



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 295 382**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02755797 .4**
86 Fecha de presentación : **02.08.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1424334**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.06.2004**

54 Título: **Derivado de quinazolinona.**

30 Prioridad: **09.08.2001 JP 2001-241955**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

73 Titular/es: **Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.**
6-8, Dosho-machi 2-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8524, JP

72 Inventor/es: **Muraoka, Masami;**
Matsui, Kazuki;
Yamamoto, Takaaki;
Morishita, Koji;
Yuri, Masatoshi;
Katayama, Seiji y
Ohashi, Naohito

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 295 382 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

Derivado de quinazolinona.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a derivados de 3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona ópticamente activos, a sus métodos de producción, a medicamentos que los contienen, y a su uso para medicamentos, especialmente como remedio para la polaquiuria y la incontinencia urinaria.

10 Antecedentes de la técnica

La oxibutimina se usa como un medicamento que tiene una acción antagonista sobre receptores muscarínicos para el tratamiento de polaquiuria e incontinencia urinaria, mientras se sabe que el medicamento está asociado inevitablemente a efectos secundarios debido a su acción antagonista sobre los receptores muscarínicos.

Existen al menos tres subtipos conocidos de receptores muscarínicos que son los sitios de acción de fármacos anticolinérgicos, y se ha demostrado que el receptor M1 está localizado principalmente en el cerebro, el receptor M2 en el corazón, y el receptor M3 en el músculo liso y el tejido glandular, respectivamente. En consecuencia, cuando se usa un compuesto que tiene una acción antagonista sobre receptores muscarínicos como remedio para el tratamiento de polaquiuria e incontinencia urinaria, se considera preferible que la selectividad por el receptor M3 sea mayor que por los receptores M1 y M2, y se han dado a conocer compuestos con una variedad de estructuras químicas, que sean selectivas por el receptor M3.

Sin embargo, la sequedad de boca y la midriasis, que son efectos secundarios generalmente conocidos de los fármacos anticolinérgicos, resultan de la acción antagonista sobre el receptor M3, y de este modo es difícil eliminar estos efectos secundarios simplemente potenciando la selectividad por el receptor M3. Por otro lado, está avanzando la investigación y el desarrollo de remedios no colinérgicos para el tratamiento de polaquiuria y de la incontinencia urinaria, tales como el regulador del receptor α , el abridor de canales de potasio, y la acción de relajación muscular central, pero no se ha obtenido ningún medicamento que tenga un efecto satisfactorio.

En consecuencia, se desea obtener un compuesto que tenga otra acción útil para el tratamiento de la polaquiuria y de la incontinencia urinaria, además de la acción antagonista sobre el receptor muscarínico, como compuesto que pueda usarse ampliamente para el tratamiento de la polaquiuria y de la incontinencia urinaria, y que pueda reducir los efectos secundarios de los medicamentos anticolinérgicos, debido a tener una pluralidad de acciones.

Por otro lado, en el documento WO 00/23436 se han dado a conocer derivados de quinazolinona como el compuesto que tiene un antagonismo selectivo por el receptor muscarínico M3. En el documento EP 626373 también se han dado a conocer derivados de quinazolinona y su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades provocadas por una sobrecarga de calcio en las células, tales como cardiopatía isquémica, cerebropatía isquémica y nefropatía isquémica.

Descripción de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga otra acción útil para el tratamiento de polaquiuria y de la incontinencia urinaria, además del antagonismo selectivo por el receptor muscarínico M3, como compuesto que se puede usar ampliamente para el tratamiento de polaquiuria y de la incontinencia urinaria, y que puede reducir los efectos secundarios de los medicamentos anticolinérgicos.

Se ha hecho un estudio serio para resolver el problema anterior, y ahora se ha encontrado que una forma ópticamente activa de los derivados de quinazolinona representados por la fórmula general siguiente (1), o sus sales farmacéuticamente aceptables (en adelante abreviados como los compuestos de la presente invención, según sea apropiado), no sólo tiene el antagonismo selectivo por el receptor muscarínico M3, sino también tiene de forma novedosa una acción depresora sobre la frecuencia de las contracciones rítmicas de la vejiga, llevándose a plenitud la presente invención.

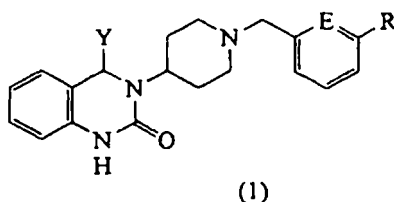
Además, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención tienen una acción depresora sobre la activación del nervio aferente. Esta acción se considera que es útil para el tratamiento de polaquiuria y de la incontinencia urinaria.

La presente invención se refiere a los siguientes apartados:

65

ES 2 295 382 T3

[1] una forma ópticamente activa (+) de un derivado de quinazolinona representado por la fórmula general (1):



15 en la que Y representa un grupo fenilo o un grupo alquilo de C2-C7; E representa un grupo de fórmula -CH=, o un átomo de nitrógeno; y R representa un átomo de flúor, un grupo alquilo de C1-C4, un grupo alcoxi de C1-C4, un grupo trifluorometoxi o un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi],

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 [2] Una forma ópticamente activa (+) según [1], en la que Y es un grupo fenilo, y E es un grupo de la fórmula -CH=, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[3] Una forma ópticamente activa (+) según [1], en la que Y es un grupo alquilo de C2-C7, y E es un átomo de nitrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 [4] La forma ópticamente activa (+) según cualquiera de [1] a [3], en la que Y es un grupo alquilo de C3-C7, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[5] (+)-3-{1-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]piperidin-4-il}-4-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[6] (+)-3-[1-(3-trifluorometoxibencil)piperidin-4-il]-4-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 [7] (+)-4-isopropil-3-{1-[(6-metil-2-piridinil)metil]piperidin-4-il}-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[8] Fumarato de (+)-3-[1-(3-trifluorometoxibencil)piperidin-4-il]-4-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona.

40 [9] Un medicamento que comprende una forma ópticamente activa (+) según cualquiera de [1] a [8], o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[10] Una forma ópticamente activa (+) según cualquiera de [1] a [8], o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal, mediante terapia.

45 [11] Una forma ópticamente activa (+) según cualquiera de [1] a [8], o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de polaquiuria o de incontinencia urinaria.

[12] Uso de una forma ópticamente activa (+) según cualquiera de [1] a [8], o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para tratar polaquiuria o incontinencia urinaria.

50 A continuación se explican con detalle diversos grupos que se refieren a la presente invención.

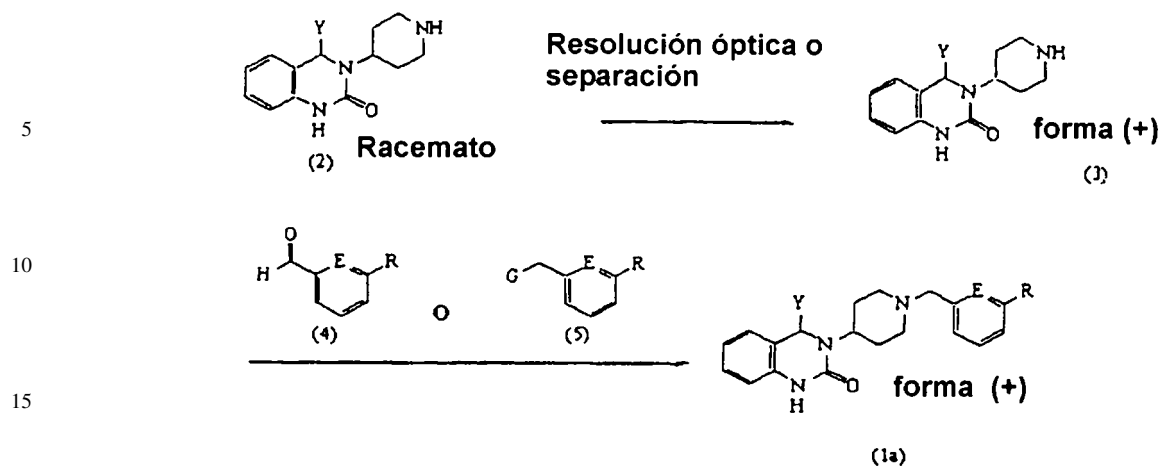
55 El grupo alquilo de C2-C7 puede ser de cadena lineal o ramificado, y los ejemplos típicos incluyen etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo y 4-heptilo.

El grupo alquilo de C1-C4, y la parte alquílica en el grupo alcoxi de C1-C4, puede ser de cadena lineal o ramificado, y los ejemplos típicos incluyen metilo, etilo, propilo, butilo e isopropilo.

60 Los compuestos de la presente invención incluyen aductos con disolvente, por ejemplo aductos hidratados y alcohólicos (por ejemplo etanolato).

Los derivados de quinazolinona o sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden producir mediante los métodos a continuación.

65



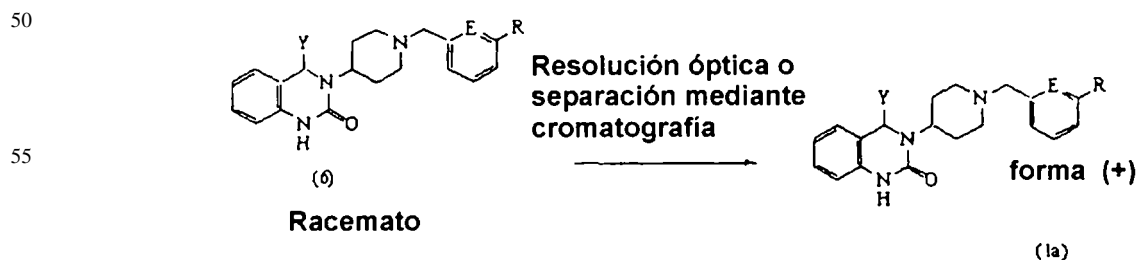
20 [en las que Y, E y R tienen los mismos significados que anteriormente, y G representa un grupo saliente].

25 La forma ópticamente activa (3) se puede aislar del compuesto racémico dado por la fórmula general (2), mediante resolución óptica o separación con cromatografía de líquidos de alta presión que tiene una columna para separar isómeros ópticos. La resolución óptica se puede llevar a cabo mediante un método convencional usando un ácido ópticamente activo como agente de resolución óptica, y algunas veces mediante cristalización preferencial. En caso de que Y sea un grupo fenilo, el reactivo de resolución óptica preferible para la forma (+) es N-benzoil-D-fenilalanina.

30 Después, el compuesto ópticamente activo (1a) se puede obtener haciendo que el compuesto (3) reaccione con el derivado aldehídico (4) o con el compuesto (5) según métodos conocidos. La reacción con el derivado aldehídico (4) es una alquilación reductora, y se puede llevar a cabo tratando el compuesto (3) con 1 a 5 equivalentes del derivado aldehídico (4) con 1 a 5 equivalentes de un agente reductor, a 0-50°C en un disolvente. Preferentemente se lleva a cabo usando, como agente reductor, borohidruro de sodio (NaBH_4), cianoborohidruro de sodio (NaBH_3CN) o triacetoxi-borohidruro de sodio ($\text{NaB}(\text{OCOCH}_3)_3\text{H}$). Se puede usar cualquier disolvente que no interfiera con la reacción, y la reacción se lleva a cabo preferentemente usando disolventes alcohólicos tales como metanol y etanol, o disolventes halogenados tales como diclorometano y 1,2-dicloroetano.

40 La reacción de alquilación se puede llevar a cabo haciendo que el compuesto (3) reaccione con el agente de alquilación dado por la fórmula general (5), en un disolvente. La reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente a 0-100°C, preferentemente a la temperatura ambiente hasta 70°C, si es necesario en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes etéreos, tales como tetrahidrofurano y dioxano; disolventes de tipo hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; disolventes cetónicos tales como acetona y 2-butanona; y dimetilformamida. Los ejemplos de la base incluyen hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio y trietilamina. Cuando se usa carbonato de potasio o carbonato de sodio, la adición de yoduro de sodio o de yoduro de potasio puede aumentar el rendimiento. Los ejemplos del grupo saliente dado por G incluyen átomos de halógeno tales como cloro, bromo y yodo; un grupo sulfonilo aromático, tal como un grupo bencenosulfonilo o un grupo p-toluenosulfonilo; y un grupo metanosulfonilo.

Además, el compuesto ópticamente activo (1a) también se puede producir mediante el método a continuación.

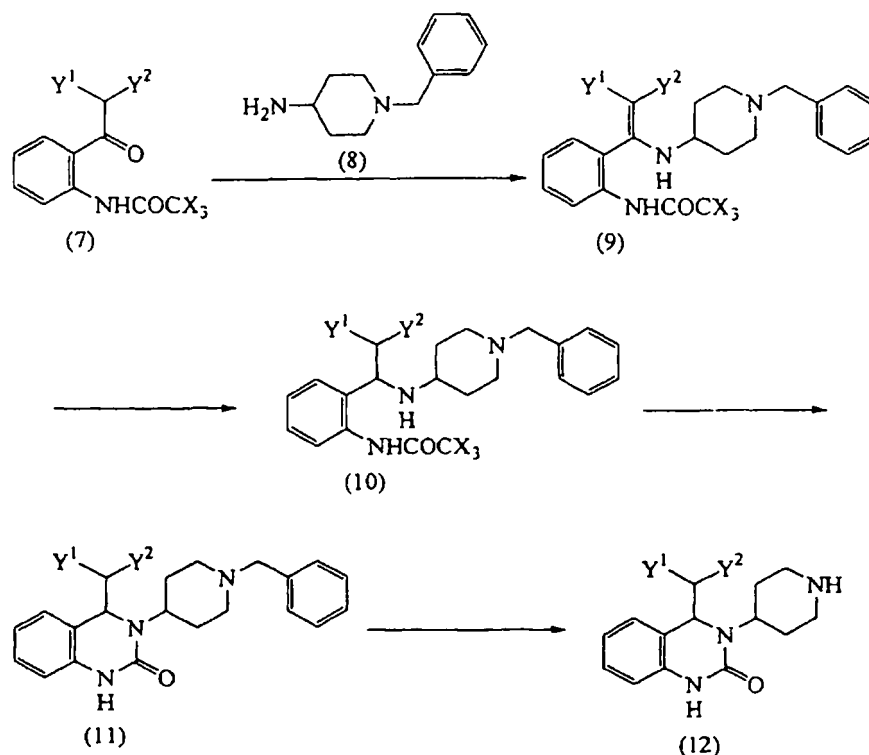


60 [en las que Y, E y R tienen los significados anteriores].

65 El racemato (6) se puede producir a partir del racemato (2) mediante la misma conversión que aquella del compuesto (3) en el compuesto (1a), y después el compuesto ópticamente activo (1a) se puede aislar del racemato (6) mediante una resolución óptica o una separación mediante cromatografía de líquidos de alta presión con una columna para separar isómeros ópticos. La resolución óptica se puede llevar a cabo mediante un método convencional, usando como agente de resolución óptica un ácido ópticamente activo, y se puede llevar a cabo mediante cristalización preferencial.

En la presente invención, las sales farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. Los ejemplos del ácido inorgánico incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; y los ejemplos del ácido orgánico incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido malónico, ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico. Estas sales se preparan mediante métodos convencionales, por ejemplo mezclando con el ácido mencionado anteriormente en un disolvente (por ejemplo, agua, metanol, etanol, acetona).

Los compuestos racémicos (1) y (2) se preparan según los métodos descritos en el documento JP 7-215943A, y el compuesto (2) también se prepara mediante el siguiente método.



[en las que Y¹ e Y² representan independientemente un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo, y X representa un átomo de cloro o un átomo de bromo].

El compuesto (9) se obtiene condensando el derivado cetónico, dado por la fórmula (7), con el derivado amínico (8), en presencia de tetracloruro de titanio. En la reacción, se usan 1 a 3 equivalentes del derivado amínico (8), y 1 a 2 equivalentes de tetracloruro de titanio, y si es necesario 1 a 5 equivalentes de una base tal como trietilamina, basándose en 1 mol del compuesto cetónico dado por la fórmula general (7), y la mezcla se agita a 0°C hasta la temperatura ambiente. Los disolventes preferibles son éteres tales como tetrahidrofurano. Después, el compuesto (9) obtenido se reduce para dar el compuesto (10). Usando borohidruro de sodio (NaBH₄), cianoborohidruro de sodio (NaBH₃CN) o triacetoxiborohidruro de sodio (NaB(OCOCH₃)₃H) como agente reductor, la reducción se lleva a cabo bien. Se puede usar cualquier disolvente que no interfiera la reacción, y la reacción se lleva a cabo preferentemente usando disolventes alcohólicos tales como metanol y etanol, disolventes halogenados tales como diclorometano y 1,2-dicloroetano, o disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano. El compuesto (11) se puede producir calentando el compuesto (10) en presencia de carbonato de potasio o de carbonato de sodio, a 50 hasta 100°C, habitualmente en un disolvente. La conversión del producto (11) en el compuesto (12) se puede llevar a cabo según la descripción del documento JP 7-215943A.

Cuando los compuestos de la presente invención se usan como un medicamento, estos se pueden administrar de forma oral o parenteral. Esto es, estos se pueden administrar oralmente en formas de dosificación que se usan convencionalmente, tales como polvos, gránulos, cápsulas, comprimidos, jarabes y suspensiones, o se puede administrar parenteralmente en formas de inyección una preparación de su disolución, emulsión o suspensión. La administración rectal también se puede realizar en una forma de supositorio. Las formas de dosificación anteriores, adecuadas para la administración, se pueden preparar formulando los compuestos de la presente invención, por ejemplo, con vehículos, excipientes, aglutinantes, estabilizantes y diluyentes convencionales aceptables. Cuando los compuestos se usan en una forma de inyección, también se pueden añadir, por ejemplo, tampones aceptables, agentes solubilizantes y agentes isotonicantes. El nivel de dosificación y la frecuencia se pueden variar dependiendo, por ejemplo, de la enfermedad a tratar, del síntoma, de la edad, del peso corporal y de la forma de dosificación, y puede ser de 0,1 hasta 2000 mg por día como la dosis diaria total para un adulto, preferentemente de 1 a 200 mg, una o varias veces al día (por ejemplo 2 a 4 veces al día).

Ejemplos

En lo sucesivo, la presente invención se explica con más detalle mediante los ejemplos de referencia, los ejemplos y el ejemplo de ensayo. Sin embargo, la presente invención no está restringida a ellos.

Ejemplo 1

Producción de (+)-3-[1-[3-(trifluorometoxi)bencil]piperidin-4-il]-4-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona

a) *Producción de (+)-3-(piperidin-4-il)-4-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona*

En 600 ml de 2-propanol, se disolvieron 10,0 g (32,5 mmoles) de 3-(piperidin-4-il)-4-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona racémica, con calentamiento. A alrededor de 60°C, se le añadieron 8,76 g (32,5 mmoles) de N-benzoil-D-fenilalanina, y se puso a reflujo con calentamiento. Después de dejar reposar hasta enfriar, los cristales precipitados se filtraron para dar 11,9 g de la sal de N-benzoil-D-fenilalanina de 3-(piperidin-4-il)-4-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona.

La sal obtenida se recrystalizó en un disolvente mixto de 120 ml de metanol y 1150 ml de 2-propanol, para dar 9,7 g de la sal recuperada, lo cual fue seguido de una recrystalización posterior en 100 ml de metanol y 900 ml de 2-propanol, para dar 7,88 g de la sal.

La sal obtenida anteriormente se separó entre 120 ml de cloroformo y 120 ml de disolución acuosa 0,5 N de NaOH, y la capa de cloroformo se lavó con disolución acuosa 0,5 N de NaOH, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se sometió a recrystalización en 320 ml de acetonitrilo para dar 3,3 g del compuesto del título anterior.

$[\alpha]_{D25} +250,2^\circ$ (c = 1, metanol).

b) *Producción de (+)-3-[1-(3-trifluorometoxibencil)piperidin-4-il]-4-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona*

En una disolución de 36,0 g (117 mmoles) de (+)-3-(piperidin-4-il)-4-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona y 24,5 g (190 mmoles) de 3-trifluorometoxibenzaldehído en 500 ml de diclorometano, se añadieron 54,6 g (129 mmoles) de triacetoxiborohidruro de sodio a temperatura ambiente, y se agitó durante 16 horas. A esto se añadieron quinientos mililitros (500 ml) de agua, 100 ml de amoníaco acuoso conc. y 500 ml de cloroformo, y se agitó. La capa de aceite separada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 5/1) para dar 51,7 g (114 mmoles) del compuesto del título anterior.

En una disolución de 4,00 g del compuesto del título anterior en 47 ml de 2-propanol, se añadieron 1,44 g de ácido fumárico, y se calentó con agitación. Tras confirmar que los cristales estaban disueltos, se les añadieron 47 ml de heptano, y se enfrió. Los cristales precipitados se filtraron para dar 4,73 g de una sal 2:3 del compuesto del título anterior y ácido fumárico.

P.f.: 196-197°C

$[\alpha]_{D25} +126,4^\circ$ (c = 1, metanol).

Análisis elemental:

Valores calculados: C: 60,45, H: 4,92, F: 8,69, N: 6,41

Valores experimentales: C: 60,37, H: 5,08, F: 8,63, N: 6,40

para $C_{66}H_{64}F_6N_6O_{16}$.

Después de que se añadieron 0,38 ml de disolución de ácido clorhídrico 1N/éter en una disolución de isopropanol que contiene 150 mg del compuesto del título anterior, y después de agitar, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió éter isopropílico al residuo concentrado, y se agitó. Los cristales precipitados se filtraron para dar 130 mg de hidrocloreuro del compuesto del título anterior.

P.f.: 195-198°C.

Mediante los procedimientos similares al Ejemplo 1b), los compuestos a continuación se produjeron a partir de (+)-3-(piperidin-4-il)-4-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona.

ES 2 295 382 T3

Ejemplo 2-1

Forma ópticamente activa de 3-[1-(3-propilfenilmetil)piperidin-4-il]-4-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona

5 RMN ¹H δ (CDCl₃): 0,92 (3H, t, J=7,3 Hz), 2,55 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,44 (2H, s), 4,38-4,45 (1H, m), 5,57 (1H, s), 6,75 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,38-7,41 (2H, m), 8,39 (1H, brs).

Ejemplo 2-2

10 *Forma ópticamente activa de 3-[1-(3-propoxifenilmetil)piperidin-4-il]-4-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona*

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,03 (3H, t, J=7,4 Hz), 3,43 (2H, s), 5,56 (1H, s), 6,75-6,94 (5H, m), 7,07-7,28 (6H, m), 8,45 (1H, s).

15 Ejemplo 3-3

Forma ópticamente activa de 3-[1-(3-isopropoxifenilmetil)piperidin-4-il]-4-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona

20 RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,32 (6H, dd, J=6,0 Hz, 2,1 Hz), 3,42 (2H, s), 5,56 (1H, s), 6,75-6,90 (5H, m), 8,57 (1H, s).

Ejemplo 2-4

Forma ópticamente activa de 3-[1-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilmetil]piperidin-4-il]-4-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona

25 RMN ¹H δ (CDCl₃): 3,43 (2H, s), 4,31 (2H, q, J=8,2 Hz), 5,57 (1H, s), 6,78-6,96 (5H, m), 8,89 (1H, s).

Ejemplo 3

30 *Producción de (+)-4-isopropil-3-[1-[(6-metil-2-piridinil)metil]piperidin-4-il]-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona*

En una disolución de 150 mg (0,548 mmoles) de 4-isopropil-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona en 6 ml diclorometano, se añadieron 135 mg (1,10 mmoles) de 6-metilpiridin-2-carbaldehído, y se agitaron a temperatura ambiente durante una hora. A esto se añadieron trescientos cincuenta miligramos (350 mg, 1,65 mmoles) de triacetoxiborohidruro de sodio, y se agitó adicionalmente durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de diclorometano, se añadieron 20 ml de disolución acuosa al 5% de hidróxido sódico. La capa acuosa separada se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar 170 mg (0,44 mmoles) de un racemato del compuesto del título anterior.

40 RMN ¹H δ (CDCl₃): 0,73 (3H, d, J=7,0 Hz), 0,89 (3H, d, J=7,0 Hz), 2,55 (3H, s), 3,64 (2H, s), 4,11 (1H, m), 6,66 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,02 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,54 (1H, t, J=7,6 Hz).

Mediante separación de cromatografía de líquidos de alta presión con una columna ópticamente activa en la siguiente condición, se separó el eluyente previo a partir de 170 mg del racemato anterior, y se purificó para dar 51 mg del compuesto del título anterior. Columna: alrededor de 25 cm de longitud, alrededor de 20 mm de diámetro interno, tubo de acero inoxidable empacutado con gel de sílice aminopropílica que tiene alrededor de 5 μm de diámetro de partícula enlazada químicamente a N-[(R)-1-(α-naftil)etilaminocarbonil]-L-terc-leucina que tiene alrededor de 5 μm de diámetro de partícula (nombre comercial SUMICHIRAL OA-4700 (Sumika Chemical Analysis Service)).

50 Fase móvil: hexano/cloroforno/metanol = 92/6/2

Caudal: 20 ml/min.

55 Longitud de onda detectada: 254 nm.

La recristalización de 50 mg del compuesto del título anterior en 0,5 ml de acetonitrilo dio 40 mg de cristales en columna.

60 P.f.: 144-145°C

[α]_{D25} + 51,3° (c = 1, metanol).

Hidrocloruro:

65 p.f.: 160-162°C (descomposición).

ES 2 295 382 T3

Ejemplo de referencia 1

Preparación de 1-bencil-4-[[2-metil-1-(2-tricloroacetilaminofenil)]-1-propenilamino]piperidina

5 En una disolución de 11,0 g (35,6 mmoles) de isopropil-2-tricloroacetilaminofenilcetona, 24,8 ml (178 mmoles) de trietilamina y 10,2 g (53,5 mmoles) de 4-amino-1-bencilpiperidina en 280 ml de tetrahidrofurano, se añadieron gota a gota 7,44 g (39,2 mmoles) de tetracloruro de titanio con enfriamiento con hielo, y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron disolución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio y acetato de etilo, y se agitó. La capa oleosa separada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo/trietilamina 15/1/1) para dar 6,74 g (14,0 mmoles) del compuesto del título anterior.

15 RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,25-1,51 (2H, m), 1,58 (3H, s), 1,62 (1H, m), 1,77 (3H, s), 3,43 (2H, s), 8,29 (1H, d, J=7,9 Hz).

Ejemplo de referencia 2

Preparación de 1-bencil-4-[2-metil-1-(2-tricloroacetilaminofenil)propenilamino]piperidina

20 En una disolución de 6,74 g (14,0 mmoles) de 1-bencil-4-[[2-metil-1-(2-tricloroacetilaminofenil)]-1-propenilamino]piperidina en 100 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 8,81 g (140 mmoles) de cianoborohidruro de sodio y 4,01 ml (70,0 mmoles) de ácido acético, y se agitó a temperatura ambiente durante 28 horas. Se añadieron disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y acetato de etilo, y se agitó. La capa oleosa separada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo/trietilamina 50/50/4) para dar 6,62 g (13,7 mmoles) del compuesto del título anterior.

25 RMN ¹H δ (CDCl₃): 0,68 (3H, d, J=6,6Hz), 1,03 (3H, d, J=6,6Hz), 2,31 (1H, br), 3,44-3,54 (3H, m), 8,27 (1H, d, J=8,3 Hz), 13,14 (1H, br).

Ejemplo de referencia 3

Preparación de 4-isopropil-3-(1-bencilpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona

35 En una disolución de 6,58 g (13,6 mmoles) de 1-bencil-4-[2-metil-1-(2-tricloroacetilaminofenil)propilamino]piperidina en 136 ml de dimetilformamida, se añadieron 9,42 g (68 mmoles) de carbonato de potasio, y se agitó a 90°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después se le añadió disolución acuosa al 0,5% de carbonato de potasio y acetato de etilo-tolueno (1:1), y se agitó. La capa oleosa separada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol 100/2) para dar 3,65 g (10,0 mmoles) del compuesto del título anterior.

40 RMN ¹H δ (CDCl₃): 0,73 (3H, d, J=6,8 Hz), 0,89 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,80 (1H, m), 3,01 (2H, m), 4,25 (2H, s), 4,32 (1H, d, J=3,6 Hz), 6,97 (1H, d, J=7,0 Hz), 9,14 (1H, s), 9,95 (1H, br).

Ejemplo de referencia 4

Preparación de 4-isopropil-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona

50 En una disolución de 2,30 g (6,33 mmoles) de 4-isopropil-3-(1-bencilpiperidin-4-il)-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona en 127 ml de metanol, se añadieron 0,23g (0,11 mmoles) de paladio al 10% sobre carbón (50% húmedo) y 1,60 g (25,3 mmoles) de formiato de amonio y se puso a reflujo con agitación y calentamiento durante 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. Al filtrado se añadieron disolución acuosa al 0,5% de hidróxido de sodio y cloroformo, y se agitó. La capa oleosa separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol/trietilamina 90/10/5) para dar 1,73 g (6,33 mmoles) del compuesto del título anterior.

55 RMN ¹H δ (CDCl₃): 0,75 (3H, d, J=6,9 Hz), 0,90 (3H, d, J=6,9 Hz), 1,62-1,66 (1H, m), 4,12 (1H, m), 4,30 (1H, d, J=3,9 Hz), 6,73 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,54 (1H, s).

Ejemplo de ensayo

Efecto sobre las contracciones rítmicas de la vejiga

65 Este ensayo se llevó a cabo con alguna modificación del método de Hedge *et al.* [Hedge SS, Choppin A, Bonhaus D, Briaud S, Loeb M, Moy TM, Loury D, Eglen RM., British Journal of Pharmacology, 120(8):1409-18, 1997]. Ratas SD hembras se sometieron a incisión en la línea central abdominal bajo anestesia con uretano (0,6 g/kg, s.c. e i.p.), se ligaron los uréteres, y se cortó su lado del riñón. Se insertó una cánula de polietileno desde la uretra en

ES 2 295 382 T3

la vejiga, y se ligó la uretra. El otro extremo de la cánula se conectó a un conector de tres vías, al que también se conectó una bomba de infusión constante que tiene una jeringuilla unida de 20 ml y un transductor de presión para cistometría. Se insertó en la vena yugular una cánula para la administración de una muestra de ensayo, y en la arteria carótida se insertó una cánula para medir la tensión arterial y la frecuencia cardíaca. La tensión intravesical, la tensión sanguínea y la frecuencia cardíaca se registraron continuamente en un polígrafo. Se infundió disolución salina fisiológica hasta que se observaron contracciones rítmicas de la vejiga, y, después de haber confirmado contracciones rítmicas estables de la vejiga, se administraron intravenosamente, por turnos, vehículo (PEG al 10%) y disoluciones de una muestra de ensayo disuelta en PEG al 10%, desde su dosis más baja. En cada nivel de dosis, se midió la media de la amplitud y de la frecuencia de la contracción de la vejiga, durante un período de 10 minutos después de la administración, y se calcularon sus tasas de cambio con relación a los valores obtenidos cuando se administró el vehículo solo, determinando de ese modo los valores de ED₃₀ para la amplitud contráctil y para la frecuencia contráctil, respectivamente. En la Tabla 1 se muestran los resultados. A partir de la Tabla 1, es manifiesto que los compuestos de la presente invención disminuyen no sólo la amplitud contráctil, sino también la frecuencia contráctil.

15

TABLA 1

Ejemplo n ^{os}	Amplitud contráctil: ED ₃₀ (mg/kg)	Frecuencia contráctil ED ₃₀ (mg/kg)
1 (Hidrocloruro)	1,71	1,31
2-1 (Hidrocloruro)	1,09	0,70
25 2-3 (Hidrocloruro)	1,10	1,54
2-4 (Hidrocloruro)	1,42	1,35
30 3 (Hidrocloruro)	0,94	1,79

30

Aplicabilidad industrial

Los compuestos de la presente invención no sólo tienen un antagonismo selectivo por el receptor muscarínico M3, sino también tienen una acción deprimente sobre la frecuencia de las contracciones rítmicas de la vejiga, y son útiles para el tratamiento de la polaquiuria y de la incontinencia urinaria.

40

45

50

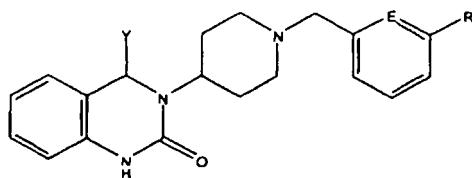
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Forma ópticamente activa (+) de un derivado de quinazolinona representado por la fórmula general (1):



(1)

en la que Y representa un grupo fenilo o un grupo alquilo de C2-C7; E representa un grupo de la fórmula -CH=, o un átomo de nitrógeno; y R representa un átomo de flúor, un grupo alquilo de C1-C4, un grupo alcoxi de C1-C4, un grupo trifluorometoxi o un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. Forma ópticamente activa (+) según la reivindicación 1, en la que Y es un grupo fenilo, y E es un grupo de la fórmula -CH=, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

3. Forma ópticamente activa (+) según la reivindicación 1, en la que Y es un grupo alquilo de C2-C7, y E es un átomo de nitrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

4. Forma ópticamente activa (+) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que Y es un grupo alquilo de C3-C7, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5. (+)-3-{1-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)encil]piperidin-4-il}-4-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

6. (+)-3-[1-(3-trifluorometoxibencil)piperidin-4-il]-4-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

7. (+)-4-isopropil-3-{1-[(6-metil-2-piridinil)metil]piperidin-4-il}-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

8. Fumarato de (+)-3-[1-(3-trifluorometoxibencil)piperidin-4-il]-4-fenil-3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona.

9. Medicamento que comprende una forma ópticamente activa (+) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10. Forma ópticamente activa (+) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

11. Forma ópticamente activa (+) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de polaquiuria o incontinencia urinaria.

12. Uso de una forma ópticamente activa (+) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para tratar polaquiuria o incontinencia urinaria.