

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 573**

51 Int. Cl.:

C07D 239/90	(2006.01) A61P 13/10	(2006.01)
A61K 31/517	(2006.01) A61P 15/10	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61P 9/12	(2006.01) C07D 401/06	(2006.01)
A61P 11/00	(2006.01) C07D 409/06	(2006.01)
A61P 13/02	(2006.01)	
A61P 13/04	(2006.01)	
A61P 13/08	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2007** **E 07791524 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016** **EP 2050739**

54 Título: **Derivado de quinazolina**

30 Prioridad:

08.08.2006 JP 2006215715

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

06.09.2016

73 Titular/es:

**ASKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
5-1, SHIBAURA 2-CHOME
MINATO-KU, TOKYO 108-8532, JP**

72 Inventor/es:

**ASAGARASU, AKIRA;
SATO, SHUICHIRO y
OKADA, MAKOTO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el
folleto original publicado por la Oficina
Europea de Patentes**

ES 2 581 573 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 quinazolina

Campo técnico

- Esta invención se refiere a nuevos derivados de quinazolina y a sus sales, que presentan actividad inhibidora de la fosfodiesterasa tipo 9 (PDE9) y son útiles como agentes de tratamiento para uso en el tratamiento de la disuria y similares.

Técnica anterior

- La disuria puede dividirse en gran medida en trastornos de evacuación debidos a la incapacidad de orinar con suficiente fuerza en el momento de evacuar la vejiga, y trastornos de llenado de la vejiga debidos a la incapacidad para retener la orina durante el tiempo de llenado. Actualmente, el bloqueante α_1 se utiliza frecuentemente para el tratamiento del trastorno de evacuación y el agente anticolinérgico, para el tratamiento de trastornos de llenado de la vejiga. Estos fármacos, sin embargo, adolecen de defectos tales como el efecto terapéutico insuficiente a largo plazo o la reducción de la calidad de vida (CDV) provocada por efectos secundarios, y existe demanda del desarrollo de fármacos con nuevos mecanismos de actividad diferentes del enfoque convencional, por ejemplo, los fármacos que utilizan la actividad de apertura del canal de potasio, la actividad inhibidora de descomposición de guanilato monofosfato cíclico (cGMP).

- El cGMP desempeña una función importante en episodios celulares muy diversos tales como la relajación de los músculos lisos, el control de las funciones de la memoria y el aprendizaje, la fotorreacción de la retina, la proliferación celular, la reacción inmunológica y similares y la reducción de concentración de cGMP intracelular produce trastornos en las funciones celulares. La síntesis de cGMP por el sistema monóxido de nitrógeno-(NO)-cGMP y la degradación de cGMP por el sistema PDE están evolucionando continuamente en cada una de las células a un ritmo constante un buen equilibrio de las dos se mantiene en las células normales. Mientras que, en las células en varios estados de trastorno, la función del sistema NO-cGMP se reduce para hacer que baje el nivel de síntesis de cGMP en las células. Debido a que la degradación de cGMP en las células avanza a un ritmo fijo mientras tanto, la concentración de cGMP en las células afectadas se disminuye. Cabe esperar, por consiguiente, que la prevención de la degradación de cGMP en las células para compensar la reducción en la concentración de cGMP intracelular fuera útil para tratar o prevenir enfermedades.

- Aunque existen muchos tipos de PDE, los que descomponen específicamente a cGMP son el tipo 5 (PDE5), el tipo 6 (PDE6) y el tipo 9 (PDE9). De éstos, PDE9 presenta el valor mínimo de K_m (*J. Biol. Chemistry*, vol. 273, nº 25, 15559-15564 (1998)), tiene gran afinidad a cGMP y se considera que participa en la degradación de cGMP con significación especial.

- Hasta ahora, los derivados de pirazolopirimidina se conocen como los compuestos que presentan actividad inhibidora de PDE9, y han sido descritos en cuanto a los derivados, por ejemplo, que son útiles para tratar enfermedades resistentes a la insulina o el trastorno del sistema circulatorio o para mejorar las funciones de percepción, aprendizaje y la memoria (véanse las publicaciones internacionales PCT opúsculo WO 03/037432, opúsculo WO 03/037899 y opúsculo WO 2004/018474).

Sin embargo, no existe bibliografía que exponga la importancia de la acción inhibidora de PDE9 para la eficacia terapéutica de la disuria y no se conoce un solo derivado de quinazolina con actividad inhibidora de PDE9.

- Por otra parte, la publicación internacional PCT opúsculo WO 99/00372 (denominada en lo sucesivo "Bibliografía A") se refiere a compuestos de sulfonamida con actividad inhibidora de PDE5, en la que la 7-carboxi-2-(2,4-diclorobencil)-3-metil-4(3H)-quinazolinona se describe específicamente como un producto intermedio de su síntesis (véase Bibliografía A, pág. 154, Ejemplo de producción 43-3). La bibliografía A, sin embargo, no describe un compuesto en el que la posición 3 del anillo de quinazolina es un átomo de hidrógeno y no contiene ninguna descripción o sugerencia sobre la actividad inhibidora de PDE9 del compuesto. Los inventores sintetizaron 7-carboxi-2-(3-clorobencil)-3-metil-4(3H)-quinazolinona (denominada en lo sucesivo "compuesto A") y compararon la actividad inhibidora de PDE9 del compuesto A con la del compuesto en el que la posición 3 del anillo de quinazolina es un átomo de hidrógeno (es decir, el compuesto que aparece después en el ejemplo 1) para hallar que la actividad inhibidora de PDE9 del compuesto A era inferior a 1/100 de la del compuesto que aparece después en el ejemplo 1, y era sumamente baja (véase la Tabla A que aparece después que presenta la actividad inhibidora de PDE9 de estos compuestos).

La patente europea EP 1 396 488 A1 describe el empleo de 6-carboxi-(N-metil-4-piperidinil)-1(2H)-isoquinolinona para el tratamiento de infartos (véase la página 1 y el ejemplo 227, página 99).

Descripción de la invención

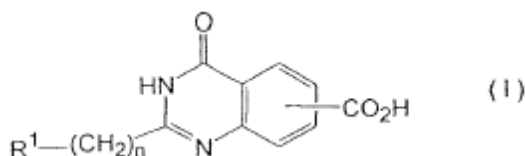
- El objeto de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de quinazolina que tienen actividad inhibidora de PDE9 y son útiles como agentes de tratamiento para uso en el tratamiento de trastornos como por ejemplo la

disuria.

Los inventores han descubierto, tras intensas actividades de investigación, que la inhibición de PDE9 es eficaz para tratar disurias tales como el síndrome de la vejiga hiperactiva, la polaquiuria, la incontinencia urinaria, la disuria en la hiperplasia prostática benigna y varias enfermedades en relación con el aparato urinario tal como la urolitiasis.

- 5 Basándose en este descubrimiento, los autores han creado nuevos derivados de quinazolina que tienen actividad inhibidora de PDE9 que son útiles como agentes de tratamiento para uso en el tratamiento de la disuria, y vienen a completar la presente invención.

Según la presente invención, por consiguiente, los derivados de quinazolina representados por la fórmula (I)



- 10 en la fórmula,

R¹ representa grupos heterocíclicos fenílicos o aromáticos que están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ que contiene 1 a 6 átomos de halógeno y alcoxi C₁₋₆; y

n es un número entero de 1 a 3

- 15 o una de sus sales.

En la presente memoria, el término "C₁₋₆", indica que el número de átomos de carbono en los grupos a los que el término está unido está comprendido en el intervalo numérico dado.

"Alquilo C₁₋₆" puede ser de cadena lineal o ramificada, cuyos ejemplos comprenden metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. De éstos, se prefieren metilo, etilo, n-propilo, isopropilo

- 20 y n-butilo.

"Haloalquilo C₁₋₆ que contiene 1 a 6 átomos de halógeno" significa alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 6 átomos de halógeno iguales o diferentes, cuyos ejemplos comprenden fluorometilo, trifluorometilo, 1,2-dicloroetilo, 1-cloro-2-bromoetilo, pentafluoroetilo, 1-cloro-n-propilo, 2-bromo-2-metiletilo, 3-cloro-n-pentilo, 2-bromo-3-cloro-n-hexilo y similares. De éstos, se prefieren alquilo C₁₋₂ sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes.

- 25 "Alcoxi C₁₋₆" significa grupos oxi (O) a los que está unido alquilo C₁₋₆, cuyos ejemplos comprenden metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi y n-hexiloxi. De éstos, se prefieren metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi.

Además, "halógeno" comprende átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, entre los que se prefieren átomos de flúor, cloro y bromo.

- 30 El "grupo heterocíclico aromático", en la definición de R¹ en la fórmula (I) comprende grupos heterocíclicos monocíclicos o policíclicos aromáticos que tienen cada uno 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S y siendo el monociclo y uno de los policiclos en éste de 5 o 6 eslabones, cuyos ejemplos específicos comprenden pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo y quinazolilo. De éstos, se prefieren los grupos
- 35 heterocíclicos aromáticos monocíclicos.

En la fórmula (I), el sitio de sustitución del grupo carboxilo del anillo bencénico que forma la estructura del esqueleto de quinazolina no está especialmente limitado, aunque el sitio preferido es la posición 6 o 7 de la quinazolina, en especial, la posición 7.

- 40 Un grupo de los compuestos preferidos en la presente invención son los representados por la fórmula (I), en la que R¹ representa fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ que contiene 1 a 6 átomos de halógeno y alcoxi C₁₋₆.

Otro grupo de los compuestos preferidos de la invención son los de la fórmula (I) en la que n es 1.

Como ejemplos típicos de los compuestos de fórmula (I) ofrecida por la invención, pueden nombrarse los siguientes, entre los que aparecen en los ejemplos a continuación:

- Ácido 2-bencil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(2-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(3-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(3-etilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 5 ácido 2-(3-isopropilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(4-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(4-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(2-etoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(3-etoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 10 ácido 2-(4-etoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(3-terc-butoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 4-oxo-2-(2-trifluorometilbencil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 4-oxo-2-(3-trifluorometilbencil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 4-oxo-2-(4-trifluorometilbencil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 15 ácido 2-(2-fluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(3-fluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(4-fluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(2-bromobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(3-bromobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 20 ácido 2-(4-bromobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(4-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(2,3-difluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 25 ácido 2-(2,4-difluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(2,5-difluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(2,6-difluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(3,4-difluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 30 ácido 2-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(5-cloro-2-fluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(4-cloro-3-fluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(2-cloro-4-fluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(3-cloro-4-fluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 35 ácido 2-(3-bromo-4-fluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(2,6-diclorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(2,5-diclorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,

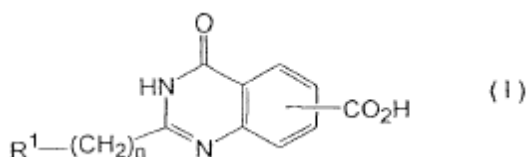
- ácido 2-(3,5-diclorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 4-oxo-2-(2,4,5-trifluorobencil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 4-oxo-2-(2,4,6-trifluorobencil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 4-oxo-2-(3,4,5-trifluorobencil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 5 ácido 2-(2-fluoro-4-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(4-fluoro-3-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(2,3-dimetoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(2,6-dimetoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(2-fluoro-5-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 10 ácido 2-(3-fluoro-4-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(4-fluoro-3-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(4-cloro-3-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(4-metoxi-3-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(2,3-dimetilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 15 ácido 2-(2,5-dimetilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(3,4-dimetilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(3,5-dimetilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(2,6-dimetilbencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-[2-(6-cloropiridilmetil)]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 20 ácido 2-[2-(5,6-dicloropiridilmetil)]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-[3-(6-cloropiridilmetil)]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-[3-(5,6-dicloropiridilmetil)]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-[2-(6-metoxipiridilmetil)]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-[2-(5,6-dimetoxipiridilmetil)]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 25 ácido 2-[3-(6-metoxipiridilmetil)]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-[3-(5,6-dimetoxipiridilmetil)]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 4-oxo-2-(3-tienilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-[2-(5-clorotienilmetil)]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-[2-(5-metoxitienilmetil)]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 30 ácido 2-bencil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6-carboxílico,
 ácido 2-(3,4-diclorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6-carboxílico,
 ácido 2-(3,4-dimetoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6-carboxílico,
 ácido 2-(2-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6-carboxílico,
 ácido 2-(3-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6-carboxílico,
 35 ácido 2-(3-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-6-carboxílico,
 ácido 4-oxo-2-(2-piridilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-6-carboxílico,
 ácido 4-oxo-2-(3-piridilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-6-carboxílico,

- ácido 4-oxo-2-(2-tienilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-6-carboxílico,
 ácido 2-bencil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-5-carboxílico,
 ácido 2-(3,4-diclorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-5-carboxílico,
 ácido 2-(3,4-dimetoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-5-carboxílico,
 5 ácido 2-(2-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-5-carboxílico,
 ácido 2-(3-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-5-carboxílico,
 ácido 2-(3-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-5-carboxílico,
 ácido 4-oxo-2-(2-piridilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-5-carboxílico,
 ácido 4-oxo-2-(3-piridilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-5-carboxílico,
 10 ácido 4-oxo-2-(2-tienilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-5-carboxílico,
 ácido 2-bencil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-8-carboxílico,
 ácido 2-(3,4-diclorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-8-carboxílico,
 ácido 2-(3,4-dimetoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-8-carboxílico,
 ácido 2-(2-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-8-carboxílico,
 15 ácido 2-(3-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-8-carboxílico,
 ácido 2-(3-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-8-carboxílico,
 ácido 4-oxo-2-(2-piridilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-8-carboxílico,
 ácido 4-oxo-2-(3-piridilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-8-carboxílico,
 ácido 4-oxo-2-(2-tienilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-8-carboxílico,
 20 ácido 4-oxo-2-fenil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(3,4-diclorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(2-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 25 ácido 2-(3-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 4-oxo-2-[(2-piridil)etil]-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 4-oxo-2-[(3-(piridil)etil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 4-oxo-2-[(2-tienil)etil]-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 4-oxo-2-(3-fenilpropil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 30 ácido 2-[3-(3,4-dimetoxifenil)propil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-[3-(2-metoxifenil)propil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-[3-(3-metoxifenil)propil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 2-[3-(3-clorofenil)propil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 ácido 4-oxo-2-[3-(2-piridil)propil]-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico,
 35 ácido 4-oxo-2-[3-(3-(piridil)propil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico y
 ácido 4-oxo-2-[3-(2-tienil)propil]-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico.

Esos compuestos de fórmula (I) en la presente invención pueden estar presentes en forma de sus sales, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como las sales de sodio, las sales de potasio, las sales de litio y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como las sales de calcio, las sales de magnesio y similares; sales con bases orgánicas tales como trietilamina, dicitclohexilamina, pirrolidina, morfolina, piridina y similares; y sales de amonio. De estas sales, se prefieren especialmente las sales farmacéuticamente aceptables.

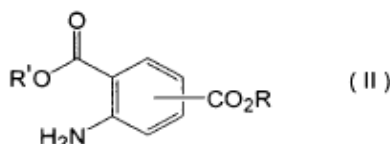
Según la presente invención, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse, por ejemplo, por el siguiente método (a). Para las condiciones especiales, tales como las de reacción, debería hacerse referencia al ejemplo de producción 1 y al ejemplo 1 que aparecen después.

Método (a): Los compuestos de fórmula (I), es decir, los derivados de quinazolina representados por la fórmula siguiente,



en la fórmula R1 y n tienen los significados previamente definidos,

pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar derivados del ácido antranílico de fórmula,

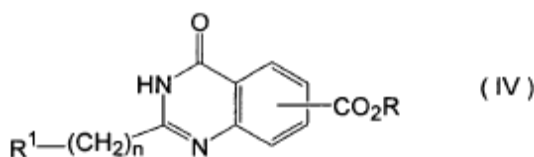


en la fórmula R y R' representan alquilo C1-6, independientemente uno de otro, con compuestos de nitrilo de fórmula,



en la fórmula, R1 y n tienen los significados previamente definidos,

e hidrolizando el éster en el anillo de quinazolina en los compuestos resultantes representados por la fórmula siguiente,



en la fórmula, R1, n y R tienen los significados previamente definidos.

La reacción de los derivados del ácido antranílico de fórmula (II) con los compuestos de nitrilo de fórmula (III) en el método (a) anterior puede llevarse a cabo generalmente en un disolvente inerte tal como amidas incluidas N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; alcoholes incluidos metanol, etanol e isopropanol; o éteres incluidos tetrahydrofurano y dioxano, en presencia de un catalizador ácido tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido p-toluensulfónico, a -20°C a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente a una temperatura comprendida dentro del intervalo de 0 a 80°C.

La relación de utilización del compuesto de nitrilo de fórmula (III) al compuesto de fórmula (II) no está especialmente limitada, aunque generalmente es preferible utilizar al menos 1 mol, en especial, en un intervalo de 1,05 a 5 moles, entre otros 1,2 a 2 moles, del compuesto de nitrilo de fórmula (III) por mol del compuesto de fórmula (II). El catalizador ácido puede utilizarse dentro de un intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 50 moles, por mol del compuesto de fórmula (II).

La hidrólisis del éster en el anillo de quinazolina en el compuesto resultante de fórmula (IV) puede realizarse el método conocido por sí mismo, por ejemplo, poniendo en suspensión o disolviendo el compuesto de fórmula (IV) en un disolvente mixto de alcohol tal como metanol, etanol o similares con agua a temperaturas dentro de un intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente desde la temperatura ambiente a la

temperatura de reflujo de la mezcla de reacción en presencia de un álcali tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico o similar. La relación de utilización del álcali al compuesto de fórmula (IV) no es crítica, aunque el álcali generalmente puede utilizarse dentro de un intervalo comprendido aproximadamente entre 1 y 20 moles, por mol del compuesto de fórmula (IV).

- 5 Estos derivados de ácido antranílico representados por la fórmula (II) que se utilizan como materiales de partida en la reacción de método (a) anterior se conocen ya en su mayor parte y están fácilmente disponibles en el mercado. Aun cuando se utilice un nuevo derivado de ácido antranílico, puede sintetizarse fácilmente a partir de compuestos conocidos.

- 10 Se conocen también la mayoría de los compuestos de nitrilo de fórmula (III) utilizados como materiales de partida en la reacción de método (a) anterior. Aun cuando se utilice un nuevo compuesto, puede sintetizarse fácilmente siguiendo métodos de síntesis conocidos de por sí, por ejemplo, el método descrito en la bibliografía de referencia: *Synthesis*, 1980, 150-151 o *Bioorg. medicamento. Chem. Lett.*, 2002 (12), 1275-1278.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) producidos por el método (a) pueden aislarse de las mezclas de reacción y purificarse por los medios conocidos de por sí, por ejemplo, recipiente, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina y similares.

- 20 Esos derivados de quinazolina representados por la fórmula (I) o sus sales proporcionadas por la presente invención, presentan potente actividad inhibidora de PDE9 y son útiles para los agentes terapéuticos y de tratamiento para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas a la descomposición de cGMP por PDE9 (enfermedades asociadas a PDE), por ejemplo, síndrome de la vejiga hiperactiva, polaquiuria, incontinencia urinaria, disuria en hiperplasia prostática benigna, vejiga neurógena, cistitis intersticial, urolitiasis, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil, deterioro cognitivo, neuropatía, enfermedad de Alzheimer, hipertensión pulmonar, neumopatía obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, arterioesclerosis, trombosis, embolia, diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2.

- 25 Entre los derivados de quinazolina representados por la fórmula (I) y sus sales proporcionados por la presente invención, los que presentan ligera actividad inhibidora de PDE5 además de su actividad inhibidora de PDE9 cabe esperar que consigan también los efectos funcionales basados en la actividad inhibidora de PDE5.

La actividad inhibidora de PDE9 y la actividad inhibidora de PDE5 de los compuestos de fórmula (I) y de sus sales se demuestran mediante los experimentos siguientes.

(1) Medición de la actividad inhibidora de PDE9:

- 30 1) Preparación de la proteína PDE9 biotecnológica humana

- Basándose en la secuencia de bases de las hspPDE9A1 registrada con la base de datos GenBank (nº de registro: AF048837), se amplió el fragmento hspPDE9A1 por reacción en cadena de la polimerasa en las siguientes condiciones, utilizando la secuencia siguiente (Amasham Farmacia Biotech) como cebador y la biblioteca de ADNc MATCHMAKER de próstata humana (CLONTECH) como ADN plantilla, con Pfu Turbo DNA polymerase

- 35 (STRATAGENE):

cebador hPDE9-5A: CCTAGCTAGCCACCATGGGATCCGGCTCCTCC

cebador hPDE9-3A: TTTTCCTTTTTCGCGCCGCTTATTAGGCCACAGTCTCCTTCACTG

Condiciones de la RCP: [95°C, 5 min] x 1 ciclo, [95°C, 1 min], (58°C, 2 min), (72°C, 3 min) x 25 ciclos, [72°C, 10 min] x 1 ciclo

- 40 El fragmento hspPDE9A1 obtenido de este modo se administró en un tratamiento enzimático restringido con NheI y NotI, y a continuación se insertó en el vector de expresión pcDNA 3.1(+) (Invitrogen) para permitirle servir como vector de expresión de PDE9 humana.

- 45 Se incubó en masa *Escherichia coli* transformada con el vector de expresión de PDE9 humana para producir una gran cantidad de vector de expresión de PDE9 humana, que se transfectó temporalmente en células COS-1, con LIPOFECTAMINE 2000 Reagent (GIBCO). Las células se homogeneizaron en tampón A enfriado con hielo (40 mmol/l de Tris-HCl, pH 7,5, 15 mmol/l de benzamida, 15 mmol/l de 2-mercaptoetanol, 1 µg/ml de Pepstatina A, 1 µ/ml de Leupeptina, 5 mmol/l de EDTA) y se centrifugaron a 4°C, 14.000 x g durante 10 minutos. Se aisló el sobrenadante para proporcionar solución de proteína PDE9 biotecnológica humana.

2) Medición de la actividad inhibidora de PDE9

- 50 A 150 µl de solución de tampón B (70 mmol/l de Tris-HCl, pH 7,5, 16,7 mmol/l de MgCl₂, 33,3 nmol/l de [³H]-cGMP) que contiene [³H]-cGMP (actividad específica = 244,2 GBq/mmol) a una concentración de 33,3 nmol/l, se añadieron bajo enfriamiento con hielo 50 µl de una solución del compuesto que va a evaluarse (formada al disolver el compuesto en DMSO y diluirlo con agua destilada a una concentración de DMSO de 5%) y 50 µl de la solución de

- proteína de PDE9 preparada anteriormente, diluida con tampón C (40 mmol/l de Tris-HCl, pH 7,5, 15 mmol/l de benzamidina, 15 mmol/l de 2-mercaptoetanol, 1 µ/ml de Pepstatina A, 1 µ/ml de Leupeptina) por 1.500X. Esta solución mezclada se incubó a 30°C durante 30 minutos y la reacción enzimática de PDE9 se terminó calentando el sistema en agua hirviendo durante 90 segundos. Retornando el sistema a la temperatura ambiente, se añadieron 50 µl de veneno de serpiente (SIGMA: 1 mg/ml), seguido de incubación durante 10 minutos a 30°C, para convertir el [³H]-5'-GMP producido en la reacción anterior en [³H]-guanosina. Esta solución de reacción se pasó a través de una columna rellena con 1 ml de resina de intercambio catiónico activada con 0,5 mol/l de ácido clorhídrico (resina Bio-Rad AG50W-X4, tamaño de malla 200-400) y se retiró del sustrato sin reaccionar ([³H]-cGMP) por elución con 12 ml de agua destilada. Acto seguido la [³H]-guanosina se eluyó con 3 ml de 3 mol/l de amoníaco acuoso y se midió su actividad de radiación con un contador de centelleo líquido.

La inhibición de PDE9 del compuesto probado puede calcularse mediante la fórmula siguiente:

$$\left[\left(1 - \frac{\text{actividad de radiación cuando se utiliza un compuesto de ensayo}}{\text{actividad de radiación en la prueba de control}} \right) \times 100 \right].$$

A partir del porcentaje de inhibición a varios niveles de concentración de cada compuesto ensayado, puede determinarse su valor de CI_{50} frente a PDE9. Los resultados se muestran en la tabla A proporcionada más adelante.

15 (2) Medición de la actividad inhibidora de PDE5

1) Preparación de la proteína PDE5 biotecnológica humana

- Basándose en la secuencia de bases de las hspDE5A1 registrada con la base de datos en GenBank (nº de registro: NM-001083), se amplió el fragmento hspDE5A1 por reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en las condiciones siguientes, utilizando la secuencia siguiente (SIGMA GENOSYS) como cebador y la biblioteca de ADNc MATCHMAKER de próstata humana (CLONTECH) como ADN plantilla, con KDD más ADN polimerasa (TOYOBO):

cebador hPDE5-5' E: CGGAATTCCAACCATGGAGCGGGC

cebador hPDE5-3': GCTCTAGATCAGTTCCGCTTGGCCTGG

Condiciones de la RCP: [94°C, 2 min] x 1 ciclo, [94°C, 30 s], (65°C, 30 s), (68°C, 3 min) x 25 ciclos, [68°C, 6 min] x 1 ciclo

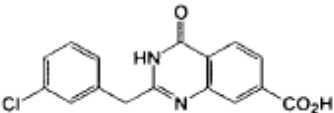
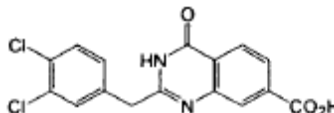
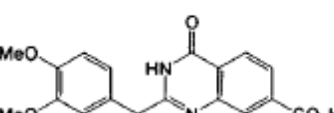
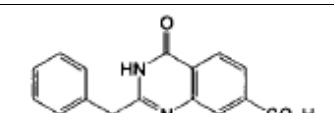
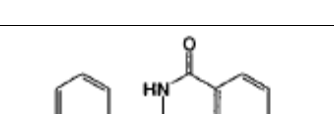
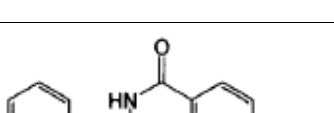
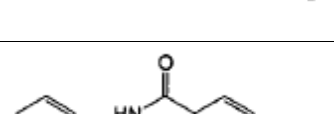
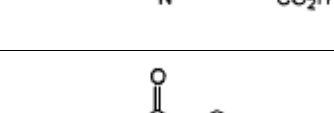
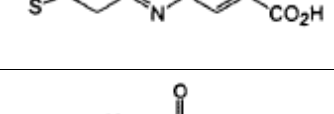
- 25 El fragmento hspDE5A1 obtenido de este modo se administró en un tratamiento enzimático restringido con XbaI y EcoRI, y a continuación se insertó en el vector de expresión pcDNA 3.1(+) (Invitrogen) para permitir que sirva como vector de expresión de PDE5 humana.

- Se incubó en masa *Escherichia coli* transformada con el vector de expresión de PDE5 humana para producir una gran cantidad de vector de expresión de PDE5 humana, que se transfectó temporalmente en células COS-1, con LIPOFECTAMINE 2000 Reagent (GIBCO). Las células se homogeneizaron en tampón A enfriado con hielo y se centrifugaron a 4°C, 14.000 x g durante 10 minutos. Se aisló el sobrenadante para proporcionar solución de proteína PDE5 biotecnológica humana.

2) Medición de la actividad inhibidora de PDE5

- Por un método similar al de medición de la actividad inhibidora de PDE9, se midió la actividad inhibidora de PDE5 de cada uno de los compuestos de ensayo, se calculó en porcentaje de inhibición y se determinó el valor de CI_{50} frente al de PDE5. Los resultados se muestran en la tabla A siguiente, simultáneamente con los valores de CI_{50} de los compuestos frente a PDE9. En la tabla A siguiente y en la tabla B que aparece después, el compuesto del Ejemplo 1 de referencia es el único compuesto cuya actividad farmacológica se describe en el opúsculo de la publicación internacional procedente de WO 03/37432.

Tabla A

Compuesto	Fórmula estructural	Actividad inhibidora (valor de CI_{50} o porcentaje de inhibición a 1 μM)	
		PDE9	PDE5
Ejemplo 1		$CI_{50}=18$ nM	$CI_{50}=6.210$ nM
Ejemplo 2		$CI_{50}=35$ nM	$CI_{50}=1.435$ nM
Ejemplo 3		Inhibición =11%	-
Ejemplo 4		$CI_{50}=1.290$ nM	-
Ejemplo 5		Inhibición =41%	-
Ejemplo 6		$CI_{50}=1.360$ nM	-
Ejemplo 7		Inhibición =30%	-
Ejemplo 8		$CI_{50}=93$ nM	-
Ejemplo de referencia 1		$CI_{50}=4.659$ nM	-

Por lo tanto los derivados de quinazolina representados por la fórmula (I) de esta invención o sus sales pueden administrarse como inhibidor de PDE9 o inhibidor de PDE9 que presenta simultáneamente ligera actividad inhibidora de PDE5, para su uso en la terapia o tratamiento de enfermedades asociadas a PDE9 de seres humanos y otros mamíferos, por vía oral o parenteral (p. ej., inyección intramuscular, administración rectal, administración percutánea y similares). Cuando la PDE5 se inhibe por esa razón, se provoca la relajación de la uretra, y por consiguiente cabe esperar que los compuestos de la presente invención actúen también para reducir el volumen de orina residual, cuando tienen simultáneamente ligera actividad inhibidora de PDE5.

- Los fármacos de la presente invención pueden formularse, junto con excipientes atóxicos, en cualquiera de las formas de preparación tales como sólidas (p. ej., comprimidos, cápsulas duras, cápsulas blandas, gránulos, polvos, gránulos finos, píldoras, grageas y similares); semisólidas (p. ej., supositorios, pomadas y similares); o líquidas (p. ej., inyectables, emulsiones, suspensiones, lociones, pulverizadores y similares). Como excipientes atóxicos útiles para dichas formulaciones pueden nombrarse, por ejemplo, almidón, gelatina, glucosa, lactosa, fructosa, maltosa, carbonato de magnesio, talco, estearato de magnesio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o una de sus sales, goma arábiga, polietilenglicol, éster alquílico del ácido p-hidroxibenzoico, jarabes, etanol, propilenglicol, vaselina, Carbowax, glicerina, cloruro sódico, sulfito sódico, fosfato sódico, ácido cítrico y similares. Estos fármacos pueden contener además otros fármacos terapéuticamente útiles.

El contenido de los compuestos de fórmula (I) en estos fármacos difiere dependiendo de factores tales como la forma de preparación y la vía de administración, aunque generalmente los compuestos pueden estar contenidos a una concentración de 0,1 a 50% en peso en formas sólida y semisólida, y de 0,05 a 10% en peso, en forma líquida.

- Las dosis de los compuestos de fórmula (I) son variables en amplios intervalos según el tipo de animales de sangre caliente que deben tratarse, especialmente la especie humana, el tipo de enfermedad implicada, la vía de administración, la gravedad de los síntomas, el diagnóstico del doctor y así sucesivamente. Mientras que, generalmente cada una puede estar comprendida en el intervalo de 0,01 a 5 mg/kg, preferiblemente de 0,02 a 2 mg/kg, al día, es posible obviamente administrar dosis menores al límite inferior anterior o mayores del límite superior anterior, según la gravedad de los síntomas de cada uno de los pacientes, el diagnóstico del doctor y así sucesivamente, como se ha dicho anteriormente. Cada dosis puede administrarse una vez al día o dividida varias veces al día.

Ejemplos

- En lo sucesivo la presente invención se explica más específicamente, haciendo referencia a los ejemplos de producción, ejemplos prácticos y al ejemplo de formulación.

Ejemplo de producción 1

2-(3-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo

- Se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas una mezcla de 628 mg de aminoterftalato de dimetilo, 546 mg de 3-clorofenilacetoniitrilo y 15 ml de solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Continuando la agitación a 30°C durante 63 horas, se añadió hielo a la mezcla de reacción, seguido de adición de 7 ml de amoniaco acuoso al 25%. Después de lo cual se recuperaron por filtración cristales precipitados y se lavaron con agua, éter y cloroformo en el orden indicado. Sometiendo los cristales a flujo a través con calentamiento, se obtuvieron 670 mg del compuesto del título.

- 1H-RMN (DMSO-d₆, δ): 3,91 (3H, s), 3,99 (2H, s), 7,3-7,4 (3H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 7,96 (1H, dd, J=1,4, 8,3 Hz), 8,08 (1H, d, J=1,4 Hz), 8,19 (1H, d, J=8,3 Hz), 12,61 (1H, s ancho).

MS (m/z): 327 (M⁺-1).

Ejemplo de producción 2

2-(3,4-diclorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo

- Se añadieron 420 miligramos de aminoterftalato de dimetilo y 446 mg de 3,4-diclorofenilacetoniitrilo a 10 ml de solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se agitó durante 2 días aproximadamente. Vertiendo la mezcla de reacción en hielo, su pH se ajustó a 8-9 con solución acuosa de amoniaco al 25%. Los cristales en bruto se disolvieron en disolvente mixto cloroformo-acetato de etilo (1:1), y después de eliminar la materia insoluble por filtración, se concentró la solución restante. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1) para dar 253 mg del compuesto del título.

- 1H-RMN (DMSO-d₆, δ): 3,91 (3H, s), 4,00 (2H, s), 7,3-7,4 (1H, m), 7,59 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,68 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,96 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,06 (1H, s), 8,19 (1H, d, J=8,4 Hz).

MS (m/z): 363 (M⁺+2), 361 (M⁺, base).

Ejemplo de producción 3

2-(3,4-dimetoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de manera similar al ejemplo de producción 2.

5 ^1H -RMN (DMSO- d_6 , δ): 3,71 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,87 (2H, s), 3,91 (3H, s), 6,8-6,9 (2H, m), 7,04 (1H, s), 7,94 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 8,10 (1H, s), 8,18 (1H, d, $J=8,4$ Hz).

MS (m/z): 354 (M⁺, base).

Ejemplo de producción 4

2-(2-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de manera similar al ejemplo de producción 2.

10 ^1H -RMN (CDCl₃, δ): 3,98 (3H, s), 3,99 (3H, s), 4,08 (2H, s), 6,9-7,1 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 8,0-8,1 (1H, m), 8,26 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 8,38 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 9,53 (1H, s ancho).

MS (m/z): 324 (M⁺), 293 (base).

Ejemplo de producción 5

2-(3-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo

15 El compuesto del título se obtuvo de manera similar al ejemplo de producción 2.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , δ): 3,72 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,91 (2H, s), 6,7-6,9 (1H, m), 6,94 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 6,97 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,22 (1H, t, $J=7,1$ Hz), 7,9-8,0 (1H, m), 8,09 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 8,17 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 12,56 (1H, s ancho).

MS (m/z): 324 (M⁺), 323 (base).

20 Ejemplo de producción 6

4-oxo-2-(2-piridilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de manera similar al ejemplo de producción 2.

25 ^1H -RMN (DMSO- d_6 , δ): 3,89 (3H, s), 4,17 (2H, s), 7,2-7,3 (1H, m), 7,43 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,7-7,8 (1H, m), 7,94 (1H, dd, $J=2,0$, 8,3 Hz), 8,04 (1H, d $J=1,5$ Hz), 8,20 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 8,47 (1H, dd, $J=1,0$, 4,9 Hz), 12,57 (1H, s ancho).

MS (m/z): 295 (M⁺), 294 (base).

Ejemplo de producción 7

4-oxo-2-(3-piridilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de manera similar al ejemplo de producción 2.

30 ^1H -RMN (DMSO- d_6 , δ): 3,94 (3H, s), 4,01 (2H, s), 7,35 (1H, dd, $J=4,9$, 7,8 Hz), 7,7-7,8 (1H, m), 7,94 (1H, dd, $J=1,5$, 8,3 Hz), 8,05 (1H, d $J=1,5$ Hz), 8,18 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 8,4-8,5 (1H, m), 8,60 (1H, d, $J=1,0$, 2,4 Hz), 12,64 (1H, s ancho).

MS (m/z): 295 (M⁺), 294 (base).

Ejemplo de producción 8

35 4-oxo-2-(2-tienilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de manera similar al ejemplo de producción 2.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , δ): 3,90 (3H, s), 4,16 (2H, s), 6,97 (1H, dd, $J=3,4$, 4,9 Hz), 7,0-7,1 (1H, m), 7,39 (1H, dd, $J=1,0$, 5,4 Hz), 7,9-8,0 (1H, m), 8,10 (1H, d $J=1,5$ Hz), 8,19 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 12,61 (1H, s ancho).

MS (m/z): 300 (M⁺, base).

40

Ejemplo de producción 9

2-(3-clorobencil)-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo

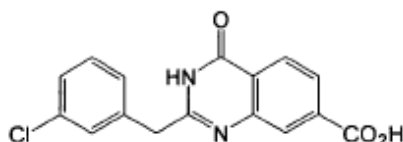
Una mezcla de 160 mg de 2-(3-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo que se sintetizó en el ejemplo de producción 1, 65 mg de carbonato potásico, 20 ml de acetonitrilo y 67 mg de yoduro de metilo se calentó durante 2 horas a reflujo. Se añadieron 20 mg más de yoduro de metilo, seguido de otra hora de calentamiento a reflujo. Se dejó enfriar la mezcla de reacción, y a continuación se concentró a presión reducida, se añadieron a esto 10 ml de agua y se extrajo con 60 ml de acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con 10 ml de solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para dar 130 mg del compuesto del título.

- 10 ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 3,52 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,23 (2H, s), 7,1-7,4 (4H, m), 8,08 (1H, dd, J=1,5, 8,2 Hz), 8,32 (1H, d, J=8,2 Hz), 8,38 (1H, d, J=1,5 Hz).

MS (m/z): 341 (M⁺-1, base).

Ejemplo 1

Ácido 2-(3-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico



15

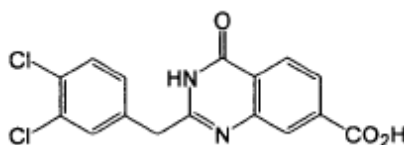
Una mezcla de 336 mg de 2-(3-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxato de metilo que se sintetizó en el ejemplo de producción 1, 3,0 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y 6 ml de etanol se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La solución de reacción se dejó enfriar y se añadieron 3,0 ml de ácido clorhídrico 1 N y 5 ml de agua. Después de lo cual los cristales precipitados se recuperaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron por calentamiento a flujo a través, para proporcionar 300 mg del compuesto del título.

- 20 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ): 3,99 (3H, s), 7,3-7,4 (3H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 7,95 (1H, dd, J=1,4, 8,3 Hz), 8,07 (1H, d, J=1,4 Hz), 8,17 (1H, d, J=8,3 Hz), 12,58 (1H, s ancho), 13,40 (1H, s ancho).

MS (m/z): 313 (M⁺-1).

Ejemplo 2

- 25 Ácido 2-(3,4-diclorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico



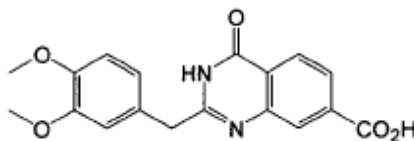
Una mezcla de 100 mg de 2-(3,4-diclorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxato de metilo que se sintetizó en el ejemplo de producción 2, 0,5 ml de hidróxido sódico 1 N y 1 ml de agua se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar se añadió ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción para dar este último ácido, y el precipitado resultante se recuperó por filtración y se secó para proporcionar 99 mg del compuesto del título.

- 30 ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 3,99 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J=2,4, 8,3 Hz), 7,59 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,68 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,9-8,0 (1H, m), 8,05 (1H, d, J=1,5 Hz), 8,17 (1H, d, J=8,3 Hz), 12,56 (1H, s ancho), 13,41 (1H, s ancho).

MS(m/z): 349 (M⁺⁺2), 347 (M⁺, base).

Ejemplo 3

Ácido 2-(3,4-dimetoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico



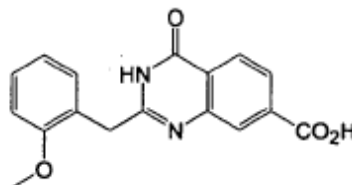
Utilizando 2-(3,4-dimetoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo que se sintetizó en el ejemplo de producción 3, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la del ejemplo 2.

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 3,70 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,86 (2H, s), 6,8-7,0 (2H, m), 7,04 (1H, s), 7,9-8,0 (1H, m), 8,06 (1H, d, J=1,1 Hz), 8,09 (1H, d, J=8,3 Hz), 12,43 (1H, s ancho).

MS(m/z): 340 (M⁺, base).

Ejemplo 4

10 Ácido 2-(2-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico



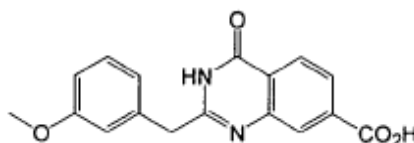
Utilizando 2-(2-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo que se sintetizó en el ejemplo de producción 4, se sintetizó el compuesto del título de manera similar a la del ejemplo 2.

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 3,75 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,89 (1H, dt, J=0,8, 7,4 Hz), 6,98 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,1-7,2 (1H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,91 (1H, dd, J=1,6, 8,1 Hz), 7,97 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,17 (1H, d, J=8,1 Hz), 12,42 (1H, s ancho), 13,34 (1H, s ancho).

MS(m/z): 310 (M⁺), 279 (base).

Ejemplo 5

Ácido 2-(3-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico



20

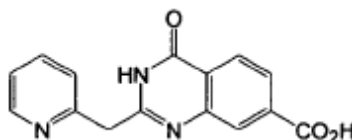
Utilizando 2-(3-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo que se sintetizó en el ejemplo de producción 5, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la del ejemplo 2.

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 3,72 (3H, s), 3,90 (2H, s), 6,8-6,9 (1H, m), 6,94 (1H, d, J=7,7 Hz), 6,9-7,0 (1H, m), 7,22 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,92 (1H, dd, J=1,5, 8,3 Hz), 8,07 (1H, d, J=1,5 Hz), 8,15 (1H, d, J=8,3 Hz), 12,53 (1H, s ancho), 13,37 (1H, s ancho).

MS(m/z): 310 (M⁺), 309 (base).

Ejemplo 6

Ácido 4-oxo-2-(2-piridilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico

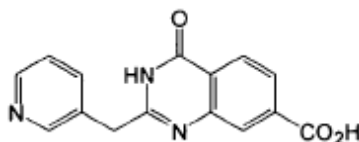


Utilizando 4-oxo-2-(2-piridilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo que se sintetizó en el ejemplo de producción 6, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la del ejemplo 2.

MS(m/z): 281 (M⁺), 280 (base).

Ejemplo 7

5 Ácido 4-oxo-2-(3-piridilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico

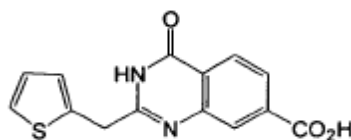


Utilizando 4-oxo-2-(3-piridilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo que se sintetizó en el ejemplo de producción 7, se sintetizó el compuesto del título de manera similar a la del ejemplo 2.

MS(m/z): 281 (M⁺), 280 (base).

10 Ejemplo 8

Ácido 4-oxo-2-(2-tienilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico



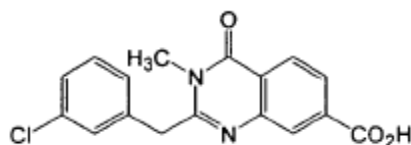
Utilizando 4-oxo-2-(2-tienilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo que se sintetizó en el ejemplo de producción 8, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la del ejemplo 2.

- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 4,15 (2H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,9-8,0 (1H, m), 8,08 (1H, d, J=1,1 Hz), 8,18 (1H, d, J=8,3 Hz), 12,57 (1H, s ancho), 13,38 (1H, s ancho).

MS(m/z): 286 (M⁺, base).

Ejemplo de referencia 1

Ácido 2-(3-clorobencil).3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico



20

Utilizando 2-(3-clorobencil).3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo que se sintetizó en el ejemplo de producción 9, se obtuvo el compuesto del título de manera similar a la del ejemplo 1.

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 3,51 (3H, s), 4,34 (2H, s), 7,2-7,5 (4H, m), 7,98 (1H, dd, J=1,4, 8,5 Hz), 8,05 (1H, d, J=1,4 Hz), 8,22 (1H, d, J=8,5 Hz), 13,43 (1H, s ancho).

- 25 MS(m/z): 327 (M⁺-1, base).

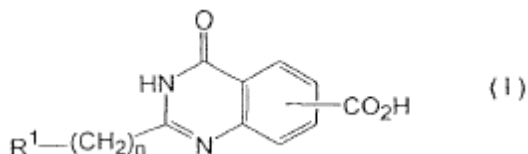
Ejemplo de formulación 1: Comprimido:

	<u>mg/comprimido</u>
Principio activo	5,0
Almidón	10,0
5 Lactosa	73,0
Carboximetilcelulosa cálcica	10,0
Talco	1,0
Estearato de magnesio	1,0
	100,0

- 10 El principio activo se pulveriza hasta el tamaño de partícula no mayor que 70 μm , al que se añaden almidón, lactosa y carboximetilcelulosa cálcica y se mezcla a fondo. Se añade pasta de almidón al diez (10)% a la mezcla, se mezcla por agitación y se granula. Después del secado, los gránulos se revisten hasta alrededor de 1.000 μm de tamaño de partícula. Mezclando talco y estearato de magnesio con esto, se elaboran comprimidos.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de quinazolina representados por la fórmula (I)



en la fórmula,

- 5 R^1 representa grupos heterocíclicos fenílicos o aromáticos que están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} que contiene 1 a 6 átomos de halógeno y alcoxi C_{1-6} ; y
- n es un número entero de 1 a 3
- o una de sus sales.
- 10 2. Derivados de quinazolina o una de sus sales según la reivindicación 1, en los que R^1 representa fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} que contiene 1 a 6 átomos de halógeno y alcoxi C_{1-6} .
3. Derivados de quinazolina o una de sus sales según la reivindicación 1 o 2, en los que n es 1.
4. Derivados de quinazolina o una de sus sales según la reivindicación 1, en los que dichos derivados son:
- 15 Ácido 2-(3-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico;
 ácido 2-(3,4-diclorobencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico;
 ácido 2-(3,4-dimetoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico;
 ácido 2-(2-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico;
 ácido 2-(3-metoxibencil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico;
- 20 ácido 4-oxo-2-(2-piridilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico;
 ácido 4-oxo-2-(3-piridilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico; o
 ácido 4-oxo-2-(2-tienilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico.
5. Inhibidores de PDE9 caracterizados por que contienen como principio activo los derivados de quinazolina o una de sus sales descritas en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 25 6. Composiciones farmacéuticas que comprenden los derivados de quinazolina o una de sus sales descritas en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
7. Agentes de tratamiento para su uso en el tratamiento del síndrome de la vejiga hiperactiva, polaquiuria, incontinencia urinaria, disuria en hiperplasia prostática benigna, vejiga neurógena, cistitis intersticial, urolitiasis, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil, deterioro cognitivo, neuropatía, enfermedad de Alzheimer,
- 30 hipertensión pulmonar, neumopatía obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, arterioesclerosis, trombosis, embolia, diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2, caracterizados por que contienen como principio activo los derivados de quinazolina o una de sus sales descritas en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
8. Uso de los derivados de quinazolina o una de sus sales descritas en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para
- 35 la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del síndrome de la vejiga hiperactiva, polaquiuria, incontinencia urinaria, disuria en hiperplasia prostática benigna, vejiga neurógena, cistitis intersticial, urolitiasis, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil, deterioro cognitivo, neuropatía, enfermedad de Alzheimer, hipertensión pulmonar, neumopatía obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, arterioesclerosis, trombosis, embolia, diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2.