, 0,349 mol) en agua (80 ml) y etanol (100 ml). La mezcla se calentó hasta 80°C durante 16 horas. El disolvente se eliminó y se extrajo HCl acuoso para ajustar el pH a 6. El agua se eliminó por liofilización. El sólido obtenido se extrajo con metanol para dar ácido 2-amino-4,6-dimetoxi-nicotínico (17,2 g, 100%).

20 20 Se añadió ácido 2-amino-4,6-dimetoxi-nicotínico (17,2 g, 0,0872 mol) a THF (110 ml). A continuación, se añadieron clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (21,73 g, 0,113 mol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (12,96 g, 0,0959 mol) y 4-metilmorfolina (9,7 g, 0,0959 mol) a la suspensión. Despues de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añadió hidróxido de amonio al 50% v/v (18,3 g, 0,262 mol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminó el THF y el residuo se vertió en agua fría (100 ml). El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua fría para producir 2-amino-4,6-dimetoxi-nicotinamida (10,8 g, 62,3%).

30 30 A una solución de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehído (6,84 g, 0,0455 mol) en DMF anhidra (15 ml) se añadió NaH en aceite mineral (60%, 2,23 g, 0,0558 mol). Se añadió (2-Bromo-etoximetil)benceno (10,0 g, 0,0465 mol) y la reacción se mantuvo a 65°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano para proporcionar (4-(2-benciloxi-etoxi)-3,5-dimetilbenzaldehído (10,5 g, 81%), que se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

35 35 A una solución de 2-amino-4,6-dimetoxi-nicotinamida (2,55 g, 12,9 mmol) y 4-(2-benciloxi-etoxi)-3,5-dimetilbenzaldehído (3,68 g, 12,9 mmol) en N, N-dimetil acetamida (20 ml), se añadieron  $\text{NaHSO}_3$  (2,52 g, 14,2 mmol) y p-TSA (1,98 g, 10,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se recogió el sólido y se lavó adicionalmente con metanol. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 2% de metanol en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,88 g, 14,7%). Pf 204,5-205,9°C.

40 Ejemplo 14. Preparación de 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetilpirido [2,3-d] pirimidin-4(3H)-ona



60 Una mezcla de 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzaldehído (10 g, 67 mmol), (2-bromoetoxi)-dimetil-terc-butilsilano (15 ml, 70 mmol), yoduro de potasio (1,1 g, 6,7 mmol) e hidruro de sodio (4 g, 100 mmol) en DMF (150 ml) se calentó y se agitó a 70°C durante 14 horas. A continuación, la reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición de agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo resultante se purificó por columna ( $\text{SiO}_2$ , hexanos/EtOAc = 6:1) para dar 4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-benzaldehído (15,4 g, 75%).

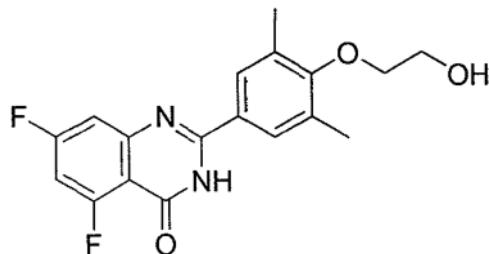
65 Una mezcla de 2-amino-4,6-dimetil-nicotinamida (0,25 g, 1,5 mmol), 4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-benzaldehído (0,468 g, 1,5 mmol), hidrogenosulfito de sodio (0,271 g, 1,51 mmol) y ácido p-toluenosulfónico

(0,358 g, 1,82 mmol) en N, N-dimetilacetamida (10 ml) se agitó a 150°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml), se basificó con bicarbonato de sodio, hasta un pH de aproximadamente 8-9, se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), y se concentró en un evaporador rotatorio, para proporcionar un sólido residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH/EtOAc = 6:1:2) para producir 2-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetilfenil}-5,7-dimetil-3H-pirido [2,3-d] pirimidin-4-ona (56 mg, 8%).

A una solución de 2-{4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetilfenil}-5,7-dimetil-3H-pirido [2,3-d] pirimidin-4-ona (107 mg, 0,234 mmol) en THF (10 ml) se añadió TBAF en THF (3 ml, 3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se concentró a continuación en un evaporador rotatorio y se sometió a cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH/EtOAc = 6:1:2) para producir 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil]-5,7-dimetil-3H-pirido [2,3-d] pirimidin-4-ona (36 mg, 45%).

Una solución de 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetil-3H-pirido [2,3-d] pirimidin-4-ona (36 mg, 0,105 mmol) en MeOH (5 ml) y DCM (5 ml) se mezcló con HCl en éter (2 ml, 2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo sólido resultante se volvió a disolver en un volumen mínimo de MeOH-DCM (1:1) y se trituró con hexanos. El sólido se recogió por filtración y se lavó con MeOH-DCM (1:20) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (16,6 mg, 41%).

Ejemplo 15. Preparación de 5,7-difluoro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)quinazolin-4(3H)-ona

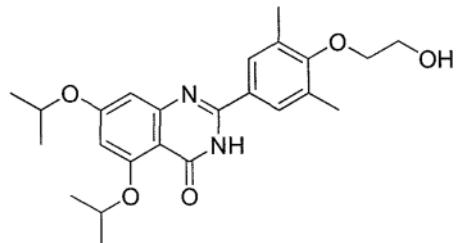


Una mezcla de 3,5-dimetoxy-4-hidroxibenzaldehído (10 g, 66,67 mmol), (2-bromoetoxi)-dimetil-terc-butilsilano (15 ml, 70 mmol), yoduro de potasio (1,1 g, 6,67 mmol) e hidruro de sodio (4,00 g, 100 mmol) en DMF (150 ml) se calentó y se agitó a 70°C durante 14 horas. A continuación, la reacción se enfrió y se inactivó por adición de agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo resultante se purificó por columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos/EtOAc = 6:1) para dar 4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-benzaldehído (15,4 g, 75%).

Una solución de ácido 2-amino-4,6-difluoro-benzoico (0,5 g, 2,9 mmol), EDCI-HCl (0,887 g, 4,62 mmol), HOBr (0,975 g, 7,22 mmol) y trietilamina (1,6 ml, 11,552 mmol) en THF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió hidróxido de amonio (50% acuoso, 10 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para dar 2-amino-4,6-difluorobenzamida (0,25 g, 50%).

Una mezcla de 2-amino-4,6-difluoro benzamida (0,25 g, 1,45 mmol), 4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-benzaldehído (0,448 g, 1,45 mmol), hidrogenosulfito de sodio (0,26 g, 1,45 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,276 g, 1,45 mmol) en N, N-dimetilacetamida (10 ml) se agitó a 155°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para proporcionar el producto impuro. El residuo se redisolvió en THF (20 ml) y se mezcló con TBAF en THF (10 ml, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró en un evaporador rotatorio para dar un residuo oleoso. La purificación adicional mediante columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/DCM = 3:1) produjo un sólido de color amarillo claro. Este sólido se diluyó con MeOH (10 ml) para producir una suspensión. El sólido se recogió por filtración y se lavó con MeOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (49 mg, rendimiento total del 5%).

Ejemplo 16. Preparación de 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-diisopropoxi-3H-quinazolin-4-ona



A una solución de ácido 3,5-dihidroxibenzoico (10,0 g, 64,9 mmol) en etanol anhídrico (100 ml) a temperatura ambiente se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (10 ml). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 36 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 ml), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml), y se concentró en un evaporador rotatorio, para proporcionar éster etílico de ácido 3,5-dihidroxibenzoico como un aceite incoloro. Rendimiento: 8,2 g (69%).

20 Una solución de éster etílico del ácido 3,5-dihidroxibenzoico (6,0 g, 33 mmol) y 2-yodo-propano (9,9 ml, 99 mmol) en DMF (200 ml) se mezcló con carbonato de potasio (13,7 g, 98,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El residuo obtenido después de la concentración se sometió a cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexanos/acetato de etilo = 3:1) para proporcionar éster etílico de ácido 3,5-diisopropoxibenzoico. Rendimiento: 8,80 g (100%).

25 Una solución de éster etílico del ácido 3,5-diisopropoxibenzoico (8,80 g, 33,1 mmol) e hidróxido de litio (3,18 g, 132 mmol) en agua (100 ml), metanol (50 ml) y THF (50 ml) se agitó a reflujo durante 3 horas. A continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 ml), se acidificó con ácido clorhídrico 2 N hasta un pH de aproximadamente 2, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para proporcionar ácido 3,5-diisopropoxibenzoico como un sólido blanco. Rendimiento: 7,60 g (97%).

30 Una solución de ácido 3,5-diisopropoxibenzoico (7,60 g, 31,9 mmol), trietilamina (5,3 ml, 38 mmol) y difenilfosforoil azida (8,3 ml, 38 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) y terc-butanol (30 ml) se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio 0,2 N (200 ml), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexanos/acetato de etilo = 3:1) para proporcionar éster terc-butílico del ácido 3,5-diisopropoxifenil-carbámico como un sólido blanco. Rendimiento: 5,60 g (57%).

40 Una solución de éster terc-butílico del ácido 3,5-diisopropoxifenil-carbámico (5,60 g, 18,2 mmol) en ácido trifluoroacético (30 ml) se agitó a reflujo durante 30 minutos y se concentró en un evaporador rotatorio a sequedad para proporcionar la sal del ácido 3,5-diisopropoxifenilamina trifluoroacético como un aceite. Rendimiento: 5,27 g (90%).

45 A un matraz de fondo redondo que contiene sal del ácido 3,5-diisopropoxifenilamina trifluoroacético (5,27 g, 16,4 mmol) se añadió lentamente cloruro de oxalilo (20 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 hora. El cloruro de oxalilo adicional se eliminó por destilación y se añadió metanol (100 ml) al residuo. Se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró a sequedad en un evaporador rotatorio para dar 4,6-diisopropoxi-1H-indol-2,3-diona en forma de un semisólido. Rendimiento: 4,33 g (100%).

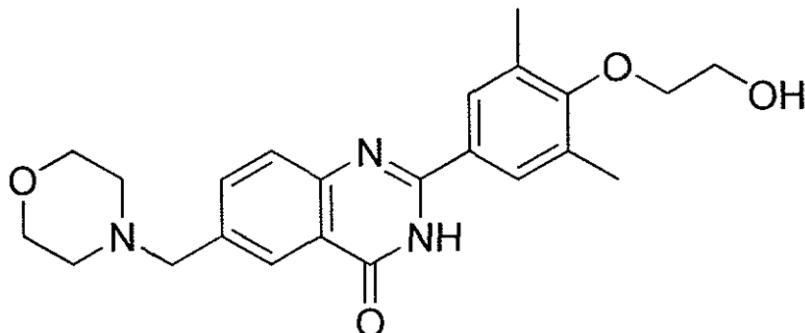
50 Una solución de hidróxido de potasio (15,3 g, 273 mmol) en agua (60 ml) se mezcló con 4,6-diisopropoxi-1H-indol-2,3-diona (4,33 g, 16,4 mmol). A esta mezcla se añadió lentamente peróxido de hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 30 minutos y se enfrió hasta 0°C. La mezcla se acidificó hasta 0°C con ácido clorhídrico 2 N hasta pH de aproximadamente 4, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para dar ácido 2-amino-4,6-diisopropoxi-benzoico como un semisólido. Rendimiento: 2,91 g (70%).

55 Una solución de ácido 2-amino-4,6-diisopropoxibenzoico (2,91 g, 11,5 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (3,20 g, 16,7 mmol), HOEt (3,10 g, 23,0 mmol), y trietilamina (4,2 ml, 30 mmol) en THF (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se añadió amoniaco acuoso al 50% (v/v) (20 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, se diluyó con agua (200 ml), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml), y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo/diclorometano/metanol = 6:2:1) para dar 2-amino-4,6-diisopropoxibenzamida. Rendimiento: 1,2 g (41%).

65 Una solución de 2-amino-4,6-diisopropoxibenzamida (0,30 g, 1,2 mmol), 4-(2-hidroxi-etoxy)-3,5-dimetilbenzaldehído (0,28 g, 1,4 mmol), bisulfito de sodio (0,25 g, 1,4 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (20 mg, 0,11 mmol) en dimetilacetamida (10 ml) se agitó a 150°C durante 12 horas. Se evaporó disolvente adicional en un evaporador rotatorio y el residuo se diluyó con solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y se extrajo con

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml). El residuo obtenido después de la concentración se sometió a cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo/diclorometano/hexanos/metanol = 4:4:4:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 35 mg (6,9%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,78 (s ancho, 1H), 7,66 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,97 (t, 3H), 3,92 (t, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,45 (d, 3H), 1,41 (d, 3H). MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 427,13 (M + 1).

Ejemplo 17. Preparación de 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil]-6-morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona



A una solución de ácido 5-metil-2-nitrobenzoico (25,0 g, 138 mmol) en etanol (200 ml) se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (30 ml). La solución resultante se agitó a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (300 ml), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para proporcionar éster etílico del ácido 5-metil-2-nitrobenzoico. Rendimiento: 28,9 g (100%).

Una solución de éster etílico del ácido 5-metil-2-nitrobenzoico (28,9 g, 138 mmol), N-bromosuccinimida (24,6 g, 138 mmol) y peróxido de benzoilo (7,41 g, 30,6 mmol) en tetracloruro de carbono (400 ml) se agitó a 80°C bajo radiación de una lámpara de mercurio de presión media durante 3 horas. A continuación se retiró la lámpara y la reacción se enfrió hasta 40°C. A esta solución se añadió lentamente morfolina (14,6 ml, 168 mmol) y trietilamina (43,0 ml, 306 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 14 horas, se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (300 ml), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se sometió a cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de éter = 1:2) para proporcionar éster etílico del ácido 5-morfolin-4-ilmetil-2-nitrobenzoico como un aceite. Rendimiento: 20 g (49%).

A una solución de éster etílico del ácido 5-morfolin-4-ilmetil-2-nitrobenzoico (20 g, 68 mmol) en ácido acético (100 ml) se añadió polvo de hierro (13,0 g, 231 mmol). La suspensión resultante se agitó a 60°C durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (200 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). El sólido se separó por filtración y el filtrado se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para eliminar todo el disolvente. El residuo se volvió a disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml) y se lavó de nuevo con hidróxido de potasio acuoso 2 N (2 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró para proporcionar éster etílico del ácido 2-amino-5-morfolin-4-ilmetilbenzoico como un aceite. Rendimiento: 17,7 g (100%).

Una solución de éster etílico del ácido 2-amino-5-morfolin-4-ilmetilbenzoico (3,82 g, 15,3 mmol) e hidróxido de litio (0,733 g, 30,6 mmol) en THF (25 ml), metanol (15 ml), y agua (10 ml) se agitó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a continuación a sequedad en un evaporador rotatorio y se secó adicionalmente a alto vacío durante 24 horas para proporcionar 2-amino-5-morfolin-4-ilmetilbenzoato de litio. Se supuso una conversión completa y el sólido obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

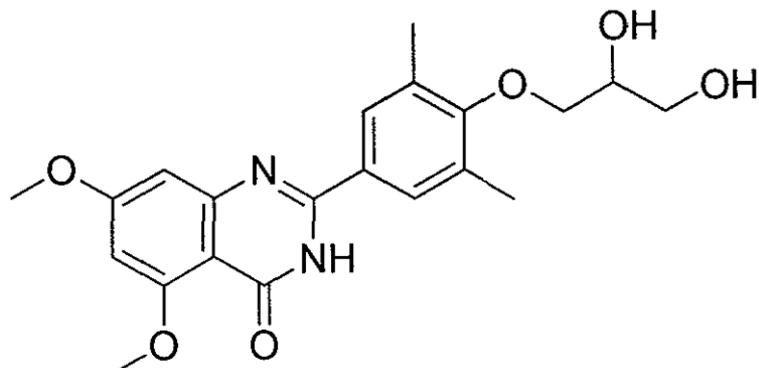
Una solución de 2-amino-5-morfolin-4-ilmetilbenzoato de litio (3,70 g, 15,3 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiímidia (5,87 g, 30,6 mmol), HOEt (4,54 g, 33,6 mmol), y 4-metilmorfolina (5,0 ml, 46 mmol) en THF (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación, se añadió amoniaco acuoso al 50% (v/v) (20 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, se diluyó con agua (200 ml), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para proporcionar 2-amino-5-morfolin-4-ilmetilbenzamida como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 1,2 g (33%).

Una solución de 2-amino-5-morfolin-4-ilmetilbenzamida (0,60 g, 2,6 mmol), 4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilbenzaldehído (0,58 g, 3,9 mmol), bisulfito de sodio (1,14 g, 6,44 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,88 g, 4,6 mmol) en dimetilacetamida (10 ml) se agitó a 150°C durante 12 horas. Se evaporó el disolvente adicional en un evaporador rotatorio y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml). El residuo obtenido de la concentración se sometió a cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo/diclorometano/metanol = 4:4:8:1) para proporcionar 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil]-6-morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 0,15 g (14%).

Una solución de 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil]-6-morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona (0,15 g, 0,37 mmol) en

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se mezcló con HCl 1N en éter etílico (3 ml, 3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos para formar una suspensión. El sólido se filtró y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 52 mg (29%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,49 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,77 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,44 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>) *m/z*: 410,05 (M + 1).

5 Ejemplo 18. Preparación de 2-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetilfenil]-5,7-dimetoxi-3*H*-quinazolin-4-ona

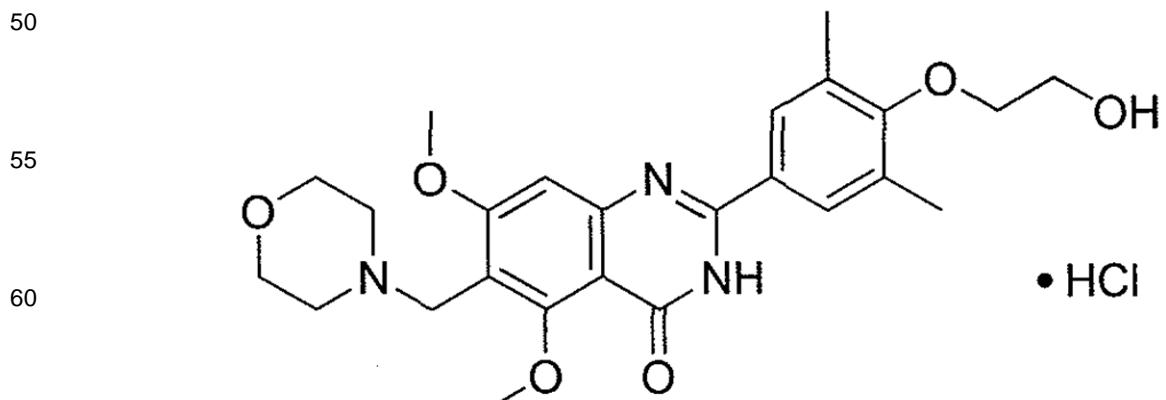


A una solución de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehído (1,50 g, 10,0 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se añadieron carbonato de cesio (6,52 g, 20,0 mmol) y 4-clorometil-2,2-dimetil-[1,3] dioxolano (1,50 g, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 días en atmósfera de nitrógeno, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa de NaOH 1 N (100 ml), agua (2 x 100 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico. El disolvente se eliminó a presión reducida y el compuesto bruto se purificó usando el sistema SimpliFlash (acetato de etilo al 20% en hexanos como eluyente) para dar 4-(2,2-dimetil-[1,3] dioxolan-4-ilmetoxi)-3,5-dimetil-benzaldehído como un aceite amarillo. Rendimiento: 0,95 g (36%).

A una solución de 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida (0,35 g, 1,8 mmol) en N, N-dimetilacetamida (10 ml) se añadieron 4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3,5-dimetil-benzaldehído (0,520 g, 1,98 mmol), hidrogenosulfito de sodio (58,5% en peso) (0,350 g, 1,98 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,17 g, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 16 horas bajo nitrógeno, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua (50 ml), el sólido separado se filtró, se lavó con agua, después con diclorometano (10 ml) y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Rendimiento: 0,34 g (47%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,8 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,40 (t, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84-3,66 (m, 6H), 3,46 (t, 2H), 2,28 (s, 6H). MS (ES) *m/z*: 401,04 (M + 1) (100%).

Ejemplo 19. Preparación de 2-[4-(2-hidroxi-etoxy)-3,5-dimetilfenil]-5,7-dimetoxi-6-morfolin-4-ilmetil-3*H*-quinazolin-4-ona

45



38

Se mezclaron bromo (33,7 ml, 657 mmol) y 1,4-dioxano (56,0 ml, 657 mmol) a temperatura ambiente para proporcionar el dibromuro de dioxano fresco, que después se diluyó con éter etílico (900 ml). A una solución de 2,6-dimetoxitolueno (50,0 g, 328 mmol) en éter (450 ml) se añadió el dibromuro de dioxano recién preparado en éter (900 ml) durante 30 minutos mientras se agitaba a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se vertió en un vaso de precipitados que contenía agua (500 ml) y se repartió. La fase acuosa se desechó y la capa etérea se lavó secuencialmente con agua (2 x 500 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró en un evaporador rotatorio para proporcionar 3-bromo-2,6-dimetoxitolueno como un aceite incoloro. Rendimiento: 76 g, (100%).

Se utilizó un pocillo de enfriamiento para recoger 300 ml de amoniaco a -78°C, que después se mezcló con 0,5 g de potasio y 0,5 g de nitrato férrico. Después de emitir el color azul inicial, se añadió potasio (14,2 g, 364 mmol) a -78°C, en porciones, de manera que emitió color azul antes de cada adición. Después de la adición completa de potasio, la solución se agitó a -78°C durante 15 minutos. A esta solución se le añadió lentamente 3-bromo-2,6-dimetoxitolueno (42,0 g, 182 mmol) en THF (100 ml). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 3 horas y a continuación 0°C durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (150 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 ml) para proporcionar un aceite de color marrón como el producto bruto. El producto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo = 1:1) para producir 3,5-dimetoxi-4-metilanilina. Rendimiento: 22,1 g (73%).

Una solución de 3,5-dimetoxi-4-metilanilina (22,1 g, 132 mmol) en 1,4-dioxano (380 ml) y agua (380 ml) se mezcló con carbonato de potasio (45,6 g, 331 mmol) y (Boc)<sub>2</sub>O (34,6 g 159 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo = 2:1) para dar un sólido. Un disolvente mixto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexanos (20 ml/300 ml) se utilizó para producir una suspensión y el sólido se recogió por filtración y se lavó con hexanos para proporcionar éster terc-butílico de ácido (3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-carbámico como un sólido en forma de aguja de color amarillo claro. Rendimiento: 28,6 g (81%).

Una solución de éster terc-butílico del ácido (3,5-dimetoxi-4-metilfenil)carbámico (28,6 g, 107 mmol) en tetracloruro de carbono (450 ml) se mezcló con NBS (19,05 g, 107,1 mmol) y AIBN (1,55 g, 9,37 mmol) y se agitó a 80°C bajo irradiación de una lámpara de mercurio de presión media durante 2 horas. A continuación, la reacción se inactivó por adición de agua (150 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio para dar un residuo sólido. La purificación adicional en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo = 2:1) proporcionó éster terc-butílico del ácido (2-bromo-3,5-dimetoxi-4-metilfenil)carbámico. Rendimiento: 34,9 g (94%).

Una solución de éster terc-butílico del ácido (2-bromo-3,5-dimetoxi-4-metilfenil)carbámico (34,9 g, 101 mmol) en tetracloruro de carbono (450 ml) se mezcló con N-bromosuccinimida (21,5 g, 121 mmol) y AIBN (1,55 g, 9,37 mmol) y se agitó a 80°C bajo irradiación de una lámpara de mercurio de presión media durante 4 horas. A continuación, la reacción se inactivó por adición de agua (150 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml), y se concentró en un evaporador rotatorio para dar un residuo sólido. La purificación adicional en una columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos/acetato de etilo = 2:1) produjo éster terc-butílico del ácido (2-bromo-4-bromometil-3,5-dimetoxifenil)-carbámico. Rendimiento: 39,0 g (91%).

Una solución de éster terc-butílico del ácido (2-bromo-4-bromometil-3,5-dimetoxifenil)-carbámico (39,0 g, 91,8 mmol) en THF (600 ml) se mezcló con morfolina (45,0 ml, 515 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La reacción se diluyó con agua (300 ml), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó adicionalmente por columna (SiO<sub>2</sub>, diclorometano/metanol = 20:1) para proporcionar éster terc-butílico del ácido (2-bromo-3,5-dimetoxi-4-morfolin-4-ilmetil)-carbámico. Rendimiento: 35 g (88%).

Una solución de éster terc-butílico del ácido (2-bromo-3,5-dimetoxi-4-morfolin-4-ilmetil)-carbámico (3,0 g, 6,9 mmol) en THF (150 ml) se mezcló con hidruro de sodio (0,333 g, 8,33 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A continuación, la mezcla resultante se enfrió hasta -78°C y se mezcló con nBuLi (3,33 ml, 8,33 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 horas a -78°C antes de la adición de tBuLi (8,16 ml, 13,9 mmol). Después de la adición de tBuLi, la reacción se agitó a -78°C durante 1 hora y a continuación se hizo burbujear gas dióxido de carbono durante 8 horas, permitiendo que la temperatura subiera gradualmente hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (0,50 ml, 28 mmol) y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo sólido se convirtió en una suspensión en una cantidad mínima de metanol y el sólido se separó por filtración. El filtrado se concentró a continuación en un evaporador rotatorio y el sólido se convirtió en una suspensión de nuevo en metanol y se filtró. Después de repetir tres veces, el filtrado se concentró para producir ácido 6-terc-butoxicarbonilamino-2,4-dimetoxi-3-morfolin-4-ilmetil-benzoico. Rendimiento en bruto: 1,80 g (40%).

Una solución de ácido 6-terc-butoxicarbonilamino-2,4-dimetoxi-3-morfolin-4-ilmetil-benzoico (1,80 g, 4,54 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,31 g, 6,82 mmol), HOEt (1,23 g, 9,09 mmol), y trietilamina (3,3 ml, 24 mmol) en THF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió amoniaco acuoso al 50% (v/v) (20 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, se diluyó con agua

(100 ml), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , diclorometano/metanol/acetato de etilo = 2:1:4) para proporcionar éster terc-butílico del ácido (2-carbamoil-3,5-dimetoxi-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-carbámico. Rendimiento: 0,90 g (50%).

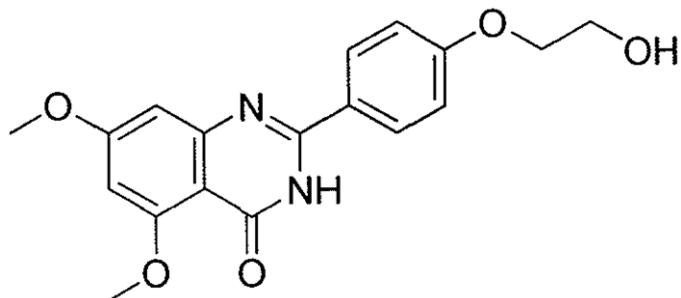
5 Una solución de éster terc-butílico del ácido (2-carbamoil-3,5-dimetoxi-4-morfolin-4-ilmetilfenil)carbámico (0,90 g, 2,7 mmol) en ácido acético (20 ml) y HCl acuoso 12 N (20 ml) se agitó a 50°C durante 1 hora y a continuación se concentró a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo se mezcló con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (40 ml), se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó adicionalmente en una columna ( $\text{SiO}_2$ , diclorometano/metanol/acetato de etilo = 3:2:3), para proporcionar 6-amino-2,4-dimetoxi-3-morfolin-4-ilmetilbenzamida. Rendimiento: 0,6 g (89%).

10 Una solución de 6-amino-2,4-dimetoxi-3-morfolin-4-ilmetilbenzamida (0,50 g, 1,7 mmol), 4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilbenzaldehído (0,50 g, 2,5 mmol), bisulfito de sodio (0,90 g, 5,1 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,80 g, 4,2 mmol) en dimetilacetamida (15 ml) se agitó a 150°C durante 14 horas. El disolvente adicional se evaporó en un evaporador rotatorio y el residuo se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml). El residuo obtenido después de la concentración se sometió a cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexanos/acetato de etilo/diclorometano/metanol = 1:2:5:1) para proporcionar 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil]-5,7-dimetoxi-6-morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 0,12 g (15%).

15 Una solución de 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil]-5,7-dimetoxi-6-morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona (0,12 g, 0,26 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se mezcló con HCl 1 N en éter etílico (3 ml, 3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos para formar una suspensión. El sólido se filtró y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 32 mg (23%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,62 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 4,00 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (br s, 2H), 3,70 (br s, 4H), 2,67 (br s, 4H), 2,40 (s, 6H). MS ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$ : 470,17 (M + 1).

20 Ejemplo 20. Preparación de 2-[4-(2-hidroxietoxi)-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona

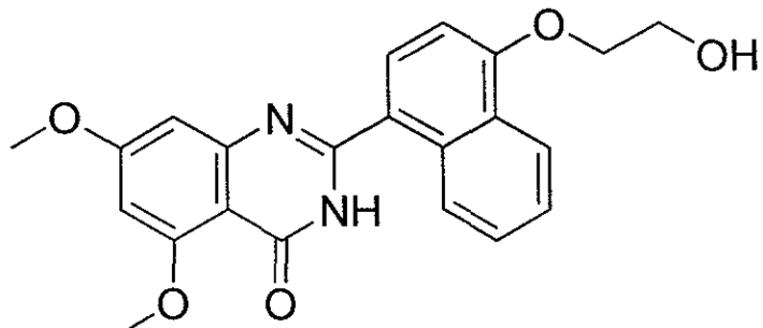
30



45 A un matraz (250 ml) con un agitador magnético se añadieron 4-hidroxibenzalde (10,0 g, 81,8 mmol), 2-cloroetanol (26,3 g, 327 mmol), carbonato de potasio (22,6 g, 163 mmol), y etanol (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 16 horas. El carbonato potásico se filtró y se eliminó el etanol. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con hidróxido de sodio al 5% (100 ml), agua (100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400), usando hexano/acetato de etilo (1:1) como eluyente, para proporcionar 4-(2-hidroxietoxi)benzaldehído. Rendimiento: 10,0 g (73%).

55 A una solución de 2-amino-4,6-dimetoxi-benzamida (0,400 g, 2,00 mmol) y 4-(2-hidroxietoxi)benzaldehído (0,340 g, 2,00 mmol) en N,N-dimetilacetamida (8 ml) se añadieron  $\text{NaHSO}_3$  (0,390 g, 2,20 mmol) y p-TSA (38 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 115-120°C durante 5 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (40 ml) y el sólido se recogió, se mezcló con metanol (50 ml) y se agitó durante 30 min. El sólido se filtró y se aclaró con éter (30 ml) para dar el compuesto del título como sólido blanco. Rendimiento: 0,42 g (61%).  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,98 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (t, 2H). MS ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$ : 343,13 (M + 1).

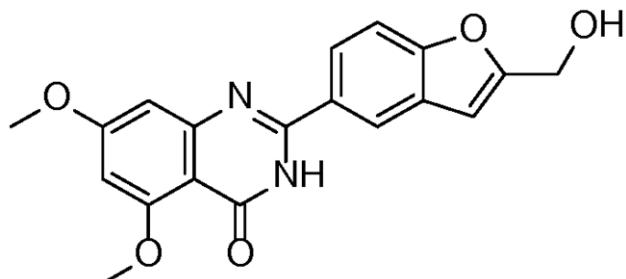
60 Ejemplo 21. Preparación de 2-[4-(2-hidroxietoxi)naftalen-1-il]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona



15 A una mezcla de 4-hidroxi-naftaleno-1-carbaldehido (1,0 g, 5,8 mmol) y carbonato de potasio (2,40 g, 17,4 mmol) en N, N-dimetilformamida (3 ml) bajo nitrógeno se añadió 2-cloroetanol (0,80 ml, 12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 horas y a continuación se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, hidróxido de sodio acuoso 0,2 N, solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. El aceite en bruto (1,03 g) se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; cloruro de metileno/EtOAc = 3/7), para dar 4-(2-hidroxi-etoxy)-naftaleno-1-carbaldehido como un aceite incoloro. Rendimiento: 0,6 g (48%).

20 A una solución de 2-amino-4,6-dimetoxi-benzamida (0,45 g, 2,3 mmol) en N,N-dimetilacetamida (25 ml) bajo nitrógeno se añadió 4-(2-hidroxi-etoxy)-naftaleno-1-carbaldehido (0,50 g, 2,3 mmol) seguido de hidrogenosulfito de sodio (0,26 g, 2,5 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,22 g, 1,1 mmol). La mezcla resultante se calentó a 130°C durante 15 horas y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El producto en bruto sólido de color naranja (0,37 g) se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400; cloruro de metileno/EtOAc, 3/7, a continuación cloruro de metileno/MeOH 9/1, como eluyente) y por trituración con cloruro de metileno y éter para dar el compuesto del título como un sólido de color naranja claro. Rendimiento: 0,16 g (36%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,22-4,24 (m, 2H), 4,1-4,3 (m, 2H), 9,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>) m/z: 393,27 (M + 1).

35 Ejemplo 22. Preparación de 2-(2-hidroximetil-benzofuran-5-il)-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona



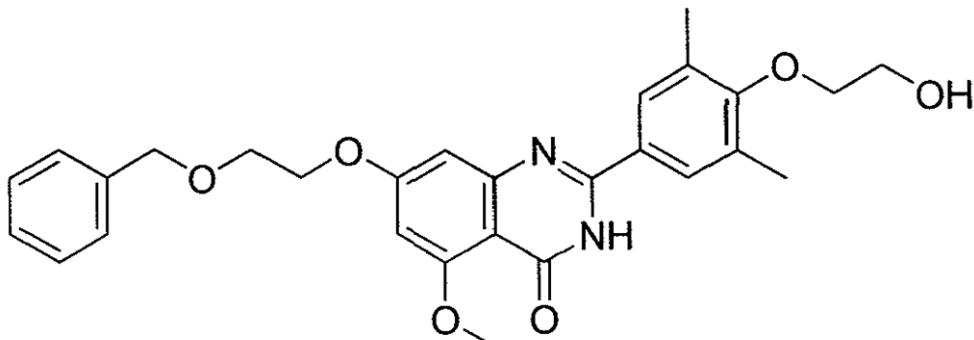
50 A una solución de 4-hidroxi-benzaldehido (3,66 g, 30,0 mmol) en hidróxido de amonio acuoso al 50% (v/v) (250 ml) se añadió rápidamente una solución de yoduro de potasio (24,9 g, 150 mmol) y yodo (7,62 g, 30,0 mmol) en agua (60 ml). La solución de color oscuro se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el color cambió a amarillo. Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. El color cambió a gris. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se acidificó con HCl concentrado hasta un pH de aproximadamente 1 y se extrajo con acetato de etilo (1 x 300 ml). La fase orgánica se lavó con agua (150 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (150 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentró para dar 4-hidroxi-3-yodo-benzaldehido en forma de un sólido de color blanquecino (mezcla 1:1 de material de partida y producto). Rendimiento: 5,34 g (bruto).

55 A una solución desgasificada de 4-hidroxi-3-yodo-benzaldehido (5,34 g, 15,0 mmol) en DMF anhidra (100 ml) se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,53 g, 0,75 mmol), yoduro de cobre (I) (0,14 g, 0,75 mmol), 1,1,3,3-tetrametil guanidina (8,64 g, 75,0 mmol) y alcohol propargílico (1,18 g, 21,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas bajo nitrógeno y a continuación se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con HCl acuoso 2 N (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1 x 200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico. El disolvente se evaporó y el compuesto en bruto se purificó usando el sistema Simpliflash (30% acetato de etilo en hexanos como eluyente) para dar 2-hidroximetil-benzofuran-5-carbaldehido en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 1,36 g (26% para dos etapas).

5 A una solución de 2-hidroximetil-benzofuran-5-carbaldehído (0,450 g, 2,55 mmol) y 2-amino-4,6-dimetoxi-benzamida (0,500 g, 2,55 mmol) en N, N-dimetilacetamida (5 ml) se añadió hidrógeno sulfito de sodio (58,5% en peso; 0,510 g, 2,80 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (50 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 6 horas en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido separado se filtró, se lavó con éter (30 ml),

10 agua (30 ml) y acetato de etilo (20 ml), y a continuación se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Rendimiento: 0,572 g (64%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,07 (s ancho, 1H), 8,44 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (dd,  $J$  = 8,8 y 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,76 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 6,54 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>)  $m/z$ : 353,20 (M + 1).

15 Ejemplo 23. Preparación de 7-(2-benciloxi-etoxi)-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona



30 A una solución de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzaldehído (1,00 g, 6,70 mmol) en DMF (20 ml) se añadió carbonato de cesio (8,70 g, 26,6 mmol) seguido de (2-bromo-etoxi)-terc-butil-dimetil-silano (2,9 ml, 13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó al vacío para obtener 4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-benzaldehído en forma de un aceite incoloro. Se contaminó con (2-bromo-etoxi)-terc-butil-dimetil-silano, pero se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 2,5 g (71%).

35 A una solución agitada de 2-amino-4,6-difluoro-benzamida (0,50 g, 2,9 mmol) y 4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-benzaldehído (1,3 g, 2,9 mmol) en N, N-dimetilacetamida (10 ml) se añadieron hidrogenosulfito de sodio (0,60 g, 3,5 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,1 g, 0,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 16 horas. El disolvente se evaporó al vacío, se añadió agua y el sólido precipitado se separó por filtración para obtener 2-[4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil]-5,7-difluoro-3*H*-quinazolin-4-ona como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 0,490 g (36%).

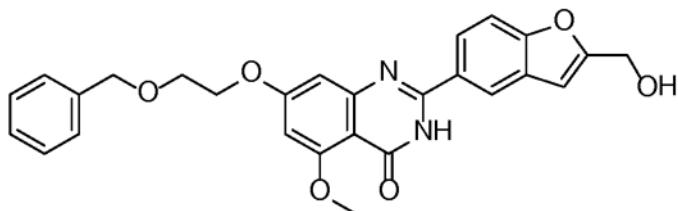
40 A una suspensión de 2-[4-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil]-5,7-difluoro-3*H*-quinazolin-4-ona (0,490 g, 1,06 mmol) en DMF (3 ml) se añadió metóxido de sodio en metanol (2,3 ml, 11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua, la mezcla se acidificó con ácido acético, hasta pH aproximadamente 4-5, y el sólido precipitado se separó por filtración para obtener 7-fluoro-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona como un sólido blanco. Rendimiento: 0,21 g (55%).

45 A una solución de 7-fluoro-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona (0,21 g, 0,59 mmol) en THF (12 ml) se añadió imidazol (80 mg, 1,2 mmol), seguido de cloruro de terc-butildifenilsililo (0,20 ml, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y el producto se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; malla 230-400; eluyendo con 5-10% acetato de etilo/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir 2-[4-[2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil]-7-fluoro-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona. Rendimiento: 0,36 g (cuantitativo).

55 A una solución de 2-benciloxi-etanol (3 ml) en dimetilsulfóxido (3 ml) se añadió hidruro de sodio (0,24 g, 6,0 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A esta mezcla se añadió 2-[4-[2-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil]-7-fluoro-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona (0,36 g, 0,60 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 16 horas. Se añadió agua y la mezcla se acidificó con ácido acético hasta pH aproximadamente 4-5, y el sólido precipitado se separó por filtración para obtener un producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,12 g (42%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11,83 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,37 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,84-3,73 (m, 9H), 2,31 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>)  $m/z$ : 491,55 (M + 1).

60 Ejemplo 24. Preparación de 7-(2-benciloxi-etoxi)-2-(2-hidroximetil-benzofuran-5-il)-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona

5



10 A una solución agitada de 2-hidroximetil-benzofuran-5-carbaldehído (2,00 g, 11,4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhídrico (25 ml) se añadieron N, N-diisopropiletil amina (5,17 g, 40,0 mmol) y clorometil metil éter (2,76 g, 34,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo nitrógeno. Se añadió tampón fosfato (pH 7, 100 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico. La eliminación del disolvente produjo 2-metoximetoximetil-benzofuran-5-carbaldehído en forma de un aceite naranja. Rendimiento 2,41 g (96%).

15 A una solución de 2-metoximetoximetil-benzofuran-5-carbaldehído (2,31 g, 10,5 mmol) y 2-amino-4,6-difluorobenzamida (1,20 g, 7,00 mmol) en N, N-dimetil acetamida (15 ml) se añadieron hidrogenosulfito de sodio (58,5% en peso; 1,54 g, 8,40 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,26 g, 1,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 4 horas bajo nitrógeno, después se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió agua (100 ml). El sólido separado se filtró, se lavó con agua (50 ml), y se secó bajo vacío, para dar 5,7-difluoro-2-(2-metoximetoximetil-benzofuran-5-il)-3H-quinazolin-4-ona como un sólido blanco. Rendimiento 0,96 g (37%).

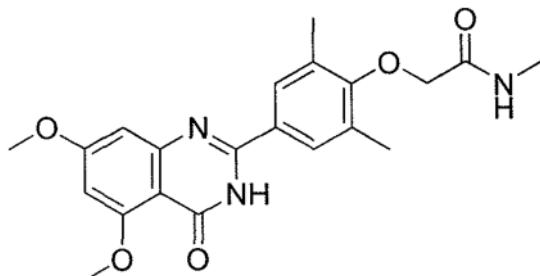
20 25 A una suspensión de 5,7-difluoro-2-(2-metoximetoximetil-benzofuran-5-il)-3H-quinazolin-4-ona (0,95 g, 2,56 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se añadió una solución de metóxido de sodio (25% en peso) en metanol a 0°C bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 horas. Se añadió agua (20 ml), la mezcla se acidificó hasta pH aproximadamente 6 con ácido acético glacial. El sólido separado se filtró, se lavó con agua (20 ml), y se secó al vacío para dar 7-fluoro-5-metoxi-2-(2-metoximetoximetil-benzofuran-5-il)-3H-quinazolin-4-ona como un sólido blanco. Rendimiento 0,94 g (95%).

30 35 40 Se tomó hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral; 0,48 g, 12,0 mmol) en DMF anhidra (5 ml). Se añadió 2-benciloxietanol (3,65 g, 24,0 mmol) gota a gota a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió 7-fluoro-5-metoxi-2-(2-metoximetoximetil-benzofuran-5-il)-3H-quinazolin-4-ona (0,46 g, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml), la mezcla se acidificó hasta pH aproximadamente 6 con ácido acético glacial y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml) y a continuación se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico. La eliminación del disolvente, seguido de purificación, mediante el sistema de Simpliflash (0-2% de metanol en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente) produjo 7-(2-benciloxi-ethoxi)-5-metoxi-2-(2-metoximetoximetil-benzofuran-5-il)-3H-quinazolin-4-ona como un sólido blanco. Rendimiento 0,28 g (45%).

45 50 A una solución de 7-(2-benciloxi-ethoxi)-5-metoxi-2-(2-metoximetoximetil-benzofuran-5-il)-3H-quinazolin-4-ona (0,27 g, 0,53 mmol) en ácido acético acuoso al 50% (15 ml), se añadió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 2 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se neutralizó hasta pH de aproximadamente 7 con solución acuosa de NaOH 4 N. El sólido separado se filtró, se lavó con agua (20 ml) y se secó bajo vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; metanol/acetato de etilo/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2:20:78 como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,13 g (52%).  
 $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,03 (sa, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,09 (dd,  $J$  = 8,58 y 1,95 Hz, 1H), 7,65 (d,  $J$  = 8,58 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 6,77 (d,  $J$  = 1,95 Hz, 1H), 6,55 (d,  $J$  = 1,56 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,60 (t,  $J$  = 4,68 Hz, 4H), 4,31 (s, 2H), 3,90-3,83 (m, 5H). MS (ES+)  $m/z$  473,48 (100%).

55 Ejemplo 25. Preparación de 2-[4-(5,7-dimetoxy-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimethyl-fenoxy]-N-metil-acetamida

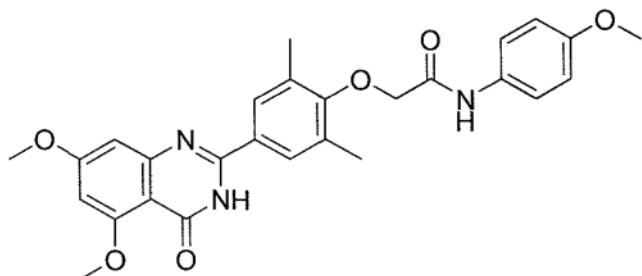
60



65

A una solución de ácido [4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético (0,20 g, 0,52 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se añadieron EDCI (0,12 g, 0,62 mmol) y HOBr (0,084 g, 0,62 mmol). A continuación, se añadió una solución de N-metil amina (solución 2,0 M en THF, 1,3 ml, 2,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo nitrógeno. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua (20 ml) y el sólido separado se filtró, se lavó con agua (30 ml), éter (20 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,13 g (63%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  11,86 (s ancho, 1H), 8,19 (sa, 1H), 7,91 (s, 2H), 6,74 (d,  $J$  = 1,95 Hz, 1H), 6,52 (d,  $J$  = 1,95 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,72 (d,  $J$  = 4,30 Hz, 3H), 2,30 (s, 6H). MS (ES)  $m/z$  398,53 (M + 1) (100%).

10 Ejemplo 26. Preparación de 2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida

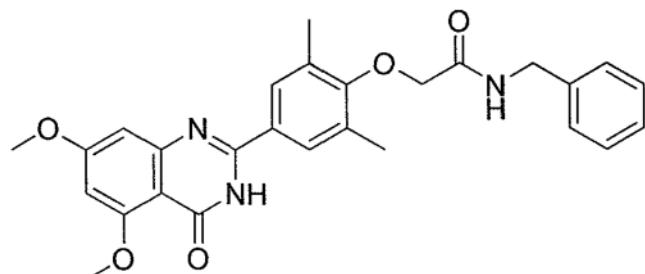


25 A una solución de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzaldehído (9,00 g, 60,0 mmol) en etanol (300 ml) se añadieron carbonato de potasio (24,9 g, 180 mmol) y bromoacetato de metilo (11,4 ml, 120 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95°C bajo nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se concentró a sequedad bajo presión reducida. Se añadieron agua (150 ml) y solución de NaOH 1 N (90 ml) al residuo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se lavó con éter. Se añadió HCl concentrado lentamente a la solución acuosa hasta que se formó una gran cantidad de precipitado blanco. El sólido se filtró, se lavó con agua, y se secó al aire para dar ácido (4-formil-2,6-dimetil-fenoxi)-acético como un sólido blanco. Rendimiento: 11,1 g (89%).

30 A una solución de ácido (4-formil-2,6-dimetil-fenoxi)-acético (3,12 g, 15,0 mmol) y 2-amino-4,6-dimetoxi-benzamida (2,94 g, 15,0 mmol) en N, N-dimetilacetamida (50 ml) se añadieron hidrogenosulfito de sodio (58,5% en peso, 3,02 g, 16,5 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,285 g, 1,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 17 horas bajo nitrógeno y se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con agua, a continuación con metanol y se secó al aire para dar 1,29 g de ácido [4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi]-acético. El filtrado se concentró a sequedad y se añadió agua. La suspensión se agitó durante 30 minutos y se filtró. El sólido se lavó con agua, a continuación metanol. Despues de secado al aire, se obtuvieron 40 3,78 g más de ácido [4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético. Rendimiento: 5,07 g (88%).

45 A una mezcla de ácido [4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-acético (0,400 g, 1,04 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI; 0,240 g, 1,24 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBr 0,17 g, 1,24 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 4-metilmorfolina (0,20 ml, 1,8 mmol). Despues de 10 minutos, se añadió p-anisidina (0,26 g, 2,08 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2,5 días. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió agua, se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó en aire. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400; 5% de MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron a sequedad. El sólido se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano, se precipitó mediante adición de éter. El precipitado se filtró, se lavó con éter, se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,26 g (51%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,30 (s ancho, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,58 (dd,  $J$  = 6,8 y 2,0 Hz, 2H), 6,93 (dd,  $J$  = 6,8 y 2,0 Hz, 2H), 6,84 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>)  $m/z$ : 490,55 (M + 1).

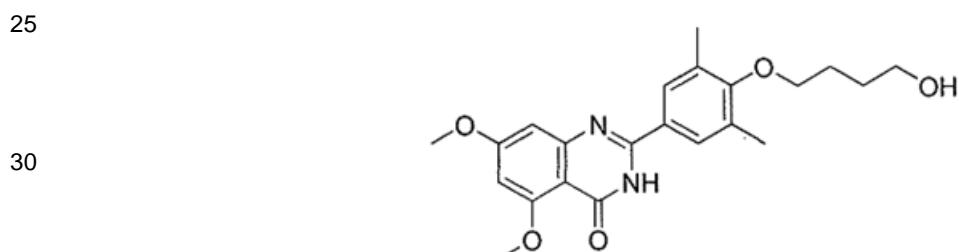
55 Ejemplo 27. Preparación de N-bencil-2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi] acetamida



15 A una mezcla de [4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi]acético (0,25 g, 0,65 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiímida (EDCl; 0,137 g, 0,715 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT; 0,110 g, 0,715 mmol) en DMF (3 ml) se añadió 4-metilmorfolina (0,08 ml, 0,715 mmol) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió bencilamina (0,142 ml, 1,30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 15 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 3% de metanol en diclorometano como eluyente), seguido de trituración con una mezcla de éter-hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 60 mg (39%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11,86 (s, 1H), 8,79 (t,  $J$  = 6,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,34 - 7,21 (m, 5H), 6,72 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 6,50 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 4,38 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,30 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  474,49 (M+1).

20

Ejemplo 28. Preparación de 2-[4-(4-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3*H*-quinazolin-4-ona



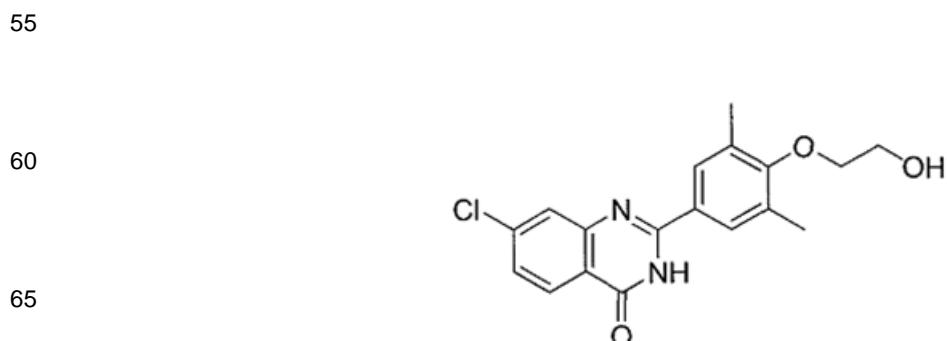
35 A una solución de 4-hidroxi-3,5-dimetil benzaldehido (5,00 g, 33,3 mmol) en DMF (30 ml) se añadieron 4-bromo butan-1-ol (6,11 g, 39,9 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16,24 g, 50,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió agua y los productos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrido. Se eliminó el disolvente y el compuesto en bruto se purificó usando el sistema Simpliflash (40% de acetato de etilo en hexano como eluyente) para dar 4-(4-hidroxibutoxi)-3,5-dimetil benzaldehido como un líquido incoloro. Rendimiento: 0,66 g (7%).

40

45 A una solución de 2-amino-4,6-dimetoxi-benzamida (0,50 g, 2,53 mmol) y 4-(4-hidroxibutoxi)-3,5-dimetil benzaldehido (0,66 g, 2,53 mmol) en N, N-dimetil acetamida (10 ml), se añadieron NaHSO<sub>3</sub> (0,50 g, 2,79 mmol) y p-TSA (96 mg, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 16 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El sólido separado se filtró y se secó. El sólido se lavó de nuevo con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 1,69 g (82%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9,10 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 6,83 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 6,46 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,36 (s, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,85 (m, 2H). MS (ES)  $m/z$  399,12 (M + 1) (100%).

50

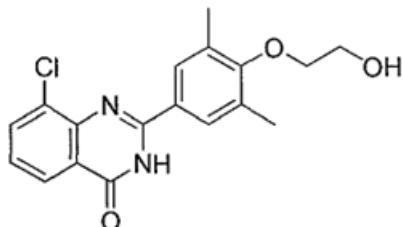
Ejemplo 29. Preparación de 7-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)quinazolin-4(3*H*)-ona



5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, se produjo el compuesto del título a partir de ácido 2-amino-4-clorobenzoico y se aisló como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,46 (s, 1H), 8,12 (d,  $J$  = 8,49 Hz, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,77 (d,  $J$  = 2,00 Hz, 1H), 7,52 (dd,  $J$  = 8,49, 2,00 Hz, 1H), 4,90 (t,  $J$  = 5,51 Hz, 1H), 3,86 (t,  $J$  = 4,88 Hz, 2H), 3,76-3,69 (m, 2H), 2,32 (s, 6H). MS (APCI)  $m/z$  345 [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 30. Preparación de 8-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil) quinazolin-4(3H)-ona

10



15

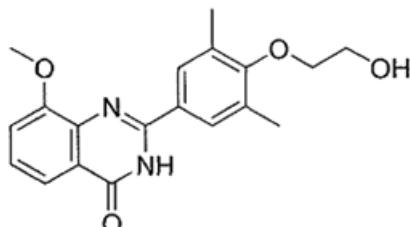
20

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, se produjo el compuesto del título a partir de ácido 2-amino-3-clorobenzoico y se aisló como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,55 (s, 1H), 8,09 (dd,  $J$  = 7,88, 1,37 Hz, 1H), 8,00-7,93 (m, 3H), 7,46 (t,  $J$  = 7,88 Hz, 1H), 4,91 (t,  $J$  = 5,54 Hz, 1H), 3,86 (t,  $J$  = 4,90 Hz, 2H), 3,77-3,69 (m, 2H), 2,33 (s, 6H). MS (APCI)  $m/z$  345 [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>.

25

Ejemplo 31. Preparación de 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-8-metoxiquinazolin-4(3H)-ona

30



35

40

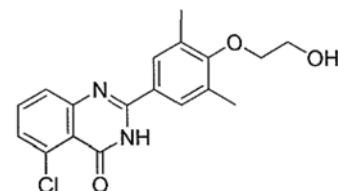
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, se produjo el compuesto del título a partir de ácido 2-amino-3-metoxibenzoico y se aisló como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,34 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,69 (dd,  $J$  = 7,63, 1,59 Hz, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 4,90 (t,  $J$  = 5,53 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (t,  $J$  = 4,92 Hz, 2H), 3,77-3,69 (m, 2H), 2,33 (s, 6H). MS (APCI)  $m/z$  341 [C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>.

45

Ejemplo 32. Preparación de 5-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil) quinazolin-4(3H)-ona

50

55



Una mezcla de ácido 2-amino-6-clorobenzoico (5,00 g, 29,1 mmol) en acetonitrilo (50,0 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añadió piridina (4,72 ml, 58,3 mmol), seguido de la adición gota a gota de trifosgeno (2,85 g, 9,60 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20,0 ml). Después de la adición, la mezcla se calentó a 55°C durante 2 horas, a continuación se enfrió hasta 25°C y se agitó durante la noche. Se añadió agua (100 ml) para inactivar, se filtró la mezcla y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> frío para proporcionar 5-cloro-1H-benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona (3,54 g, 62%) como un sólido blanco.

60

Una mezcla de 5-cloro-1H-benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona (3,50 g, 17,7 mmol) y NH<sub>3</sub> 2 M en EtOH (11,5 ml, 23,0 mmol) y EtOH (10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el residuo se trituró con agua (50 ml) y el sólido se filtró para proporcionar 2-amino-6-clorobenzamida (1,60 g, 49%) como un sólido de color tostado.

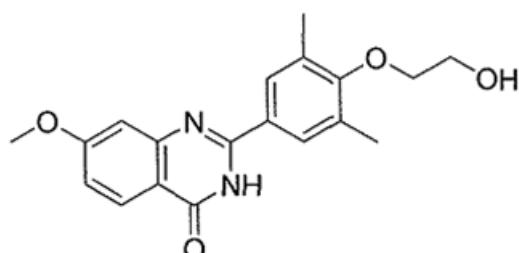
65

Una mezcla de 2-amino-6-clorobenzamida (0,490 g, 3,00 mmol), 4-(2-(terc-butildimethylsiloxy)etoxi)-3,5-dimetilbenzaldehído (0,925 g, 3,00 mmol), NaHSO<sub>3</sub> (94%, 0,468 g, 4,50 mmol), y p-TsOH • H<sub>2</sub>O (0,171 g, 0,900

5 mmol) en DMA (10,0 ml) se calentó a 140°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml), a continuación solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 2-(4-(terc-butildimetsilsiloxi)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5-cloroquinazolin-4(3H)-ona en forma de un sólido de color blanquecino. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin caracterización.

10 Siguiendo el procedimiento descrito para la desililación usando TBAF en el Ejemplo 33 a continuación, el compuesto del título se elaboró a partir de 2-(4-(terc-butildimetsilsiloxi)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5-cloroquinazolin-4(3H)-ona con un rendimiento del 21% y se aisló como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,32 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,82-7,55 (m, 2H), 7,48 (dd, *J* = 7,54, 1,35 Hz, 1H), 4,90 (t, *J* = 5,51 Hz, 1H), 3,86 (t, *J* = 4,90 Hz, 2H), 3,77-3,68 (m, 2H), 2,32 (s, 6H). MS (APCI) *m/z* 345 [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 33. Preparación de 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona



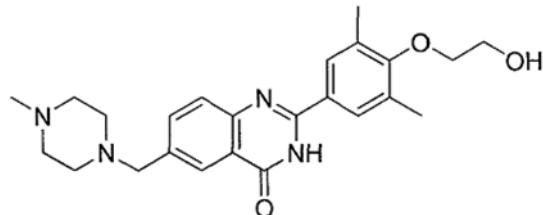
30 Una mezcla de ácido 2-nitro-4-metoxibencóico (1,00 g, 5,10 mmol) en metanol (10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbono (10% en peso, 50% en húmedo, 0,559 g, 0,255 mmol). El matraz de fondo redondo se tapó con un nuevo septo y se desgasificó bajo vacío. El matraz se cargó con hidrógeno y se desgasificó de nuevo. Esto se repitió dos veces y se unió un globo lleno de hidrógeno al matraz. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla para desplazar el exceso de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite 521 y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-amino-4-metoxibencóico (0,890 g, > 99%) como un sólido de color blanquecino. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin caracterización.

35 Una mezcla de ácido 2-amino-4-metoxibencóico (0,490 g, 3,00 mmol), EDCI (1,12 g, 5,83 mmol), HOBr (0,788 g, 5,83 mmol), N-metilmorfolina (0,590 g, 5,83 mmol) y NH<sub>4</sub>OH 14,8 N (0,781 ml, 10,6 mmol) en THF se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, a continuación el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), a continuación solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 2-amino-4-metoxibenzamida como un sólido de color tostado.

40 Una mezcla de 2-amino-4-metoxibenzamida (0,490 g, 3,00 mmol), 4-(2-(terc-butildimetsilsiloxi)etoxi)-3,5-dimetilbenzaldehído (0,925 g, 3,00 mmol), NaHSO<sub>3</sub> (94%, 0,468 g, 4,50 mmol) y p-TsOH • H<sub>2</sub>O (0,171 g, 0,900 mmol) en benceno (10,0 ml) se calentó a 80°C durante 36 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml), a continuación solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 2-(4-(2-(terc-butildimetsilsiloxi)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona en forma de un sólido de color rosa. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin caracterización.

45 Una mezcla de 2-(4-(2-(terc-butildimetsilsiloxi)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (1,09 g, 2,30 mmol) en TBAF 1 M (11,6 ml, 11,6 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 x 75 ml), a continuación con solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice (12 g, EtOAc/hexanos), se trituró en éter y el producto se liofilizó a partir de MeCN/H<sub>2</sub>O para dar el compuesto del título (0,0960 g, 12%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,18 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,16 (d, *J* = 2,46 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,79, 2,46 Hz, 1H), 4,90 (t, *J* = 5,53 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,77-3,67 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,22 (d, *J* = 6,92 Hz, 1H). MS (APCI) *m/z* 341 [C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>.

50 Ejemplo 34. Preparación de 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona



A una solución de 4-(2-(terc-butildimetilsiloxi)etoxi)-3,5-dimetilbenzaldehído (7,5 g, 24,4 mmol) en DMA (50 ml) se añadieron 2-amino-5-bromo-benzamida (5,2 g, 24,4 mmol), NaHSO<sub>3</sub> (3,9 g, 36,5 mmol) y p-TsOH (0,46 g, 2,4 mmol) y la reacción se calentó a 160°C. Despues de 1 hora, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se filtró para dar ácido 6-bromo-2-(4-(2-(terc-butildimetilsiloxi)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)quinazolin-4(3H)-ona (6,7 g, 55%) como un sólido blanco (6,7 g, 55%).

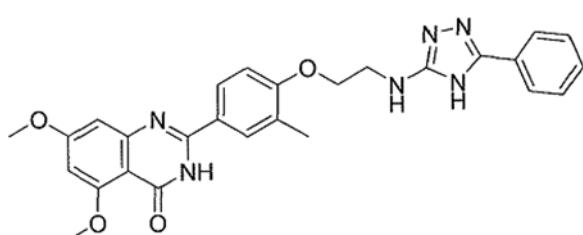
20 Una mezcla de 6-bromo-2-(4-(2-(terc-butildimetilsiloxi)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)quinazolin-4(3H)-ona (5,0 g, 9,9 mmol), viniltributilestaño (4,3 ml, 14,9 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,70 g, 1,0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (150 ml) se agitó a refluxo durante la noche. A continuación, se añadieron PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,10 g, 0,14 mmol) y viniltributilestaño (2,0 ml, 6,8 mmol) adicionales y la reacción continuó a refluxo durante la noche. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2) para dar 2-(4-(2-(terc-butildimetilsiloxi)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-6-vinilquinazolin-4(3H)-ona (2,0 g, 45%).

25 A una solución de 2-(4-(2-(terc-butildimetilsiloxi)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-6-vinilquinazolin-4(3H)-ona (0,63 g, 1,4 mmol) en THF (50 ml) y H<sub>2</sub>O (5 ml) se añadió NaIO<sub>4</sub> (0,90 g, 4,2 mmol) y OSO<sub>4</sub> (0,11 ml, 0,014 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2 a 95:5) para dar 2-(4-(2-(terc-butildimetilsiloxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-carbaldehído (0,52 g, 82%).

30 Una solución de 2-(4-(2-(terc-butildimetilsiloxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-carbaldehído (0,11 g, 0,24 mmol) en DCE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1,15 ml) se trató con 1-metilpiperazina (0,05 ml, 0,48 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,103 g, 0,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con 60% de CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH concentrado 92:7:1 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 2-(4-(2-(terc-butildimetilsiloxi)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona (0,14 g, 98%).

35 Una solución de 2-(4-(2-(terc-butildimetilsiloxi)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona (0,087 g, 0,16 mmol) en una solución de TBAF/THF 1 M (1,3 ml, 1,3 mmol) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con 70% de CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH concentrado 92:7:1 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el compuesto del título (0,070 g, 100%): <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,31 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,56-7,79 (m, 2H), 4,92 (t, J=5,3 Hz, 1H), 3,77-3,93 (m, 2H), 3,64-3,75 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,21-2,45 (m, 14H), 2,15 (s, 3H). APCI MS m/z 423 [M + H]<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 35. Preparación de 5,7-dimetoxy-2-[3-metil-4-[2-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-etoxi]-fenil]-3H-quinazolin-4-ona

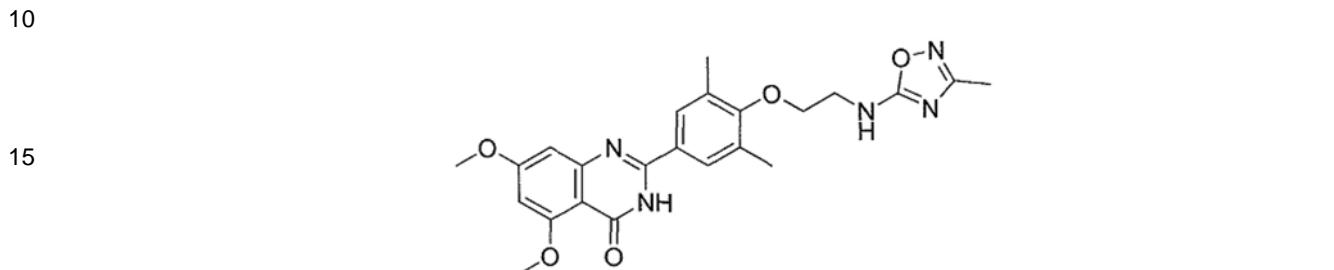


55 A una solución de 2-[4-(2-amino-ethoxy)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxy-3H-quinazolin-4-ona (0,37 g, 1,00 mmol) en dicloroetano anhido (20 ml) se añadió isocianato de benzoilo (0,18 g, 1,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó y se añadió éter (30 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se filtró el sólido y se secó para dar 1-benzoil-3-[2-[4-(5,7-dimetoxy-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2-metil-fenoxy]etil]tiourea como un sólido blanco. Rendimiento: 0,53 g (99%).

60 A una solución de 1-benzoil-3-[2-[4-(5,7-dimetoxy-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2-metil-fenoxy]etil]tiourea (0,42 g, 0,785 mmol) en cloroformo (20 ml) se añadió hidrato de hidrazina (1,30 ml, 26,5 mmol). La mezcla de reacción se

agitó a reflujo durante 16 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 35 mg (29%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,26 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,89 (s, 2H), 7,40 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,73 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 6,51 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 3,98 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 2,29 (s, 6H). MS (ES $^+$ )  $m/z$  513,53 (M + 1).

Ejemplo 36. Preparación de 2-{3,5-dimetil-4-[2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etoxi]-fenil}-5,7-dimetoxi-3*H*-quinazolin-4-ona



Se agitaron oxima de acetamida (5,00 g, 67,5 mmol) y anhídrido tricloroacético (49,3 ml, 270 mmol) a 120-130°C durante 3 horas. A continuación, la mezcla se destiló al vacío. Se recogió la fracción a aproximadamente 50-70°C/aproximadamente 5 mmHg. La fracción recogida se añadió a  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturada frío y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se evaporó para dar 3-metil-5-triclorometil-[1,2,4] oxadiazol en forma de un líquido incoloro. Rendimiento: 7,69 g (52%).

Una mezcla de 3-metil-5-triclorometil-[1,2,4] oxadiazol (56 mg, 0,28 mmol), 2-[4-(2-amino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3*H*-quinazolin-4-ona (92 mg, 0,25 mmol) y carbonato de cesio (179 mg, 0,55 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3,5 días. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico, se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; 5% de  $\text{MeOH}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido beige. Rendimiento: 75 mg (60%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,68 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 6,82 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 6,46 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 5,80 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 4,00-3,97 (m, 5H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,24 (s, 3H). MS (ES $^+$ )  $m/z$  452,57 (M+1).

Ejemplo 37. Preparación de N-{2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-pirido [2,3-d] pirimidin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi]etil}acetamida

40

45

50

55

60

65

A una solución de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzaldehído (15,0 g, 0,10 mol) en DMF anhidra (30 ml) se añadió hidruro de sodio al 60% (4,80 g, 0,12 mol) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 20 minutos. Se añadió gota a gota 2-(2-bromoetil)-isoindol-1,3-diona (25,4 g, 0,10 mol) en DMF anhidra (30 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 65°C durante 5 horas. Se añadió ácido acético (3 ml), se eliminó la DMF y el residuo se vertió en agua (150 ml), y se extrajo con diclorometano (200 ml). El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; eluyendo con acetato de etilo y hexano 1:1) para dar 4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etoxi]-3,5-dimetil-benzaldehído. Rendimiento: 11,0 g (34%).

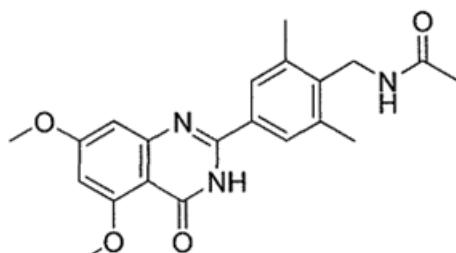
A una solución de 2-amino-4,6-dimetoxi-nicotinamida (0,40 g, 2,02 mmol) y 4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etoxi]-3,5-dimetil-benzaldehído (0,65 g, 2,02 mmol) en N, N-dimetilacetamida (30 ml) se añadió  $\text{NaHSO}_3$  (58,5% en peso, 0,40 g, 2,20 mol) y p-TSA (0,12 g, 6,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 145°C durante 16 horas y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió una solución de bicarbonato de sodio acuoso (50 ml) y el sólido separado se filtró y lavó con éter (50 ml). El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400; metanol, acetato de etilo

y diclorometano 5:20:75) para dar 2-{2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido amarillo claro. Rendimiento: 0,43 g (43%).

5 Se añadió hidrato de hidrazina (0,2 ml, 4,1 mmol) a una solución de 2-{2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}-isoindol-1,3-diona (0,43 g, 0,86 mmol) en etanol (10 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 4 horas, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400; eluyendo con 5% de amoníaco 7 N en metanol y diclorometano) para dar 2-[4-(2-amino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona como un sólido blanco. Rendimiento: 0,22 g (69%).

10 A una solución de 2-[4-(2-amino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (0,21 g, 0,56 mmol) en piridina (4 ml) y diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de acetilo (51 mg, 0,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se vertió en agua (50 ml) y se agitó durante 30 minutos. El sólido separado se filtró y se lavó con agua fría y éter y después se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,19 g (81%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,15 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (t, J = 5,6 Hz, 3H), 3,42 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,84 (s, 3H). MS (ES) m/z: 411,15 (M-1).

15 Ejemplo 38. Preparación de N-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilbencil)acetamida



35 Se sonicaron 4-bromo-2,6-dimetilanilina (4,49 g, 22,4 mmol), agua (25 ml) y HCl concentrado (8,0 ml) y se enfriaron hasta 0°C. Se añadió nitrito de sodio (1,67 g, 24,2 mmol) en agua (5 ml) durante 20 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido para ajustar el pH a aproximadamente 7. La porción líquida se añadió, en porciones, a cianuro de cobre (I) (2,42 g, 27,0 mmol) y cianuro de potasio (3,65 g, 56,1 mmol) en agua (25 ml) a 70°C durante un período de 25 minutos y la mezcla se calentó a 70°C durante 45 minutos. La mezcla se enfrió y se extrajo con tolueno (2 x 150 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), a continuación solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite marrón. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 25% de diclorometano en hexanos como eluyente) dio 4-bromo-2,6-dimetilbenzonitrilo como un sólido naranja. Rendimiento: 2,3 g (49%).

40 A 4-bromo-2,6-dimetilbenzonitrilo (1,84 g, 8,75 mmol) en THF anhídrico (95 ml), a -78°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos; 3,85 ml, 9,63 mmol) gota a gota durante 10 minutos. La solución se agitó a -78°C durante 1 hora y se añadió DMF anhidra (1,00 ml, 12,91 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y a 0°C durante 25 minutos. La reacción se inactivó con HCl 1 M, hasta pH de aproximadamente 3. La solución se vertió en agua (370 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (7 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y se evaporó para dar 4-formil-2,6-dimetilbenzonitrilo como un sólido de color amarillo-naranja (1,20 g, 86%).

45 50 Se agitaron 4-formil-2,6-dimetilbenzonitrilo (1,20 g, 7,53 mmol), MeOH anhídrico (80 ml), ortoformiato de trimetilo (18,0 ml, 164,5 mmol) y ácido alcansulfónico (0,050 g, 0,215 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 23 horas. Se añadió trietilamina (7,5 ml) y la solución se evaporó hasta un aceite. El aceite se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (5 x 75 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró, y se evaporó para proporcionar 4-(dimetoximetil)-2,6-dimetilbenzonitrilo como un aceite dorado-rojo. Rendimiento: 1,40 g (90%).

55 60 A 4-(dimetoximetil)-2,6-dimetilbenzonitrilo (0,86 g, 4,18 mmol) en THF anhídrico (40 ml), a 0°C en atmósfera de nitrógeno, se le añadió hidruro de litio y aluminio sólido (0,34 g, 8,94 mmol) en porciones durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se inactivó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> • 10H<sub>2</sub>O sólido, se agitó durante 10 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Los sólidos se trajeron por filtración y se lavaron con THF (100 ml). El filtrado se evaporó para dar (4-(dimetoximetil)-2,6-dimetil-fenil)metanamina como un semisólido de color marrón dorado. Rendimiento: 0,87 g (100%).

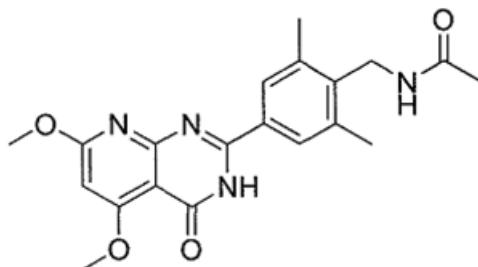
65 65 A (4-(dimetoximetil)-2,6-dimetil-fenil)metanamina (0,87 g, 4,18 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhídrico (20 ml), Et<sub>3</sub>N (5,84 ml, 41,89

mmol), a 0°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió anhídrido acético (0,44 ml, 4,65 mmol), seguido de DMAP (0,018 g, 0,147 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 23 horas. La mezcla se evaporó hasta un sólido. El sólido se agitó con NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y CHCl<sub>3</sub> (50 ml) durante 15 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (75 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y se evaporó para dar N-(4-(dimetoximetil)-2,6-dimetilbencil)acetamida como un sólido de color naranja claro (1,00 g, 95%).

A N-(4-(dimetoximetil)-2,6-dimetilbencil)acetamida (0,83 g, 3,30 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (65 ml) a 0°C se le añadió ácido trifluoroacético/agua (1:1, 10 ml) gota a gota. La solución se agitó a 0°C durante 1,75 horas. La solución se diluyó con agua (200 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 75 ml). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (200 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para dar N-(4-formil-2,6-dimetilbencil)acetamida como un sólido marrón. Rendimiento: 0,56 g (82%).

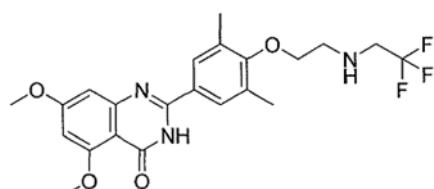
Se calentaron 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida (0,334 g, 1,70 mmol), N-(4-formil-2,6-dimetilbencil)acetamida (0,35 g, 1,70 mmol), N, N-dimetilacetamida anhídra (10 ml), bisulfito de sodio (58,5% en peso, 0,343 g, 1,87 mmol) y p-TsOH • H<sub>2</sub>O (0,065 g, 0,341 mmol) a 120°C durante 19,5 horas. La solución se evaporó al vacío y el residuo se trituró con agua (50 ml). El sólido amarillo se filtró y se lavó con agua (50 ml). El producto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400; 6% de metanol en diclorometano como eluyente) y se trituró con Et<sub>2</sub>O (6 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,202 g (31%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,89 (s, 1H), 7,93 (t, J = 4,49 Hz, 1H), 7,85 (s, 2H), 6,74 (d, J = 1,95 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 1,95 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 4,69 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,37 (s, 6H), 1,80 (s, 3H). MS (ES+) m/z: 382,18 (100%), 383,19.

Ejemplo 39. Preparación de N-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-bencil]acetamida



A una solución de 2-amino-4,6-dimetoxy-nicotinamida (300 mg, 1,52 mmol), N-(4-formil-2,6-dimetil-bencil)-acetamida (342 mg, 1,67 mmol) en N, N-dimetilacetamida (5 ml) se añadió hidrogenosulfito de sodio (58,5% en peso, 300 mg, 1,68 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (60 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150°C durante 17 horas en atmósfera de nitrógeno y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida a sequedad. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. El disolvente se evaporó y el compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; eluyendo con 5% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 78 mg (13%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,79 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,46 (s, 6H), 1,95 (s, 3H). MS (ES+) m/z: 383,13 (M+1).

Ejemplo 40. Preparación de 2-[3,5-dimetil-4-[2-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-etoxi]-fenil]-5,7-dimetoxy-3H-quinazolin-4-ona

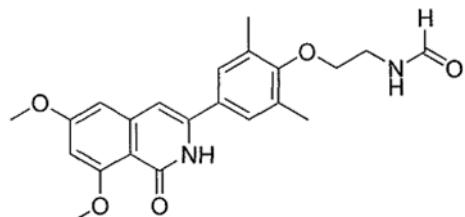


Una solución de 2-[4-(2-bromo-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxy-3H-quinazolin-4-ona (500 mg, 1,15 mmol) y 2,2,2-trifluoroethyl amina (1,14 g, 11,53 mmol) y TEA (5 ml) en DMF:THF (10: 5 ml) se calentó a 40°C durante 24 horas. A continuación, se añadió agua (100 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, después con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante el sistema Simpliflash, usando 2% de metanol en diclorometano como eluyente, para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 81 mg (15%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,44 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 6,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, br, 2H), 3,33 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,14 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 2,37 (s, 6 H). MS

(ES)  $m/z$ : 450,07 (M-1) (100%).

Ejemplo 41. Preparación de N-{2-[4-(6,8-dimetoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-2,6-dimetil-fenoxy]-etil}-formamida

5



10

15

A una suspensión de 3-[4-(2-hidroxi-etoxy)-3,5-dimetil-fenil]-6,8-dimetoxi-2H-isoquinolin-1-ona (0,80 g, 2,16 mmol), isoindol-1,3-diona (0,35 g, 2,38 mmol), y trifenilfosfina (0,85 g, 3,25 mmol) en THF (30 ml), se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,56 g, 3,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se lavó con éter para dar 2-{2-[4-(6,8-dimetoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-2,6-dimetil-fenoxy]-etil}-isoindol-1,3-diona como un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 1,11 g (bruto).

20

Se añadió hidrato de hidrazina (0,29 ml, 6,07 mmol) a la solución de 2-{2-[4-(6,8-dimetoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-2,6-dimetil-fenoxy]-etil}-isoindol-1,3-diona (1,01 g, 2,03 mmol) en etanol (20 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 5 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante el sistema Simpliflash, usando 5% de amoniaco 7 N en metanol con diclorometano como eluyente, para dar 3-[4-(2-amino-etoxy)-3,5-dimetil-fenil]-6,8-dimetoxi-2H-isoquinolin-1-ona como un sólido blanco. Rendimiento: 0,59 g (80,2%).

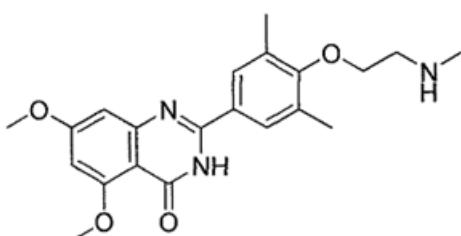
30

A una solución de 3-[4-(2-amino-etoxy)-3,5-dimetil-fenil]-6,8-dimetoxi-2H-isoquinolin-1-ona (0,30 g, 0,8 mmol) en ácido fórmico (20 ml), se calentó a reflujo durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió agua (100 ml) al residuo y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sólido. El producto se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, después con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante el sistema Simpliflash, usando 5% de amoniaco 7 N en metanol con diclorometano como eluyente, para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 97 mg (30%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO):  $\delta$  10,70 (s, 1H), 8,31 (br s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 6,67 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,45 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,48 (m, 3H), 2,25 (s, 6H). MS (ES)  $m/z$ : 397,11 (M+1) (100%).

40

Ejemplo de referencia 42. Preparación de 2-(3,5-dimetil-4-(2-(metilamino)etoxy)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona

45



50

55

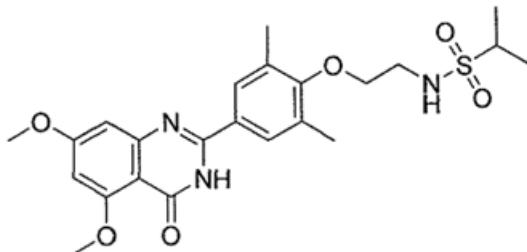
A una mezcla de 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (2,00 g, 5,40 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,977 ml, 7,02 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27,0 ml) se añadió lentamente MsCl (0,543 ml, 7,02 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 día, se añadió Et<sub>3</sub>N adicional (0,977 ml, 7,02 mmol) y MsCl (0,543 ml, 7,02 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas, a continuación se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (3 x 75 ml), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (75 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (75 ml). Un sólido blanco insoluble se recogió por filtración para proporcionar metanosulfonato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxy)etilo (0,890 g, 37%).

60

Una mezcla del compuesto metanosulfonato de 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxy)etilo (0,200 g, 0,446 mmol) y CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> al 33% en EtOH (5,00 ml) se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó sobre gel de sílice (12 g, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH) y el producto se liofilizó a partir de MeCN/H<sub>2</sub>O para proporcionar el compuesto del título (0,0968 g, 57%) como un sólido de color amarillo claro. <sup>1</sup>H

RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,90 (s, 2H), 6,73 (d, *J* = 2,29 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 2,29 Hz, 1H), 3,94-3,80 (m, 8H), 2,98 (t, *J* = 5,46 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,28 (m, 8H). MS (APCI) *m/z* 384 [C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>.

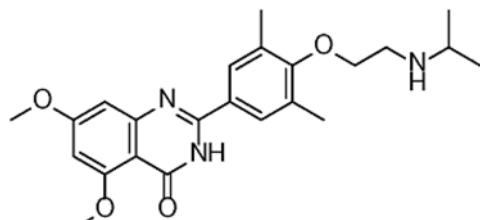
5 Ejemplo 43. Preparación de N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)propano-2-sulfonamida



Una mezcla de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehido (0,600 g, 4,00 mmol), N-(2-bromoetil)ftalimida (1,22 g, 4,80 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,829 g, 6,00 mmol), NaI (3,00 g, 20,0 mmol) en DMF (40,0 ml) se calentó a 80°C durante 2,5 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con NaOH 1 M (2 x 100 ml), HCl 1 M (2 x 100 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (75 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (40 g, hexanos/EtOAc) para proporcionar el éter esperado (0,300 g, 23%) como un sólido amarillo. Una mezcla de este éter (0,293 g, 0,907 mmol), 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida (0,178 g, 0,907 mmol), NaHSO<sub>3</sub> (94%, 0,100 g, 0,907 mmol) y p-TsOH • H<sub>2</sub>O (0,0173 g, 0,0907 mmol) en DMA (11,3 ml) se agitó a reflujo durante 1,5 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (250 ml), se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (3 x 75 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (75 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (40 g, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH) para proporcionar el producto esperado (0,075 g, 17%) como un sólido amarillo claro. Una mezcla del compuesto anterior (0,213 g, 0,426 mmol) y 2 M de metilamina en THF (25,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y se aisló 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4-(3H)-ona (0,036 g, 23%) como un sólido blanco.

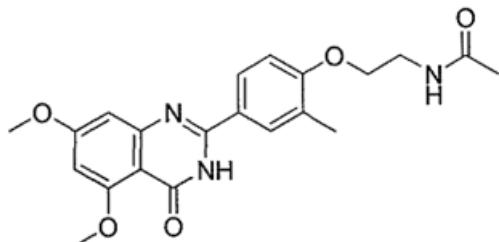
35 Una mezcla de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,125 g, 0,338 mmol), cloruro de 2-propilsulfonilo (0,040 ml, 0,36 mmol) y DBU (0,100 ml, 0,67 mmol) en THF (2,5 ml) se agitó a 60°C durante 18 horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH concentrado 92:7:1. La mezcla se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con 10% a 90% de CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1% para proporcionar el producto deseado. El producto se liofilizó a partir de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O para proporcionar el compuesto del título (0,080 g, 50%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 11,85 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,33 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82-3,86 (m, 5H), 3,21-3,39 (m, 3H), 2,31 (s, 6H), 1,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). APCI MS *m/z* 476 [m + H]<sup>+</sup>.

45 Ejemplo 44. Preparación de 2-(4-(2-(isopropilamino)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxi-quinazolin-4(3H)-ona



Una solución de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,200 g, 0,54 mmol) en EtOH (10 ml) y acetona (0,198 ml, 2,71 mmol) se trató con PtO<sub>2</sub> (0,050 g). La mezcla de reacción se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 48 horas. A continuación, la mezcla se filtró a través de Celite con lavados de etanol, se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice, para proporcionar el compuesto del título (0,155 g, 70%). El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con 10% a 90% de CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O con TFA al 0,1%, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,90 (s, 2H), 6,74 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,52 (s, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,83-3,89 (m, 8H), 2,89 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,75-2,84 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,01 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H); APCI MS *m/z* 412 [M + H]<sup>+</sup>.

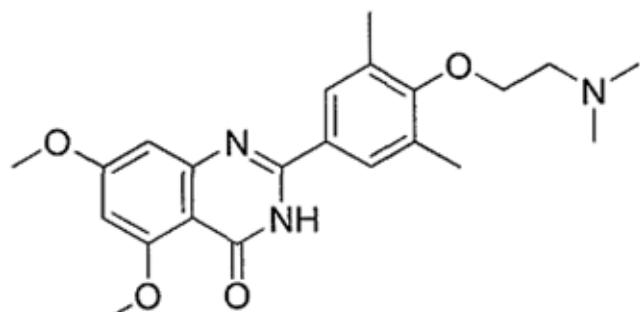
65 Ejemplo 45. Preparación de N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-metilfenoxi)etil)acetamida



2-(4-(2-aminoethoxy)-3-methylphenyl)-4,5,7-dimethoxyquinazolin-3(4H)-one se sintetizó como se ha descrito para la 2-(4-(2-aminoethoxy)-3,5-dimethylphenyl)-5,7-dimethoxyquinazolin-4(3H)-ona a partir de 3-metil-4-hidroxibenzaldehído (Véase el Ejemplo 43).

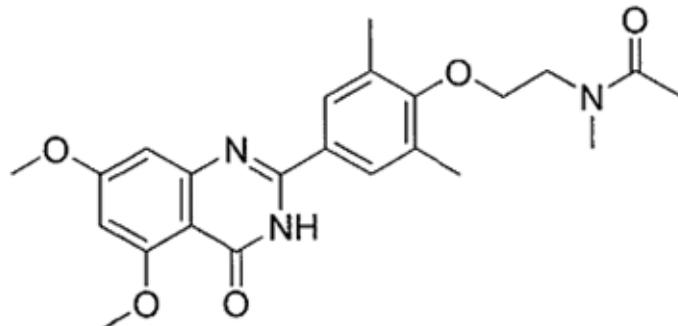
15 Una suspensión de 2-(4-(2-aminoethoxy)-3-methylphenyl)-5,7-dimethoxyquinazolin-4(3H)-ona (0,12 g, 0,33 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) se trató con  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,05 ml, 0,41 mmol) y cloruro de acetilo (0,026 ml, 0,37 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 97:3 a 90:10 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  a  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  a 92:7:1, para proporcionar el producto en bruto. La purificación adicional en una columna  $\text{C}_{18}$  de fase inversa, eluyendo con 10% a 90% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  en  $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,05%, proporcionó el compuesto del título (0,080 g, 61%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,65 (s, 1H), 7,93-8,18 (m, 3H), 7,05 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 6,50 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 4,07 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,35-3,52 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,83 (s, 3H). APCI MS  $m/z$  398 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 46. Preparación de 2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3,5-dimethylfenil)-5,7-dimethoxyquinazolin-4(3H)-ona



40 A una solución de 2-(4-(2-aminoethoxy)-3,5-dimethylfenil)-5,7-dimethoxyquinazolin-4(3H)-ona (0,150 g, 0,41 mmol) en  $\text{MeOH}$  (16 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) se añadió formaldehído acuoso al 37% (0,300 ml, 4,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Entonces,  $\text{NaBH}_4$  se añadió (0,078 g, 2,05 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió más formaldehído acuoso al 37% (1,0 ml) y se agitó durante 1 hora, momento en el cual,  $\text{NaBH}_4$  adicional se añadió (0,100 g, 2,63 mmol) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se redissolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 9: 1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  a 92: 7: 1  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  acuoso concentrado  $\text{NH}_4\text{OH}$ . El residuo se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa, eluyendo con 10% a 90%  $\text{CH}_3\text{CN}$  en  $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1%, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,070 g, 43%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,70 (s ancho, 1H), 7,90 (s, 2H), 6,74 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 6,52 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 3,84-3,89 (m, 8H), 2,64 (t,  $J$  = 5,8 Hz, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,24 (s, 6H). APCI MS  $m/z$  398 [M + H]<sup>+</sup>.

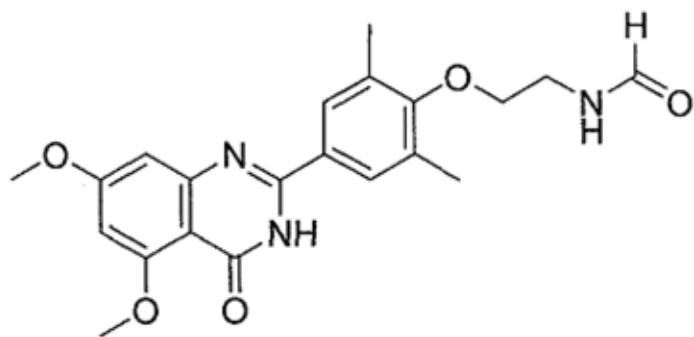
45 Ejemplo 47. Preparación de N-(2-(4-(5,7-dimetoxy-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimethylfenoxi) etil)-N-metilacetamida



15 A una solución de 2-(3,5-dimetilo-4-(2-(metilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,110 g, 0,287 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,080 ml, 0,574 mmol), seguido de cloruro de acetilo (0,022 ml, 0,315 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 10 minutos, se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1, seguido de HPLC de fase inversa, eluyendo con 10% a 90% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  en  $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1%, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,078 g, 64%).  $^1\text{H}$  RMN (mezcla de rotámeros de amida, 300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta$  11,85 (s, 1H), 7,90 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 2H), 6,74 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 6,52 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 3,84-3,95 (m, 8H), 3,65-3,74 (m, 2H), 3,12 (s, 1,5H), 2,92 (s, 1,5H), 2,27 (d,  $J$  = 1,1 Hz, 6H), 2,11 (s, 1,5H), 2,03 (s, 1,5H) APCI MS  $m/z$  424 [MH] $^+$ .

20

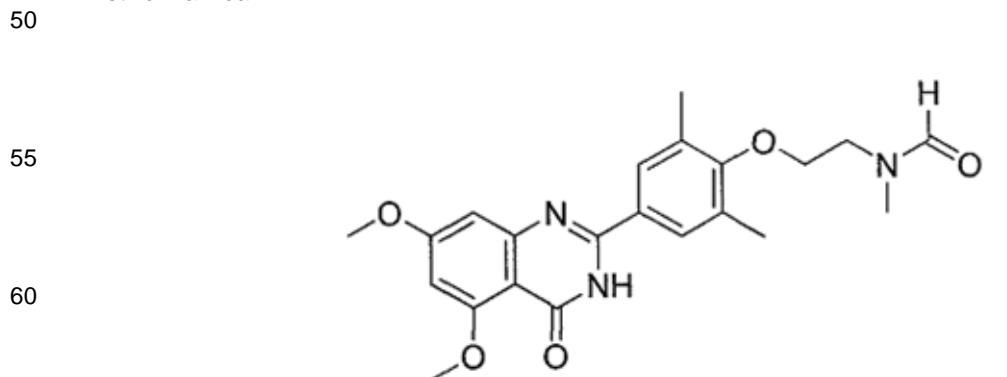
Ejemplo 48. Preparación de N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)-2,6-dimethylfenoxi)ethyl)formamida



40 Una solución de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,086 g, 0,23 mmol) en etanol (10 ml) y formiato de metilo (0,028 ml, 0,46 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. En este momento, se añadió una porción adicional de formiato de metilo (5 ml, 80,6 mmol) y la mezcla se calentó a refluro durante 4 días. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado 92:7:1. El producto se liofilizó a partir de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  para dar el compuesto del título (0,065 g, 71%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta$  11,84 (s, 1H), 8,29-8,37 (m, 1H), 8,11 (d,  $J$  = 1,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 2H), 6,74 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 6,52 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,79-3,84 (m, 5H), 3,47-3,53 (m, 2H), 2,29 (s, 6H) APCI MS  $m/z$  396 [m - H] $^+$ .

45

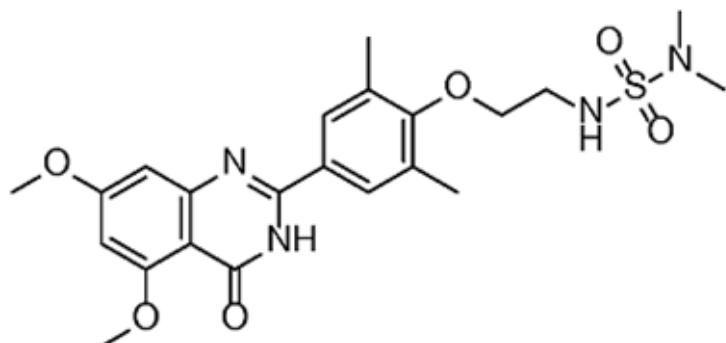
Ejemplo 49. Preparación de N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)-2,6-dimethylfenoxi)ethyl)-N-metilformamida



A una solución de 2-(3,5-dimetil-4-(2-(metilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,080 g, 0,21 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió formiato de metilo (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas, se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,080 g, 93%):  $^1\text{H}$  RMN (mezcla de rotámeros de amida, 300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,85 (s, 1H), 8,12 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 2H), 6,74 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 6,52 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 3,88-3,93 (m, 5H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,68 (m, 2H), 3,08 (s, 0,5H), 2,88 (s, 0,5H), 2,25-2,35 (m, 6H); APCI MS  $m/z$  410 [MH] $^+$ .

Ejemplo 50. Preparación de N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)dimetilamino-N-sulfonamida

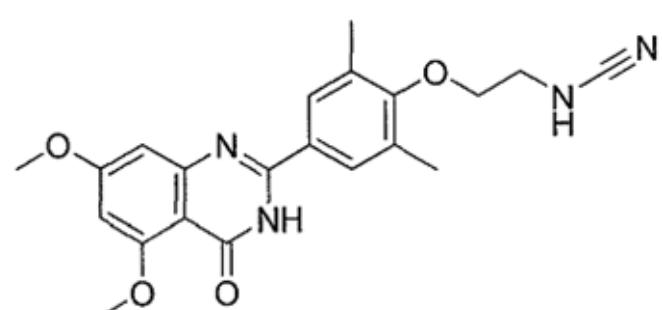
10



Una solución de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,150 g, 0,41 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se trató con  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,083 g, 0,82 mmol), a continuación, cloruro de dimetilsulfamoilo (0,065 g, 0,45 mmol), y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió DBU (0,100 ml) y se continuó agitando durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, se añadió cloruro de dimetilsulfamoilo adicional (0,150 ml), y se continuó calentando a reflujo durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 100% ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado 92:7:1). El sólido resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con 10% a 90% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  en  $\text{H}_2\text{O}$  con TFA al 0,1%. Los sólidos se trituraron a continuación con  $\text{CH}_3\text{CN}$  para dar el compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,20 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 6,82 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 6,5 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 4,72-4,80 (m, 1H), 3,93-3,98 (m, 8H), 3,46-3,56 (m, 2H), 2,87 (s, 6H), 2,38 (s, 6H); ESI MS  $m/z$  477 [M + H] $^+$ .

Ejemplo 51. Preparación de N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi) etil) cianamida

40

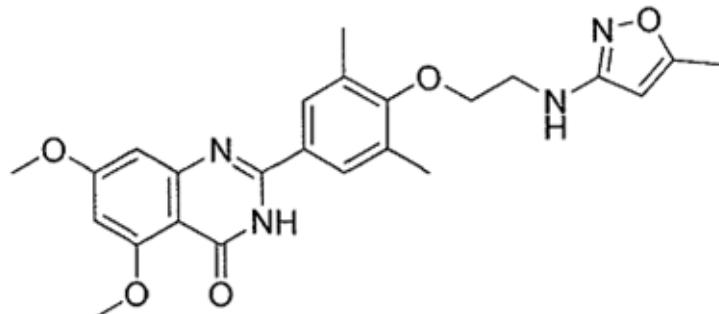


A una solución de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,150 g, 0,41 mmol) en  $\text{MeOH}$  (15 ml) se añadió  $\text{BrCN}$  (0,043 g, 0,41 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (0,044 g, 0,52 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 2% a 10% de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , proporcionó el compuesto del título (0,120 g, 74%) como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,85 (s, 1H), 7,82-7,92 (m, 2H), 7,3-7,14 (m, 1H), 6,72 (d,  $J$  = 1,4 Hz, 1H), 6,59 (d,  $J$  = 1,4 Hz, 1H), 3,81-3,93 (m, 8H), 3,15-3,29 (m, 2H), 2,28 (s, 6H). APCI MS  $m/z$  395 [M + H] $^+$ .

60

Ejemplo 52. Preparación de 2-(3,5-dimetil-4-(2-(5-metilisoxazol-3-ilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona



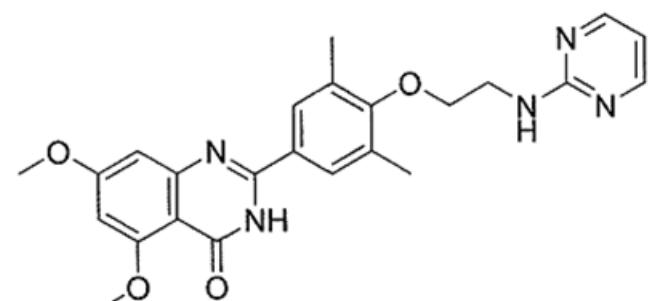
A una solución de 5-metilisoxazol-3-amina (1,0 g, 10,2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,03 g, 10,2 mmol) y cloruro de bromoacetilo (1,60 g, 10,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se lavó con agua (100 ml), a continuación solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, y se concentró, para proporcionar 2-bromo-N-(5-metilisoxazol-3-il)acetamida como un sólido blanco (1,2 g, 55%).

20 A una solución de 2-bromo-N-(5-metilisoxazol-3-il)acetamida (0,223 g, 1,0 mmol) en THF (10 ml) bajo nitrógeno se añadió  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  1,0 M (3,0 ml, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se inactivó con  $\text{NaOH}$  1 M, se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:1 hasta acetato de etilo al 100%, para proporcionar N-(2-bromoetil)-5-metilisoxazol-3-amina en forma de un sólido blanco (0,061 g, 30%).

30 A una solución de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehído (0,036 g, 0,24 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,050 g, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 30 minutos. Despues de este tiempo, se añadió una solución de N-(2-bromoetil)-5-metilisoxazol-3-amina (0,060 g, 0,29 mmol) en DMF (1,5 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/heptano 1:1 hasta acetato de etilo al 100%, para proporcionar 3,5-dimetil-4-(2-(5-metilisoxazol-3-ilamino)etoxi)benzaldehído (0,028 g, 26%).

35 Una mezcla de 3,5-dimetil-4-(2-(5-metilisoxazol-3-ilamino)etoxi)benzaldehído (0,121 g, 0,44 mmol), 2-amino-4,6-dimetoxibenzamida (0,087 g, 0,44 mmol),  $\text{NaHSO}_3$  (0,050 g, 0,48 mmol) y  $\text{p-TsOH}$  (0,008 g, 0,044 mmol) en DMA (3 ml) se calentó a 155°C en atmósfera de nitrógeno durante 9 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (100 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 100% de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 100% de  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado 92:7:1, para proporcionar el compuesto del título (0,129 g, 65%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,99 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 6,77 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 6,55 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,70-4,72 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,55-3,61 (m, 4H), 2,22 (s, 6H), 2,21 (s, 3H). APCI MS  $m/z$  451 [ $m + \text{H}$ ]<sup>+</sup>.

45 Ejemplo 53. Preparación de 2-(3,5-dimetil-4-(2-(pirimidin-2-ilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona

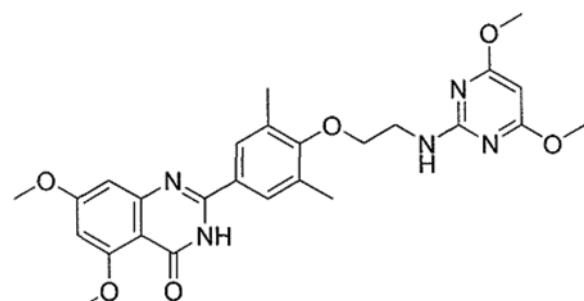
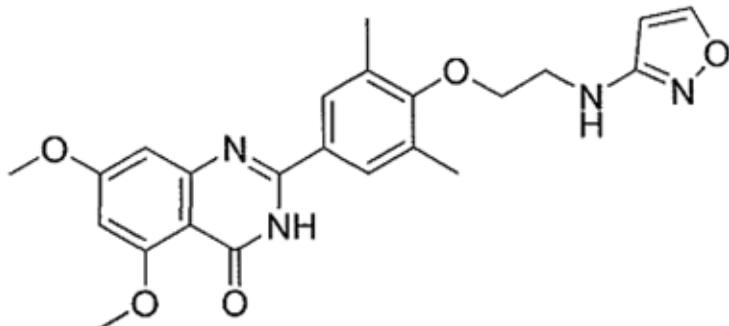


60 A una solución de 2-(4-(2-aminoetoxi)-3,5-dimethyl-phenyl)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona (0,145 g, 0,40 mmol) en t-butanol (10 ml) se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,06 ml, 0,47 mmol) y 2-cloropirimidina (0,045 g, 0,40 mmol). La reacción se agitó y se calentó a temperatura de reflujo durante la noche, a continuación se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 95:5 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , proporcionó el compuesto del título (0,038 g, 21%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,29 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,31 (t,  $J$  = 6,1 Hz, 1H), 6,72 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 6,58 (t,  $J$  = 4,7 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,95 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 1H), 3,88 (s,

3H), 3,84 (s, 3H), 3,65-3,71 (m, 2H), 2,25 (s, 6H). ESI MS *m/z* 448 [M + H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 54. Preparación de 2-(4-(2-(isoxazol-3-ilamino)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona

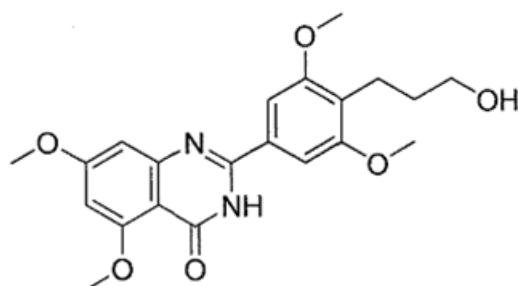
- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- Chemical structure of 2-(4-(2-(isoxazol-3-ilamino)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona:
- Chemical structure of 2-(4-(2-(4,6-dimetoxi-2-ilamino)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona:
- Ejemplo 55. Preparación de 2-(4-(2-(4,6-dimetoxi-2-ilamino)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona



Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 51 anterior, el compuesto del título se elaboró a partir de 2-

cloro-4,6-dimetoxipirimidina (0,071 g, 0,40 mmol) con un rendimiento del 35%.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,82 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,22 (t,  $J$  = 6,1 Hz, 1H), 6,72 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,90-4,02 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,59-3,72 (m, 2H), 2,27 (s, 6H). APCI MS  $m/z$  506 [MH]<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 56. Preparación de 2-[4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dimetoxi-fenil]-5,7-dimetoxi-3*H*-quinazolin-4-ona



20 A una solución agitada de 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído (5,87 g, 32,2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) y piridina (8,6 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (10,0 g, 35,4 mmol) a 0°C. Despues de completar la adición, se continuó la agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró, y se concentró. El producto en bruto, éster 4-formil-2,6-dimetoxifenílico del ácido trifluorometanosulfónico, se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 10,0 g (98,9%).

25 A una solución agitada de éster 4-formil-2,6-dimetoxifenílico de ácido trifluorometanosulfónico (8,00 g, 25,4 mmol) en DMF anhidra (80 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadieron secuencialmente trietilamina (5,14 g, 50,8 mmol), acrilato de metilo (21,9 g, 254,0 mmol), 1,3-bis-(difenilfosfino)propano (0,84 g, 2,03 mmol), y acetato de paladio (0,40 g, 1,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 115°C durante 16 horas. La DMF se eliminó a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con solución de HCl 1 N (2 x 50 ml), y solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; eluyendo con hexano/acetato de etilo = 3:1) para dar el éster metílico del ácido 3-(4-formil-2,6-dimetoxifenil)acrílico. Rendimiento: 4,0 g (62%).

35 A una solución de éster metílico del ácido 3-(4-formil-2,6-dimetoxi-fenil)-acrílico (5,00 g, 20,0 mmol) en metanol (80 ml), se añadió hidróxido de sodio 1,5 N (45 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó el metanol y se añadió ácido acético (4,0 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (200 ml), después se acidificó, hasta pH 3, con HCl 2 N. El sólido se filtró y se lavó adicionalmente con agua fría (100 ml) para obtener ácido 3-(4-formil-2,6-dimetoxifenil)-acrílico como un sólido amarillo. Rendimiento: 4,20 g (89%).

45 A una solución de ácido 3-(4-formil-2,6-dimetoxi-fenil)-acrílico (4,20 g, 17,7 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (3,5 ml) en etanol (80 ml) se añadió Pd/C (400 mg, 10% en peso). La suspensión se agitó vigorosamente bajo 1 bar de presión de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se evaporó. El residuo se vertió en HCl 1 N enfriado (200 ml), el sólido se filtró, y se lavó adicionalmente con agua fría (100 ml) para dar una mezcla de ácido 3-(4-formil-2,6-dimetoxifenil)-propiónico y ácido 3-(4-hidroximetil-2,6-dimetoxifenil)-propiónico como un sólido blanco. Rendimiento: 3,30 g.

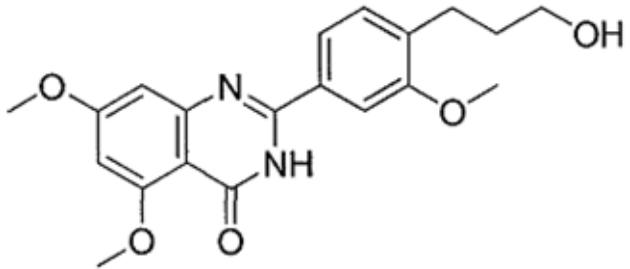
50 A una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (1,00 g, 26,3 mmol) en THF anhidro (40 ml) se añadió gota a gota una solución de una mezcla de ácido 3-(4-formil-2,6-dimetoxi-fenil)-propiónico y ácido 3-(4 hidroximetil-2,6-dimetoxifenil)-propiónico (3,30 g, 13,8 mmol). Despues de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La suspensión se diluyó con THF (20 ml) y se añadió otra porción de  $\text{LiAlH}_4$  (0,60 g, 15,8 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora adicional. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó cuidadosamente con solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (8 ml), se acidificó hasta pH 1-2 con HCl 2 N, y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 3-(4-hidroximetil-2,6-dimetoxi-fenil)-propan-1-ol como un sólido cristalino incoloro. Rendimiento: 3,08 g (98,7%).

60 A una solución de 3-(4-hidroximetil-2,6-dimetoxi-fenil)-propan-1-ol (3,08 g, 13,6 mmol) en etanol (50 ml) se añadió  $\text{MnO}_2$  activado (4,15 g, 47,6 mmol) y la suspensión resultante se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; eluyendo con 2:1 de hexano y acetato de etilo) para dar 4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dimetoxibenzaldehído. Rendimiento: 1,10 g (36%).

65 A una solución de 2-amino-4,6-dimetoxi-benzamida (0,35 g, 1,78 mmol) y 4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dimetilbenzaldehído (0,40 g, 1,78 mmol) en N, N-dimetilacetamida (8 ml) se añadieron  $\text{NaHSO}_3$  (0,35 g, 1,96 mmol) y p-TSA (34 mg, 0,18 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 115-120°C durante 5 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura

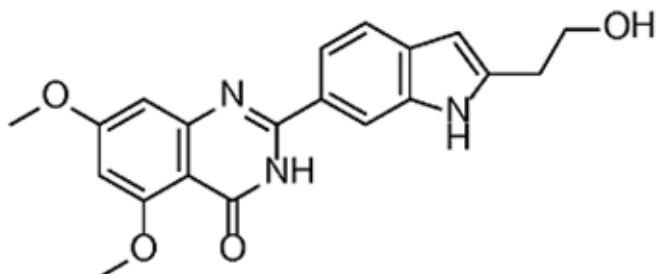
ambiente. La N, N-dimetilacetamida se separó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y el pH se ajustó a 7 mediante la adición de solución de bicarbonato de sodio. El sólido se recogió y se lavó con éter y se mezcló adicionalmente con metanol (30 ml) y se agitó durante 1 hora, se filtró, y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,25 g (35%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,13 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,86 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 6,47 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 6H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 2,86 (t,  $J$  = 6,6 Hz 2H), 2,27 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 1H), 1,81 (m, 2H). MS (ES $^+$ )  $m/z$ : 401,49 (M + 1).

Ejemplo 57. Preparación de 2-[4-(3-hidroxi-propil)-3-metoxi-fenil]-5,7-dimetoxi-3*H*-quinazolin-4-ona

- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- 
- A una solución agitada de 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído (5,00 g, 32,8 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) y piridina (8 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (10,19 g, 36,1 mmol) a 0°C. Después de completar la adición, se continuó la agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml). La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 20% acetato de etilo en hexanos como eluyente) para dar éster 4-formil-2-metoxifenílico del ácido trifluorometanosulfónico. Rendimiento: 8,00 g, (85%).
- A una solución agitada de éster 4-formil-2-metoxifenílico del ácido trifluorometanosulfónico (5,00 g, 17,5 mmol) en DMF anhidra (75 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añadieron secuencialmente trietilamina (3,50 g, 34,5 mmol), acrilato de etilo (17,50 g, 174,7 mmol), 1,3-bis-(difenilfosfino)propano (0,40 g, 0,96 mmol), y acetato de paladio (II) (0,20 g, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 5 horas. La DMF se eliminó a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con solución de HCl 1 N (2 x 50 ml), y solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 20% acetato de etilo en hexanos como eluyente) para dar éster etílico del ácido 3-(4-formil-2-metoxi-fenil)-acrílico como un sólido beige. Rendimiento: 3,00 g (73%).
- A una solución de éster etílico del ácido 3-(4-formil-2-metoxi-fenil)-acrílico (3,00 g, 13,6 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (3,0 ml) en etanol (100 ml) se añadió Pd/C (10% en peso, 400 mg). La suspensión se hidrogenó bajo 25 psi de presión durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se evaporó. El residuo se vertió en HCl 1 N enfriado (200 ml), el sólido se filtró y se lavó adicionalmente con agua fría (100 ml) para dar un éster etílico del ácido 3-(4-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-propiónico como un sólido beige. Rendimiento: 2,80 g (93%).
- A una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (0,51 g, 26,3 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió gota a gota una solución de éster etílico del ácido 3-(4-hidroximetil-2-metoxifenil)-propiónico (2,5 g, 11,1 mmol) en THF (10 ml). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a refluo durante 3 horas. A continuación, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó cuidadosamente con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (8 ml), se acidificó hasta pH aproximadamente 1-2 con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró, para proporcionar 3-(4-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-propan-1-ol como un sólido cristalino incoloro. Rendimiento: 1,80 g (90%).
- A una solución de 3-(4-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-propan-1-ol (1,8 g, 9,1 mmol) en etanol (50 ml) se añadió MnO<sub>2</sub> activado (2,79 g, 32,0 mmol) y la suspensión resultante se agitó a refluo durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 2:1 de hexano y acetato de etilo como eluyente) para dar 4-(3-hidroxi-propil)-3-metoxibenzaldehído. Rendimiento: 1,2 g (67%).
- A una solución de 2-amino-4,6-dimetoxi-benzamida (0,48 g, 2,44 mmol) y 4-(3-hidroxi-propil)-3-metoxi-benzaldehído (0,40 g, 2,05 mmol) en N, N-dimetilacetamida (10 ml) se añadieron NaHSO<sub>3</sub> (58,5% en peso, 0,40 g, 2,25 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (78 mg, 0,41 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 16 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y el pH se ajustó hasta aproximadamente 7 mediante la adición de solución de bicarbonato de sodio. El sólido se filtró y se lavó con agua. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna

(gel de sílice de malla 230-400; 5% de metanol en diclorometano como eluyente) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 0,35 g (46%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,02 (s, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,28 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 6,53 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 1H), 4,48 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 3,90 (d,  $J$  = 4,2 Hz, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,44 (q,  $J$  = 6,6 Hz, 2H), 2,65 (t,  $J$  = 7,4 Hz 2H), 1,71-1,67 (m, 2H). MS (ES $^+$ )  $m/z$  371,51 (M+1).

Ejemplo 58. Preparación de 2-[2-(2-hidroxietil)-1H-indol-6-il]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona



- A una solución desgasificada de metil-3-amino-4-yodobenzoato (2,00 g, 7,22 mmol) en una mezcla de DMF-triethylamina 5:1 (30 ml) se añadieron  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,25 g, 0,36 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,41 g, 2,16 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. Se añadió gota a gota una solución desgasificada de 2-(3-butiniloxi) tetrahidro-2H-pirano (1,7 ml, 10,83 mmol) en una mezcla de DMF-triethylamina 5:1 (12 ml) a 75°C durante un período de 45 minutos bajo nitrógeno. Poco después de la adición, la TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 2:1 de hexanos y acetato de etilo como eluyente) para obtener éster metílico del ácido 3-amino-4-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-but-1-il]benzoico como un sólido marrón. Rendimiento: 1,70 g (78%). A una solución agitada de éster metílico del ácido 3-amino-4-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-but-1-il]benzoico (1,68 g, 5,55 mmol) en piridina anhidra (5 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,43 ml, 6,11 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La agitación continuó a 0°C. Después de 30 minutos, la TLC mostró que la reacción se había completado. La piridina se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se lavó con solución acuosa de HCl 2 N (20 ml), agua (2 x 15 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml). Después de secar sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se eliminó el disolvente para obtener éster metílico del ácido 3-acetilamino-4-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-but-1-il]benzoico como un sólido beige. Rendimiento: 1,67 g (87%). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- Se añadió una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio (9,67 ml, 9,67 mmol) en THF a una solución de éster metílico del ácido 3-acetilamino-4-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-but-1-il]benzoico (1,67 g, 4,83 mmol) en THF anhidro (20 ml) a temperatura ambiente. La solución de color marrón rojizo resultante se calentó a refluo durante 2 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se recogió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; diclorometano como eluyente) para dar el éster metílico del ácido 2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]-1H-indol-6-carboxílico como un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 1,27 g (87%).
- A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,32 g, 8,37 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió una solución de éster metílico del ácido 2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]-1H-indol-6-carboxílico (1,27 g, 4,19 mmol) en THF anhidro (10 ml) a una temperatura de -30°C a -20°C gota a gota durante un período de 15 minutos bajo nitrógeno. La temperatura se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la agitación continuó durante 15 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0°C, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante el sistema Simpliflash (acetato de etilo-hexanos 3:2 como eluyente) para dar {2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]-1H-indol-6-il}-metanol en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 0,61 g (53%).
- Se añadió IBX (0,62 g, 2,21 mmol) a una solución de {2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]-1H-indol-6-il}-metanol (0,61 g, 2,21 mmol) en DMSO (10 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se convirtió en una solución clara. Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y durante este tiempo precipitó algo de sólido. Se añadió agua (50 ml), se filtró el sólido y se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se recogió y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. La eliminación del disolvente dio 2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]-1H-indol-6-carbaldehído

en forma de un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 0,60 g (99%).

A una solución de 2-amino-4,6-dimetoxi-benzamida (0,48 g, 2,42 mmol) y 2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxy) etil]-1H-indol-6-carbaldehído (0,60 g, 2,20 mmol) en N, N-dimetilacetamida (20 ml) se añadieron NaHSO<sub>3</sub> (58,5% en peso, 0,60 g, 3,30 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,17 g, 0,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 20 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se eliminó la N, N-dimetilacetamida bajo presión reducida. El residuo se diluyó con solución saturada de carbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con diclorometano (4 x 25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido. El disolvente se eliminó y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400; 7% de metanol en diclorometano como eluyente). Rendimiento: 0,45 g (56%). El compuesto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 123 mg. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,89 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,80 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,78-3,73 (m, 2H), 2,92 (t, J = 7,2 Hz, 2H). MS (ES +) m/z 366,54 (100%, M + 1).

#### Ejemplo 59. Cuantificación de ARNm de hIL-6

En este ejemplo, se cuantificó el ARNm de hIL-6 en células de cultivo de tejidos para medir la inhibición de la transcripción de hIL-6 cuando se tratan con un compuesto de la presente invención.

Se sembró (3,2 x 10<sup>5</sup> células por pocillo) en una placa de 96 pocillos una línea de células de linfoma leucémico monocítico humano (U937) en 100 µl de RPMI 1640 + 10% de FBS y se diferenció en macrófagos con PMA (60 ng/ml) durante 3 días antes de la adición del compuesto de interés. Las células se pretrataron durante 1 h con el compuesto de ensayo en DMSO antes de la estimulación con lipopolisacárido de *Escherichia coli* a 1 µg/ml. Las células se incubaron durante 3 h antes de la recogida. En el momento de la recogida, se aclararon las células en 200 µl de PBS. Se añadió solución de lisis celular (70 µl) a las células durante 10 min y a continuación se preparó ARNm utilizando la "mRNA Catcher PLUS plate" (Invitrogen), de acuerdo con el protocolo suministrado.

A continuación, se usó el ARNm eluido aislado en una reacción de PCR cuantitativa en tiempo real de una sola etapa utilizando los componentes del kit UltraSense junto con mezclas de cebadores-sondas de Applied Biosystems. Se amplificaron 10 µl de plantilla con 1,75 µl de cebador-sonda de IL-6 y 1 µl de cebador-sonda de hCyclophilin y la reacción se llevó a cabo en multiplex. Se analizó en tiempo real los datos de PCR, normalizando los valores de Ct para hIL-6 a hCyclophilin, antes de determinar las veces de inducción de cada muestra desconocida, en relación con el control.

En la Tabla 2, un compuesto activo es uno que causa una inhibición ≥ 20% en ARNm de IL-6 en una concentración de menos de o igual a 10 µM.

40

Tabla 2.

Ejemplo/ejemplo de referencia	Inhibición de la expresión de IL-6
1	Activa
2	Activa
3	Activa
4	Activa
5	Activa
6	Activa
7	Activa
8	Activa
9	Activa
10	Activa
11	Activa
12	Activa
13	Activa
14	Activa
15	Activa
16	Activa
17	Activa
18	Activa
19	Activa
20	Activa
21	Activa

22	Activa
23	Activa
24	Activa
25	Activa
26	Activa
27	Activa
28	Activa
29	Activa
30	Activa
31	Activa
32	Activa
33	Activa
34	Activa
35	Activa
36	Activa
37	Activa
38	Activa
39	Activa
40	Activa
41	Activa
42	Activa
43	Activa
44	Activa
45	Activa
46	Activa
47	Activa
48	Activa
49	Activa
50	Activa
51	Activa
52	Activa
53	Activa
54	Activa
55	Activa
56	Activa
57	Activa
58	Activa

Ejemplo 60. Cuantificación de ARNm de hVCAM-1

En este ejemplo, se cuantificó el ARNm de hVCAM-1 en células de cultivo de tejidos para medir la inhibición de la transcripción de hVCAM cuando se trató con un compuesto de la presente invención.

Se sembró en una placa de 96 pocillos una línea de células endoteliales de la vena umbilical humana (HUV-EC-C) ( $5,0 \times 10^3$  células/pocillo) en 100  $\mu$ l de medio completo EGM y se incubó durante 24 h antes de la adición del compuesto de interés. Las células se pretrataron durante 1 h con el compuesto de ensayo en DMSO antes de la estimulación con factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (10 ng/ml). Las células se incubaron durante 24 h adicionales antes de la recogida. En el momento de la recogida, se enjuagaron las células en 200  $\mu$ l de PBS y la solución de lisis celular (70  $\mu$ l) se añadió a continuación a las células durante 10 min. A continuación, se preparó ARNm utilizando el "mRNA Catcher PLUS plate" (Invitrogen), de acuerdo con el protocolo suministrado.

A continuación, se usó el ARNm se eluyó en una reacción de PCR cuantitativa en tiempo real de una sola etapa, utilizando los componentes del kit UltraSense junto con mezclas de cebadores-sondas de Applied Biosystems. Se amplificaron 10  $\mu$ l de plantilla con 1,75  $\mu$ l de cebador-sonda hVCAM-1 y 1  $\mu$ l de cebador-sonda de hCyclophilin, y la reacción se llevó a cabo en multiplex. Se analizó en tiempo real los datos de PCR, normalizando los valores de Ct para hVCAM-1 a hCyclophilin, antes de determinar las veces de inducción de cada muestra desconocida, en relación con el control.

En la Tabla 3, un compuesto activo es uno que causa una inhibición  $\geq 20\%$  en ARNm de VCAM-1 a una concentración de menos de o igual a 10  $\mu$ M.

Tabla 3

Ejemplo/Ejemplo de referencia	Inhibición de la expresión de VCAM-1
3	Activo
4	Activo
5	Activo
7	Activo
9	Activo
10	Activo
15	Inactivo
17	Inactivo
18	Activo
20	Activo
21	Inactivo
22	Activo
23	Activo
25	Activo
26	Activo
28	Activo
29	Activo
30	Inactivo
31	Activo
32	Activo
33	Activo
34	Activo
35	Activo
36	Activo
37	Inactivo
38	Activo
39	Activo
40	Activo
42	Activo
44	Activo
47	Activo
51	Activo
58	Activo

5

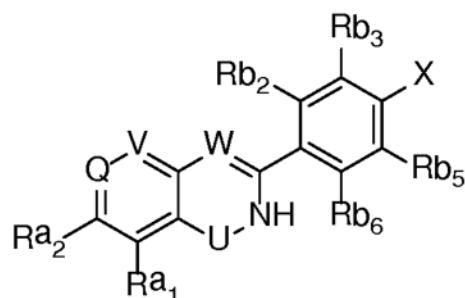
También se describe en el presente documento los siguientes puntos:

1. Procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 en un sujeto que comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I:

10

15

20



(I)

25

o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, o hidrato del mismo, en el que:

Q se selecciona entre N y CRa<sub>3</sub>;

V se selecciona entre N y CRa<sub>4</sub>;

W se selecciona entre N y CH;

U se selecciona entre C=O, C=S, SO<sub>2</sub> y S=O;  
 X se selecciona entre OH, SH, NH<sub>2</sub>, S(O)H, S(O)<sub>2</sub>H, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)NH<sub>2</sub>, NHAc y NHO<sub>2</sub>Me;  
 Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>3</sub> y Ra<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno;

- 5 Ra<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, amino, amida, y halógeno;  
 Rb<sub>2</sub> y Rb<sub>6</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo y flúor;  
 Rb<sub>3</sub> y Rb<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y  
 Rb<sub>2</sub> y Rb<sub>3</sub> y/o Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> pueden estar conectados para formar un cicloalquilo o un heterociclo,
- 10 siempre que al menos uno de Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub> y Ra<sub>4</sub> no sea hidrógeno.

2. Procedimiento, según el punto 1, en el que

U es C=O;

Q es CRa<sub>3</sub>;

- 15 X se selecciona entre OH, NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHAc y NHO<sub>2</sub>Me;

Ra<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Ra<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino, amida y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

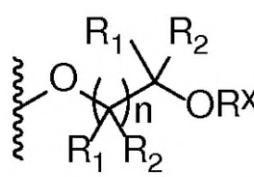
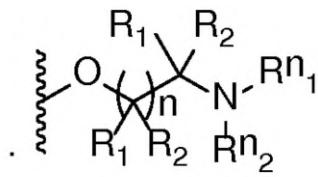
Ra<sub>3</sub> y Ra<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

Rb<sub>2</sub> y Rb<sub>6</sub> son ambos hidrógeno; y

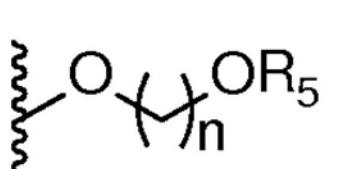
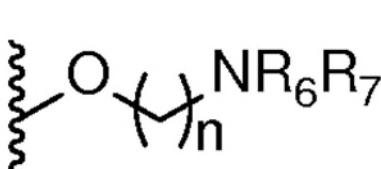
- 20 Rb<sub>3</sub> y Rb<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno.

3. Procedimiento, según el punto 2, en el que

Ra<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, metoxi,

- 25 
- 30 
- en las que  
 n es 0, 1, o 3;
- 35 R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropilo y halógeno, en las que si n es 1, entonces R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>', R<sub>1</sub> y R<sub>1</sub>', R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>', o R<sub>2</sub> y R<sub>1</sub>' pueden formar un doble enlace, en el que dicho doble enlace puede ser cis, trans, o una mezcla de los mismos;
- Rx se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y arilo;
- Rn<sub>1</sub> y Rn<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y arilo.

- 40 4. Procedimiento, según el punto 2, en el que  
 Ra<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, metoxi,

- 45 
- 50 
- en las que  
 n es 1, 2, o 3;
- 55 R<sub>5</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con uno o más grupos seleccionados entre metilo, fenilo y piridinilo;
- R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido.

5. Procedimiento, según el punto 4, en el que Ra<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, metoxi, 2-metoxi-etoxy, 2-dimetilamino-etoxy, 2-benciloxi-etoxy, y 2-(piridin-3-ilmetoxi)etoxy.

6. Procedimiento, según el punto 2, en el que Ra<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido.

7. Procedimiento, según el punto 6, en el que Ra<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno y metoxi.

- 65 8. Procedimiento, según el punto 2, en el que X es OH.

9. Procedimiento, según el punto 2, en el que:  
 Ra<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, metoxi,

5

10

15

en las que

n es 0, 1, o 3;

R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropilo, y halógeno, en las que si n es 1, entonces R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>', R<sub>1</sub> y R<sub>1</sub>', R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>', o R<sub>2</sub> y R<sub>1</sub>' pueden formar un doble enlace, en el que dicho doble enlace puede ser cis, trans, o una mezcla de los mismos;

20

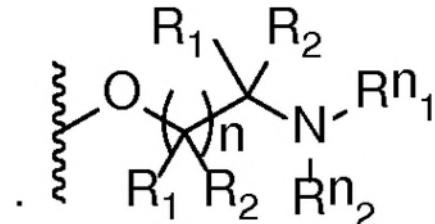
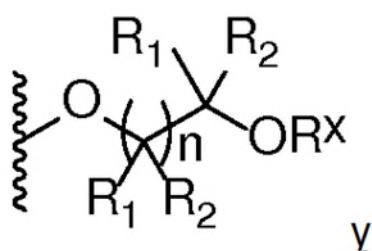
Rx se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y arilo;

Rn<sub>1</sub> y Rn<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y arilo.

25

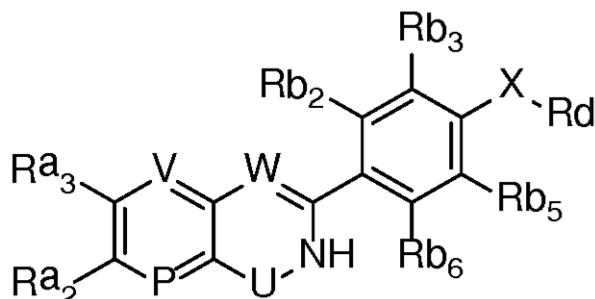
10. Procedimiento, según el punto 2, en el que:

Ra<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, metoxi,



2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxi-6-(morpholinometil)quinazolin-4(3H)-ona;  
 5-2-dimetilamino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona;  
 7-(2-amino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 5 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona;  
 7-(2-benciloxi-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-7-[2-(piridin-3-ilmetoxi)etoxi]-3H-quinazolin-4-ona;  
 7-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-4-ilamino)-3H-quinazolin-4-ona;  
 10 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-2-ilamino)-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona; y  
 N-((2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)metil)metanosulfonamida, o un  
 tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o hidrato de los mismos.

15 17. Procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula II:



35 o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, o hidrato del mismo, en el que:  
 P se selecciona entre N y CRa1;  
 V se selecciona de N y CRa4;  
 W se selecciona de N y CH;  
 40 U se selecciona de C=O, C=S, SO<sub>2</sub>, S=O y SR<sub>1</sub>;  
 X se selecciona entre O, S, CH<sub>2</sub> y NH;  
 Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>3</sub>, y Ra<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y  
 halógeno;  
 Ra<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclo, amino, amida, fluoro y bromo;  
 45 Rb<sub>2</sub> y Rb<sub>6</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo y fluoruro;  
 Rb<sub>3</sub> y Rb<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 halógeno y amino;  
 Rb<sub>2</sub> y Rb<sub>3</sub> y/o Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> pueden estar conectados para formar un cicloalquilo, fenilo o heterociclo; y  
 50 Rd se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el que Rd puede ser conectado a Rb<sub>3</sub> o  
 Rb<sub>5</sub> para formar un heterociclo,  
 siempre que  
 al menos uno de Ra<sub>1</sub>, Ra<sub>2</sub>, Ra<sub>3</sub> y Ra<sub>4</sub> no es hidrógeno;  
 si -XRd es -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, entonces Rb<sub>3</sub> no es pirrolidina; y  
 si -XRd es -OMe, entonces Ra<sub>2</sub> no es -CH<sub>2</sub> morfolino.

55 18. Procedimiento según el punto 17, en el que:  
 U es C=O  
 P es CRa1;  
 Ra<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno;  
 60 Ra<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclo, amida y amino;  
 Ra<sub>3</sub> y Ra<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y halógeno; y  
 Rb<sub>3</sub> y Rb<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 halógeno y amino, en el que Rb<sub>2</sub> y Rb<sub>3</sub> y/o Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> pueden estar conectados para formar un anillo de fenilo.

65 19. Procedimiento según el punto 18, en el que Ra<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, y halógeno.

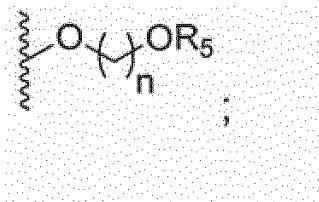
20. Procedimiento según el punto 19, en el que Ra<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, metilo, metoxi, cloro y flúor.

5 21. Procedimiento según el punto 18, en el que Ra<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con heterociclo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, amino y heterociclo.

22. Procedimiento según el punto 21, en el que Ra<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, metoxi, acetamido, morfolino, morfotin-4-ilmetilo y (4-metilpiperazin-1-il)metilo.

10 23. Procedimiento según el punto 18, en el que:  
Ra<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, metoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, halógeno y

15



20

n es 1, 2 o 3; y  
R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con fenilo o heteroarilo.

25 24. Procedimiento según el punto 23, en el que Ra<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, metoxi, cloro, flúor, isopropoxi, metilo, 2-benciloxi-etoxi y 2-(piridin-3-ilmetoxi)etoxi.

25. Procedimiento según el punto 18, en el que Ra<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido y halógeno.

30

26. Procedimiento según el punto 25, en el que Ra<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno, metoxi y cloro.

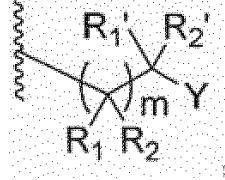
35 27. Procedimiento según el punto 18, en el que Rb<sub>3</sub> y Rb<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con heterociclo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, en el que Rb<sub>2</sub> y Rb<sub>3</sub> y/o Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> pueden estar conectados para formar un anillo de fenilo.

28. Procedimiento según el punto 27, en el que Rb<sub>3</sub> y Rb<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, metoxi y morfolinometilo, y en el que Rb<sub>2</sub> y Rb<sub>3</sub> y/o Rb<sub>5</sub> y Rb<sub>6</sub> pueden estar conectados para formar un anillo de fenilo.

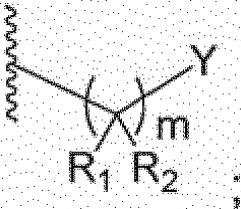
40

29. Procedimiento según el punto 18, en el que:  
Rd se selecciona entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>

45



50 y



60 65 66 m se selecciona entre 1, 2, o 3;  
R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, flúor, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, -NH<sub>2</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que R<sub>2</sub> y R<sub>2</sub>' pueden estar eliminados para formar un doble enlace;  
Y se selecciona entre OH, SH, NH<sub>2</sub>, -Oalquilo, -Oarilo, -CH<sub>2</sub>arilo, -C(O)NHalquilo, -C(O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -C(O)NHarilo, -NHacilo, -NHalquilo, -NHS(O)<sub>2</sub>alquilo, -N(alquilo)<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>N(alquilo)<sub>2</sub>, -NHCN y -NHC(O)N(alquilo)<sub>2</sub>, -NHeterociclico y heterociclico; y  
Rd puede estar conectado a Rb<sub>3</sub> o Rb<sub>5</sub> para formar un heterociclo,

siempre que para -N (alquilo)<sub>2</sub> las cadenas de alquilo no puedan unirse para formar un anillo arilo o heterocíclico.

30. Procedimiento según el punto 29, en el que Rd se conecta a Rb<sub>3</sub> o Rb<sub>5</sub> para formar un heterociclo seleccionado entre furanilo sustituido o pirrolilo sustituido.

5 31. Procedimiento según el punto 30, en el que dicho heterociclo se selecciona entre 2-hidroximetil-furan-5-ilo o 2-(4,5-dihidro-1H-pirrol-2-il) etanol.

10 32. Procedimiento según el punto 18, en el que X-Rd se selecciona entre 2-hidroxi-2-metilpropoxi, 2-hidroxietoxi, metoxi, bencilogietoxi, 2,3-dihidroxipropoxi, aminocarboniletoxi, metilaminocarboniletoxi, (4-metoxifenil)aminocarboniletoxi, benciletoxi, 4-hidroxibutoxi, (5-fenil-4H-[1,2,4] triazol-3-ilamino) etoxi, (3-metil-[1,2,4] oxadiazol-5-ilamino)etoxi, metilcarbonilaminoetoxi, metilcarbonilaminometilo, (2,2,2-trifluoro-etiamino) etoxi, metanosulfonilaminoetoxi, isobutirilaminoetoxi, metilaminoetoxi, isopropilsulfonilaminoetoxi, metilcarbonilaminoetoxi, dimetilaminoetoxi, N-(2-hidroxietil)-N-formamida-metilacetamida, N-(2-hidroxietil) -N-formamida-N-metilacetamida, 2-etoxi, dimetilsulfonilaminoetoxi, cianoaminoetoxi, (5-metilisoxazol-3-ilamino)etoxi, (pirimidin-2-ilamino)etoxi, (isoxazol-3-ilamino)etoxi, (4,6-dimetoxipirimidin-2-ila, 3-hidroxipropilo y 2-hidroxietilo.

15 33. Procedimiento según el punto 32, en el que X-Rd se selecciona entre hidroxietoxi, metilcarbonilaminoetoxi, (4-metoxifenil)aminocarboniletoxi e isobutirilaminoetoxi.

20 34. Procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula II, seleccionado entre:

3-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona;

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

25 5,7-dimetoxi-2-(4-metoxifenil) quinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

5,7-dimetoxi-2-(4-metoxi-3-(morfolinometil)fenil)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;

N-(2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acetamida;

30 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-6-morfolinoquinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(2-(bencilogli)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxipirido [2,3-d] pirimidin-4(3H)-ona;

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetilpirido [2,3-d] pirimidin-4(3H)-ona;

5,7-difluoro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil) quinazolin-4(3H)-ona;

5,7-dicloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil) quinazolin-4(3H)-ona;

35 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil] -5,7-diisopropoxi-3H-quinazolin-4-ona;

2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil] -6-morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona;

2-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil] -5,7-dimetoxy-3H-quinazolin-4-ona;

2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil] -5,7-dimetoxy-6-morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona;

2-[4-(2-hidroxietoxi)-fenil] -5,7-dimetoxy-3H-quinazolin-4-ona;

40 2-[4-(2-hidroxietoxi) naftalen-1-il]-5,7-dimetoxy-3H-quinazolin-4-ona;

2-(2-hidroximetil-benzofuran-5-il)-5,7-dimetoxy-3H-quinazolin-4-ona;

7-(2-bencilogli-etoxi)-2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil] -5-metoxy-3H-quinazolin-4-ona;

7-(2-bencilogli-etoxi)-2-(2-hidroximetil-benzofuran-5-il)-5-metoxy-3H-quinazolin-4-ona;

2-[4-(5,7-dimetoxy-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi] acetamida;

45 2-[4-(5,7-dimetoxy-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida;

N-bencil-2-[4-(5,7-dimetoxy-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi]acetamida;

2-[4-(4-hidroxibutoxi)-3,5-dimetil-fenil] -5,7-dimetoxy-3H-quinazolin-4-ona;

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;

50 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;

7-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil) quinazolin-4(3H)-ona;

8-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil) quinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-8-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;

5-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil) quinazolin-4(3H)-ona;

55 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona;

5,7-dimetoxy-2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil) quinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3-metilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;

2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil)-6 -((4-metilpiperazin-1-il)metil) quinazolin-4(3H)-ona;

5,7-dimetoxy-2-{3-metil-4-[2-(5-fenil-4H-[1,2,4] triazol-3-ilamino)-etoxi] -fenil} -3H-quinazolin-4-ona;

60 2-{3,5-dimetil-4-[2-(3-metil-[1,2,4] oxadiazol-5-ilamino)-etoxi]-fenil}-5,7-dimetoxy-3H-quinazolin-4-ona;

N-{2-[4-(5,7-dimetoxy-4-oxo-3,4-dihidro-pirido [2,3-d] pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}acetamida;

N-(4-(5,7-dimetoxy-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilbencil)acetamida;

N-[4-(5,7-dimetoxy-4-oxo-3,4-dihidro-pirido [2,3-d] pirimidin-2-il)-2,6-dimetilbencil]acetamida;

2-{3,5-Dimetil-4-[2-(2, 2, 2-trifluoro-etylamino)-etoxi] -fenil} -5,7-dimetoxy-3H-quinazolin-4-ona;

65 N-{2-[4-(6,8-dimetoxy-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}-formamida;

N-(2-(4-(5,7-dimetoxy-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)metanosulfonamida;

- N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-4-metoxibenzamida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)acetamida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)isobutiramida;  
 2-(3,5-dimetil-4-(2-(metilamino)etoxi) fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 5 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)propano-2-sulfonamida;  
 2-(4-(2-(isopropilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-metilfenoxi) etil)acetamida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-metilfenoxi) etil)isobutiramida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-metilfenoxi) etil)metanosulfonamida;  
 10 2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N-metilacetamida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil) formamida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-N-metilformamida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)dimetilamino-N-sulfonamida;  
 15 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)cianamida;  
 2-(3,5-dimetil-4-(2-(5-metilisoxazol-3-ilamino)etoxi) fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(3,5-dimetil-4-(2-(pirimidin-2-ilamino)etoxi) fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-(isoxazol-3-ilamino)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 2-(4-(2-(4,6-dimetoxi-2-ilamino)etoxi)-3,5-dimetil-fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;  
 20 2-[4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dimetoxi-fenil] -5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-[4-(3-hidroxi-propil)-3-metoxi-fenil] -5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona; y  
 2-[2-(2-hidroxietil)-1H-indol-6-il]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona, o un  
 tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de los mismos.
- 25 35. Procedimiento según cualquiera de los puntos 1 a 34, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto se administra con al menos un portador farmacéuticamente aceptable en una composición farmacéuticamente aceptable.
- 30 36. Procedimiento según cualquiera de los puntos 1 a 35, que comprende además tratar y/o prevenir enfermedades cardiovasculares e inflamatorias y estados patológicos relacionados, caracterizado por la expresión alterada de marcadores de inflamación seleccionados entre IL-6 y/o VCAM-1.
- 35 37. Procedimiento según el punto 36, en el que las enfermedades se seleccionan entre enfermedades cardiovasculares e inflamatorias mediadas por IL-6 y/o VCAM-1.
38. Procedimiento según cualquiera de los puntos 1 a 37, en el que el sujeto es un ser humano.
39. Compuesto seleccionado entre:  
 5-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-7-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 40 5-(2-dimetroxi-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona;  
 7-(2-amino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-3H-quinazolin-4-ona;  
 7-(2-benciloxi-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5-metoxi-7-[2-(piridin-3-ilmetoxi) etoxi]-3H-quinazolin-4-ona;  
 45 7-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-4-ilamino)-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-2-ilamino)-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona; y  
 50 N-(2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)metil)metanosulfonamida, y  
 tautómeros, estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables e hidratos de los mismos.
40. Compuesto seleccionado entre:  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-morfolinquinazolin-4(3H)-ona;  
 2- (4-(2-benciloxi) etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido [2,3-d] pirimidin-4 (3H)-ona;  
 55 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetilpirido [2,3-d] pirimidin-4 (3H)-ona;  
 5,7-difluoro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil) quinazolin-4 (3H)-ona;  
 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-diisopropoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil]-6-morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-[4-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 60 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil]-5,7-dimetoxi-6-morfolin-4-ilmetil-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-[4-(2-hidroxietoxi)-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-[4-(2-hidroxietoxi)-naftaten-1-il]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-(2-hidroximetil-benzofuran-5-il)-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 7-(2-benciloxi-etoxi)-2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 65 7-(2-benciloxi-etoxi)-2-(2-hidroximetil-benzofuran-5-il)-5-metoxi-3H-quinazolin-4-ona;  
 2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-N-metil-acetamida;

- 2-[4-(5,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida; N-bencil-2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi] acetamida; 2-[4-(4-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona; 7-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil) quinazolin-4 (3H)-ona; 5 8-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil) quinazolin-4 (3H)-ona; 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-8-metoxiquinazolin-4 (3H)-ona; 5-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil) quinazolin-4 (3H)-ona; 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-7-metoxiquinazolin-4 (3H)-ona; 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il) metil) quinazolin-4 (3H)-ona; 10 5,7-Dimetoxi-2-[3-metil-4-[2-(5-fenil-4H-[1,2,4] triazol-3-ilamino)-etoxi]-fenil]-3H-quinazolin-4-uno; 2-[3,5-Dimetil-4-[2-(3-metil-[1,2,4] oxadiazol-5-ilamino)-etoxi]-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-uno; N-[2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-pirido [2,3-d] pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil]-acetamida; N-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilbencil) acetamida; 15 N-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-pirido [2,3-d] pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-bencil]-acetamida; 2-[3,5-dimetil-4-[2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etoxi]-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona; N-[2-[4-(6, 8-Dimetoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil]-formamida; 2-(3,5-dimetil-4-(2-(metilamino) etoxi) fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4 (3H)-ona; 2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi) etil) propano-2-sulfonamida; 20 2-(4-(2-(isopropilamino) etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4 (3H)-ona; N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-metilfenoxi) etil) acetamida; 2-(4-(2-(dimetilamino) etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4 (3H)-ona; N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi) etil)-N-metilacetamida; N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi) etil) formamida; 25 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi) etil)-N-metilformamida; N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi) etil) cianamida; 2-(3,5-dimetil-4-(2-(5-metilisoxazol-3-ilamino) etoxi) fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4 (3H)-ona; 2-(3,5-dimetil-4-(2-(pirimidin-2-ilamino) etoxi) fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4 (3H)-ona; 30 2-(4-(2-(isoxazol-3-ilamino) etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4 (3H)-ona; 2-(4-(2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-ilamino) etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4 (3H)-ona; 2-[4-(3-hidroxi-propil)-3-metoxi-fenil]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona; y 2-[2-(2-hidroxietil)-1H-indol-6-il]-5,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-ona, y tautómeros, estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables e hidratos de los mismos.
- 35 41. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según los puntos 39 o 40 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 40 42. Procedimiento para reducir IL-6 y/o VCAM-1 en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según el punto 39 o 40 o una composición según el punto 41.
- 45 43. Procedimiento según el punto 42, que comprende además tratar y/o prevenir enfermedades cardiovasculares e inflamatorias y estados patológicos relacionados, caracterizados por una expresión alterada de marcadores de inflamación seleccionados entre IL-6 y/o VCAM-1.
44. Procedimiento según el punto 43, en el que las enfermedades se seleccionan entre enfermedades cardiovasculares e inflamatorias mediadas por IL-6 y/o VCAM-1.
- 50 45. Procedimiento según cualquiera de los puntos 42 a 44, en el que el sujeto es un ser humano.
46. Uso de un compuesto según el punto 39 o 40 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades cardiovasculares e inflamatorias mediadas por IL-6 y/o VCAM-1.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado entre
- 5 2-[4-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-7-(2-metoxi-etoxi)-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)formamida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)cianamida;  
 5-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-7-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-3*H*-quinazolin-4-ona;
- 10 7-(2-amino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 7-(2-benciloxi-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5-metoxi-7-[2-(piridin-3-ilmetoxi)etoxi]-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 7-(2-dimetilamino-etoxi)-2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-4-ilamino)-3*H*-quinazolin-4-ona;
- 15 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-6-(piridin-2-ilamino)-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;  
 N-(2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)metil)metanosulfonamida,  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-morfolinoquinazolin-4(3*H*)-ona;  
 2-(4-(2-benciloxi)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3*H*)-ona;
- 20 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4(3*H*)-ona;  
 5,7-difluoro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3*H*)-ona;  
 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-diisopropoxi-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 2-[4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetil-fenil]-6-morfolin-4-ilmetil-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 25 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetilfenil]-5,7-dimetoxi-6-morfolin-4-ilmetil-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-5,7-dimetoxi-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-naftalen-1-il]-5,7-dimetoxi-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 2-(2-hidroximetil-benzofuran-5-il)-5,7-dimetoxi-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 7-(2-benciloxi-etoxi)-2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-2-(2-hidroximetil-benzofuran-5-il)-5-metoxi-3*H*-quinazolin-4-ona;
- 30 30 2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-*N*-metil-acetamida;  
 2-[4-(5,7-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-*N*-(4-metoxi-fenil)-acetamida;  
 N-bencil-2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi]acetamida;  
 2-[4-(4-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 7-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 35 35 8-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3*H*)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-8-metoxiquinazolin-4(3*H*)-ona;  
 5-cloro-2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)quinazolin-4(3*H*)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-7-metoxiquinazolin-4(3*H*)-ona;  
 2-(4-(2-hidroxietoxi)-3,5-dimetilfenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 40 40 5,7-Dimetoxi-2-{3-metil-4-[2-(5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-etoxi]-fenil}-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 2-{3,5-Dimetil-4-[2-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etoxi]-fenil}-5,7-dimetoxi-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 N-{2-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}-acetamida;  
 N-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilbencil)acetamida;  
 N-[4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2,6-dimetilbencil]-acetamida;
- 45 45 2-{3,5-Dimetil-4-[2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etoxi]-fenil}-5,7-dimetoxi-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 N-{2-[4-(6,8-Dimetoxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-etil}-formamida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)propane-2-sulfonamida;  
 2-(4-(2-isopropilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3*H*)-ona;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-metilfenoxi)etil)acetamida;
- 50 50 2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3*H*)-ona;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-*N*-metilacetamida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)-*N*-metilformamida;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)dimetilamino-*N*-sulfonamida;  
 2-(3,5-dimetil-4-(2-(5-metilisoxazol-3-ilamino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3*H*)-ona;
- 55 55 2-(3,5-dimetil-4-(2-(pirimidin-2-ilannino)etoxi)fenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3*H*)-ona;  
 2-(4-(2-isoxazol-3-ilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3*H*)-ona;  
 2-(4-(2-(4,6-dimetoxipirimidin-2-ilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3*H*)-ona;  
 2-[4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dimetoxifenil]-5,7-dimetoxi-3*H*-quinazolin-4-ona;
- 60 60 2-[4-(3-hidroxi-propil)-3-metoxi-fenil]-5,7-dimetoxi-3*H*-quinazolin-4-ona; y  
 2-[2-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-6-il]-5,7-dimetoxi-3*H*-quinazolin-4-ona,  
 o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o hidrato de cualquiera de los mismos.
- 65 2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona entre:  
 2-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-5,7-dimetoxi-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-7-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-3*H*-quinazolin-4-ona;  
 N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)formamida; y

N-(2-(4-(5,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)etil)cianamida; o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o hidrato de cualquiera de los mismos.

- 5 3. Composición farmacéutica que comprende un compuesto, según la reivindicación 1 o 2, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 4. Compuesto, según la reivindicación 1 o 2, para usar en un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad cardiovascular mediada por IL-6 y/o VCAM-1.
- 15 5. Compuesto, para usar, según la reivindicación 4, en el que dicha enfermedad cardiovascular se selecciona entre síndrome coronario agudo, angina de pecho, arteriosclerosis, aterosclerosis, aterosclerosis carotídea, enfermedad cerebrovascular, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca congénita, enfermedad coronaria del corazón, enfermedad coronaria arterial, estabilización de la placa coronaria, dislipidemias, dislipoproteinemias, disfunciones del endotelio, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia combinada familiar, hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hiperbetaipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipidemia, claudicación intermitente, isquemia, lesión por isquemia-reperfusión, enfermedades isquémicas del corazón, isquemia cardiaca, síndrome metabólico, demencia multiinfarto, infarto de miocardio, obesidad, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, restenosis, aterosclerosis de la arteria renal, cardiopatía reumática, accidente cerebrovascular, trastorno trombótico, ataques isquémicos transitorios, y anomalías de lipoproteínas asociadas con la enfermedad de Alzheimer, obesidad, diabetes mellitus, síndrome X, impotencia, esclerosis múltiple, o enfermedad de Parkinson
- 20 6. Compuesto para usar en un procedimiento de reducción de IL-6 para el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada entre una infección vírica o bacteriana, cáncer, artritis, asma, psoriasis, fibrosis quística, rechazo de órganos sólidos tardío y crónico posterior al trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias del intestino, inflamación ocular, uveítis, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), glomerulonefritis, enfermedad de Grave, alergias gastrointestinales y conjuntivitis en un sujeto, que comprende administrar al menos un compuesto seleccionado entre:
- 25 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,8-dimetoxiisoquinolin-1(2H)-ona;
- 30 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 35 7-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-2,4-dimetoxi-1,6-naftiridin-5(6H)-ona;
- 40 2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 45 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-5,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 50 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona;
- 55 N-(2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acetamida;
- 60 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-6-(morfolinometil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 65 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxipirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona; y
- 70 2-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-5,7-dimetoxi-6-(morfolinometil)quinazolin-4(3H)-ona;
- 75 o un tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, o hidrato de cualquiera de los mismos.
- 80 7. Compuesto para usar, según la reivindicación 6, en el que la enfermedad se selecciona entre asma y glomerulonefritis proliferativa.
- 85 8. Compuesto para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el que un compuesto se administra con al menos un portador farmacéuticamente aceptable en una composición farmacéuticamente aceptable.
- 90 9. Compuesto para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en el que el sujeto a tratar es un ser humano.