

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 076**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2009 E 09744414 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 2346848**

54 Título: **Derivados quinazolina como antagonistas del receptor de NK3**

30 Prioridad:

14.11.2008 EP 08169162

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

23.05.2013

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

KNUST, HENNER;
LIMBERG, ANJA;
NETTEKOVEN, MATTHIAS;
RATNI, HASANE;
RIEMER, CLAUS y
VIFIAN, WALTER

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

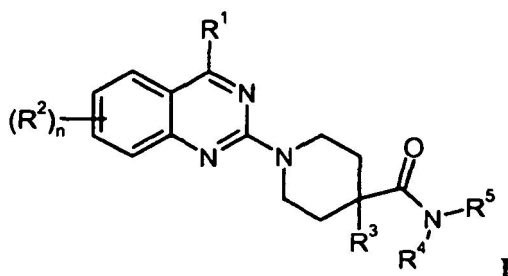
ES 2 404 076 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados quinazolina como antagonistas del receptor de NK3

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



en la que:

- 10 R^1 es hidroxi o $NR'R''$,
 R' y R'' son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo o pueden formar conjuntamente con el átomo de N al que se encuentran unidos un anillo heteroalquilo,
 R^2 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano o $S(O)_2$ -alquilo inferior,
 15 R^3 es alquilo inferior, $-(CH_2)_m$ -arilo, opcionalmente sustituido con halógeno, o es $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo,
 R^4 y R^5 son, independientemente uno de otro, otro hidrógeno o alquilo inferior sustituido con halógeno, o son $-(CR_2)_m$ -arilo o $-(CR_2)_m$ -heteroarilo, en el que los anillos pueden sustituirse con uno o más sustituyentes, seleccionados de entre halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, $NR'R''$ o con alcoxi inferior sustituido con halógeno, o son $-(CR_2)_m$ -cicloalquilo, opcionalmente sustituido con hidroxilo o con arilo, o son un anillo heteroalquilo, opcionalmente sustituido con $=O$ ó $-(CR_2)_m$ -arilo, o
 20 R^4 y R^5 son, conjuntamente con el átomo de N al que se encuentran unidos, un sistema de anillos heterocíclicos opcionalmente sustituido con alquilo inferior, arilo o arilo sustituido con halógeno, y R puede ser, independientemente, hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con hidroxilo,
 25 n es 1 ó 2,
 m es 0, 1 ó 2,

30 o a una sal farmacéuticamente activa, una mezcla racémica, un enantiómero, un isómero óptico o una forma tautomérica de la misma.

35 La invención incluye todas las formas estereoisoméricas, incluyendo los diastereoisómeros y enantiómeros individuales del compuesto de fórmula (I), así como las mezclas racémicas y no racémicas de las mismas.

Se ha encontrado que los presentes compuestos son antagonistas del receptor de NK-3 de alto potencial para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

40 Las tres taquiquininas de mamífero principales, la sustancia P (SP), la neuroquinina A (NKA) y la neuroquinina B (NKB) pertenecen a la familia de los neuropéptidos que comparten la secuencia pentapéptido $COOH$ -terminal común Phe-X-Gly-Leu-Met- NH_2 . Como neurotransmisores, estos péptidos ejercen su actividad biológica mediante tres receptores de neuroquinina (NK) diferentes, denominados NK-1, NK-2 y NK-3. SP se une preferentemente al receptor de NK-1, NKA al receptor de NK-2 y NKB al receptor de NK-3.

El receptor de NK-3 se caracteriza por una expresión predominante en el SNC y se ha demostrado su participación en la modulación del sistema monoaminérgico central. Estas propiedades convierten el receptor de NK-3 en una diana potencial para los trastornos del sistema nervioso central, tales como la ansiedad, la depresión, los trastornos bipolares, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y el dolor (Neurosci. Letters 283:185-188, 2000; Exp. Opin. Ther. Patents 10:939-960, 2000; Neuroscience 74:403-414, 1996; Neuropeptides 32:481-488, 1998).

La esquizofrenia es uno de los trastornos neuropsiquiátricos principales, caracterizada por alteraciones mentales severas y crónicas. Esta devastadora enfermedad afecta a aproximadamente 1% de la población mundial. Los

síntomas se inician en la adultez temprana, seguidos de un periodo de disfunción interpersonal y social. La esquizofrenia se manifiesta como alucinaciones auditivas y visuales, paranoia, delirios (síntomas positivos), embotamiento emocional, depresión, anhedonia, empobrecimiento del discurso, déficits de memoria y de la atención, así como aislamiento social (síntomas negativos).

Durante décadas, científicos y médicos han realizado esfuerzos con el objetivo de descubrir un agente ideal para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. Sin embargo, la complejidad de los trastornos, debido a un amplio abanico de síntomas, ha dificultado dichos esfuerzos. No existen características focales específicas para el diagnóstico de la esquizofrenia y ningún síntoma individual se encuentra presente consistentemente en todos los pacientes. En consecuencia, el diagnóstico de la esquizofrenia como un único trastorno o como una diversidad de trastornos diferentes es una cuestión que se ha debatido pero que todavía no se ha resuelto. La dificultad principal en el desarrollo de un nuevo fármaco para la esquizofrenia es la falta de conocimientos sobre la causa y la naturaleza de esta enfermedad. Se han propuesto algunas hipótesis neuroquímicas basándose en estudios farmacológicos, con el fin de racionalizar el desarrollo de una terapia correspondiente: las hipótesis de la dopamina, de la serotonina y del glutamato. Sin embargo, considerando la complejidad de la esquizofrenia, puede resultar necesario un perfil de afinidad a múltiples receptores apropiado de eficacia contra los signos y síntomas positivos y negativos. Además, un fármaco ideal contra la esquizofrenia preferentemente presentaría una dosis baja, permitiendo la dosificación de una vez al día, debido al bajo cumplimiento de los pacientes esquizofrénicos.

En los últimos años han aparecido en la literatura estudios clínicos con antagonistas selectivos de receptores de NK1 y NK2 que han proporcionado resultados en el tratamiento de la emesis, la depresión, la ansiedad, el dolor y la migraña (NK1) y el asma (NK2 y NK1). Los datos más interesantes han sido producidos en el tratamiento de la emesis, náuseas y depresión inducidas por la quimioterapia con NK1 y en el asma con los antagonistas de receptores de NK2. En contraste, no han aparecido datos clínicos en la literatura sobre los antagonistas de receptores de NK3 hasta el año 2000. Osanetant (SR 142.801), de Sanofi-Synthelabo, ha sido el primer antagonista no peptídico potente y selectivo identificado, descrito para los receptores de la taquiquinina NK3 para el potencial tratamiento de la esquizofrenia, que ha sido publicado en la literatura (Current Opinion in Investigational Drugs 2(7):950-956, 2001, y Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, junio de 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts). El fármaco propuesto, SR 142.801, se ha demostrado en un ensayo de fase II que es activo sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia, tales como las alteraciones del comportamiento, los delirios, las alucinaciones, las emociones extremas, la actividad motora excitada y el habla incoherente, aunque inactivo en el tratamiento de los síntomas negativos, que son la depresión, la anhedonia, el aislamiento social o los déficits de memoria y de atención.

Los antagonistas de receptores de la neuroquinina-3 han sido descritos como útiles en el dolor o la inflamación, así como en la esquizofrenia, Exp. Opinion Ther. Patents 10(6):939-960, 2000, y Current Opinion in Investigational Drugs 2(7):950-956, 2001, y Psychiatric Disorders, estudio 4, Schizophrenia, junio de 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts).

Son objetivos de la presente invención nuevos compuestos de fórmula I, su preparación, medicamentos basados en un compuesto según la invención y su producción, así como la utilización de compuestos de fórmula I en el control o prevención de enfermedades tales como la depresión, el dolor, los trastornos bipolares, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

Las indicaciones preferentes utilizando los compuestos de la presente invención son la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

Las definiciones siguientes de los términos generales utilizados en la presente descripción resultan aplicables con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 1 y 8 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares. Los grupos de alquilo inferior preferentes son grupos con 1 a 4 átomos de carbono.

La expresión "alquilo inferior sustituido con halógeno" se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que se sustituye por lo menos un átomo de hidrógeno con halógeno, por ejemplo -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃ y similares. Los grupos de alquilo inferior preferentes sustituidos con grupos de halógeno son grupos con 1 a 4 átomos de carbono.

El término "halógeno" se refiere a cloro, yodo, flúor y bromo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de carbonos saturado que contiene entre 3 y 7 átomos de carbono, por

ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

El término "arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático cíclico que consiste de uno o más anillos fusionados que contiene 6 a 14 átomos de carbono en el que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, por ejemplo fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo o indanilo. Resulta preferente el grupo fenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático cíclico que consiste de uno o más anillos fusionados que contiene 5 a 14 átomos anulares, que preferentemente contiene 5 a 10 átomos anulares, en el que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática y que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre N, O o S, por ejemplo quinoxalinilo, dihidroisoquinolinilo, pirazín-2-ilo, pirazolilo, 2,4-dihidro-pirazol-3-ona, piridinilo, piridazinilo, isoxazolilo, benzo[1,3]dioxol, pirimidín-4-ilo, pirimidín-5-ilo, benzotriazol-5-ilo, benzoimidazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazolilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,6]naftiridín-2-ilo, imidazo[4,5-b]piridín-6-ilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furilo, imidazol-1-ilo o benzofuranilo. El grupo heteroarilo preferente es piridín-2, 3 ó 4-ilo.

La expresión anillo heteroalquilo se refiere a un anillo alquilo de cinco o seis elementos, en el que uno o dos átomos de carbono han sido sustituido por N, S o O, por ejemplo los grupos siguientes: morfolinilo, [1,4]diazepam-1-ilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidín-1-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidín-4-ilo ó 1,1-dioxo- λ^6 -tiomorfolinilo.

La expresión sistema de anillos heterocíclico se refiere a un anillo de uno o dos elementos, que contiene por lo menos un átomo de N en posición 1, por ejemplo 3,4-dihidro-1H-isoquinolín-1-ilo o pirrolidín-1-ilo.

La expresión "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" comprende sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido hidrocórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Los compuestos preferentes de fórmula I son aquellos en los que R^3 es $-(CH_2)_m$ -arilo, en el que m es 1 y uno de R^4 o R^5 es:

$-(CH_2)_m$ -heteroarilo, opcionalmente sustituido con metilo, en el que m es 0 ó 1, por ejemplo los compuestos siguientes:

(piridín-3-ilmetil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico, (piridín-3-ilmetil)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico, (furán-2-ilmetil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico, o (1-metil-1H-pirazol-4-il)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico.

Los compuestos preferentes de fórmula I son aquellos en los que R^3 es $-(CH_2)_m$ -arilo, en el que m es 1 y opcionalmente sustituidos con halógeno y uno de R^4 o R^5 es $-(CH_2)_m$ -fenilo, en el que m es 1, por ejemplo los compuestos siguientes:

bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-(4-fluoro-bencil)-piperidín-4-carboxílico, bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico, bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-dimetilamino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico, bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-ciclopropilamino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico, bencilamida de ácido 4-bencil-1-(7-cloro-6-fluoro-4-hidroxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico, bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico, bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico, bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6-isopropoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico, bencilamida de ácido 4-bencil-1-(6-fluoro-4-hidroxi-7-metoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico, bencilamida de ácido 4-bencil-1-(7-difluorometoxi-4-hidroxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico, bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-7-metoxi-6-metil-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico, bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6-isopropoxi-7-metoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico, bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-7-isopropoxi-6-metoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico, bencilamida de ácido 4-bencil-1-(6-cloro-4-hidroxi-7-metoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico, bencilamida de ácido 4-bencil-1-(6-difluorometoxi-7-etoxi-4-hidroxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico, bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-7-metoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico, bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-7-isopropoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico, bencilamida de ácido 4-bencil-1-(6-ciano-4-hidroxi-7-metoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico, bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-7-trifluorometil-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico o bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-7-trifluorometoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico.

Los compuestos preferentes de fórmula I son aquellos en los que R^3 es $-(CH_2)_m$ -arilo, en el que m es 1 y uno de R^4 o

R⁵ es -(CH₂)_m-arilo, en el que m es 0, y arilo no es fenilo, opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 5 indán-2-ilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
(1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
(1-hidroxi-indán-2-il)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
(1S,2S)-2-hidroxi-indán-1-il)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
10 (1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
indán-1-ilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
indán-2-ilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
indán-2-il-metil-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
15 (1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-amida 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
(5-cloro-1-hidroxi-indán-2-il)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico
o
(1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalén-2-il)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico.

20 Los compuestos preferentes de fórmula I son aquellos en los que R³ es -(CH₂)_m-arilo, en el que m es 1 y uno de R⁴ o R⁵ es -(CH₂)_m-arilo, en el que m es 1, opcionalmente sustituido con OCHF₂, Cl, N(CH₃)₂, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 25 4-difluorometoxi-bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
[1-(4-clorofenil)-etil]-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
4-dimetilamino-bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
3,4-diclorobencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
(2-hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
30 ((R)-1-fenil-etil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico o
((R)-1-fenil-propil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico.

Los compuestos preferentes de fórmula I son aquellos en los que R³ es -(CH₂)_m-arilo, en el que m es 1 y uno de R⁴ o R⁵ es un anillo heteroalquilo, opcionalmente sustituido con fenilo, por ejemplo el compuesto siguiente:

- 35 [1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-il]-(2-fenil-pirrolidín-1-il)-metanona.

Los compuestos preferentes de fórmula I son aquellos en los que R³ es -(CH₂)_m-arilo, en el que m es 1 y uno de R⁴ o R⁵ es -(CH₂)_m-cicloalquilo, en el que m es 0 ó 1, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 40 ciclopentilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico o
ciclobutilmetilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico.

Los compuestos preferentes de fórmula I son aquellos en los que R³ es alquilo inferior y uno de R⁴ o R⁵ es -(CH₂)_m-arilo, en el que m es 1, por ejemplo el compuesto siguiente:

- 45 bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-isobutil-piperidín-4-carboxílico.

Los compuestos preferentes de fórmula I son aquellos en los que R³ es -(CH₂)_m-cicloalquilo y uno de R⁴ o R⁵ es -(CH₂)_m-arilo, en el que m es 0 ó 1, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 50 bencilamida 4-ciclopropilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
bencil-metilamida 4-ciclopropilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
bencilamida 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
55 bencil-metilamida 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
(1,2,3,4-tetrahidronaftalén-2-il)-amida 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico
o
indán-2-ilamida de ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico.

60 Los compuestos preferentes de fórmula I son aquellos en los que R³ es -(CH₂)_m-cicloalquilo y uno de R⁴ o R⁵ es -(CH₂)_m-cicloalquilo, en el que m es 0, por ejemplo el compuesto siguiente:

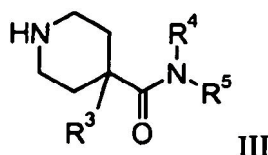
ciclopentilamida de ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico.

La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo en vías sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los esquemas siguientes. El experto en la materia posee los conocimientos necesarios para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes e índices utilizados en la descripción siguiente de los procedimientos presentan los significados proporcionados en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario.

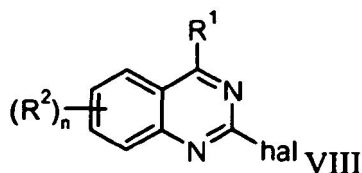
Los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante los métodos proporcionados posteriormente, mediante los métodos proporcionados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas por el experto en la materia. La secuencia de reacción no se encuentra limitada a la mostrada en los esquemas; sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y su reactividad respectiva, puede alterarse libremente la secuencia de las etapas de reacción. Los materiales de partida se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos proporcionados posteriormente, mediante métodos descritos en referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos de la técnica.

Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante métodos conocidos de la técnica, por ejemplo mediante la variante del procedimiento descrita posteriormente, comprendiendo el procedimiento:

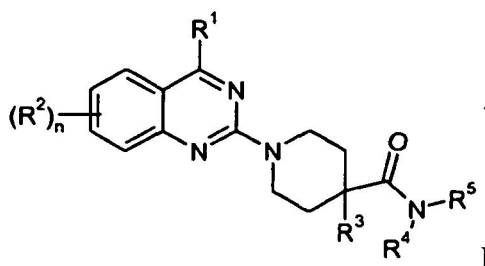
a) el acoplamiento de un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula:



para formar un compuesto de fórmula:



en las que los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 y la definición de n se han indicado anteriormente, y hal es halógeno y, si se desea, la conversión de los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

La preparación de compuestos de fórmula I se describe en mayor detalle en el esquema general I y en los Ejemplos 1 a 100.

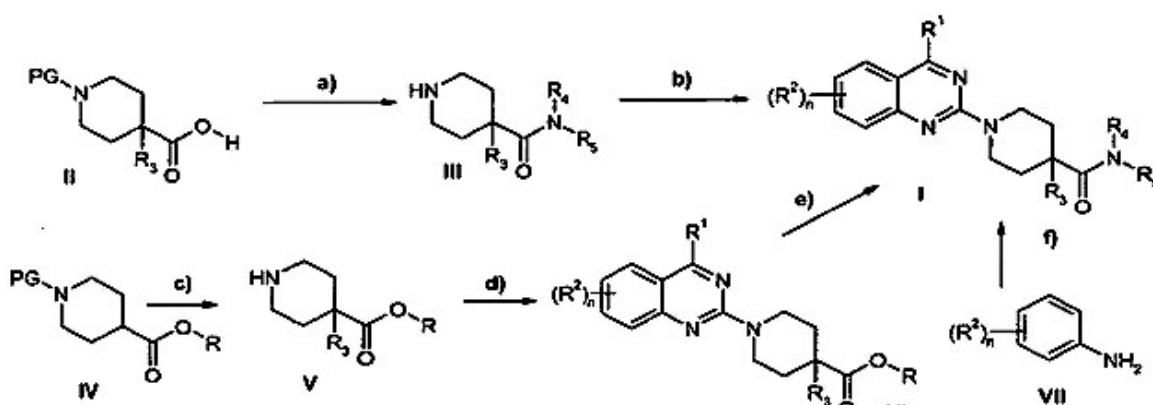
Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos de fórmula I y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos presentan valiosas propiedades farmacológicas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son antagonistas de los receptores de la neuroquinina-3 (NK-3). Los compuestos se investigaron de acuerdo con los ensayos proporcionado posteriormente en la presente memoria.

Procedimiento experimental

La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo en vías sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en el esquema 1 siguiente. El experto en la materia posee los conocimientos necesarios para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes e índices utilizados en la descripción siguiente de los procedimientos presentan los significados proporcionados en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario.

En mayor detalle, los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante los métodos proporcionados posteriormente, mediante los métodos proporcionados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas por el experto en la materia. La secuencia de reacción no se encuentra limitada a la mostrada en el esquema 1; sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y su reactividad respectiva, puede alterarse libremente la secuencia de las etapas de reacción. Los materiales de partida se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos proporcionados posteriormente, mediante métodos descritos en referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos de la técnica.

Esquema 1



Etapas a)

Se encuentran disponibles comercialmente varios derivados N-protegidos del ácido piperidín-4-carboxílico (es decir, PG=Boc) II o pueden obtenerse mediante métodos descritos en la literatura y pueden transformarse en sus derivados amida respectivos III mediante diversos métodos descritos en la literatura (para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a dichas reacciones, ver, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2a edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Sin embargo, los presentes inventores consideraron conveniente acoplar la funcionalidad ácida con las aminas respectivas bajo condiciones de acoplamiento a los derivados amida respectivos. El acoplamiento de los ácidos carboxílicos con aminas se ha descrito ampliamente en la literatura y los procedimientos son conocidos por el experto en la materia (para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a dichas reacciones, ver, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2a edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). El ácido puede transformarse convenientemente en la amida respectiva mediante acoplamiento con una amina (disponible comercialmente u obtenible mediante métodos descritos en referencias o mediante métodos conocidos de la técnica, según resulte apropiado) mediante la utilización de reactivos de acoplamiento. Por ejemplo, pueden utilizarse igualmente bien para afectar a dicha transformación reactivos de acoplamiento tales como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de O-benzo-triazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y similares. Los presentes inventores consideraron conveniente llevar a cabo la reacción en un solvente como dimetilformamida (DMF) y en presencia de una base. No existe ninguna restricción particular respecto a la naturaleza del solvente que debe utilizarse, con la condición de que no presente ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos participantes y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierto grado. Entre los ejemplos de solventes adecuados se incluyen: DMF, diclorometano (DCM), dioxano, THF y similares. No existe ninguna restricción particular respecto a la naturaleza de la base utilizada en esta etapa, y puede utilizarse igualmente bien cualquier base utilizada comúnmente en este tipo de reacción. Entre los ejemplos de dichas bases se incluyen trietilamina y diisopropilamina, y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio abanico de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no resulta

crítica para la invención. Los presentes inventores consideraron conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de entre 0,5 horas y varios días habitualmente resultará suficiente para rendir los derivados amida indicados. El grupo protector se corta bajo diversas condiciones; sin embargo, los presentes inventores consideraron conveniente cortar, por ejemplo, un grupo protector Boc bajo condiciones ácidas en presencia o en ausencia de un solvente. No existe ninguna restricción particular respecto a la naturaleza del solvente que debe utilizarse, con la condición de que no presente ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos participantes y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierto grado. Entre los ejemplos de solventes adecuados se incluyen: DMF, diclorometano (DCM), dioxano, THF y similares. No existe ninguna restricción particular respecto a la naturaleza del ácido utilizado en esta etapa, y puede utilizarse igualmente bien cualquier base utilizada comúnmente en este tipo de reacción. Entre los ejemplos de dichos ácidos se incluyen el ácido trifluoroacético (TFA) y HCl, y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio abanico de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no resulta crítica para la invención. Los presentes inventores consideraron conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de entre 0,5 horas y varios días habitualmente resultará suficiente para rendir los derivados amida III respectivos.

Etapas b)

Las sustituciones nucleofílicas de los compuestos heteroaromático han sido ampliamente descritas en la literatura. Para ejemplos ver también: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2a edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999. Los presentes inventores consideraron conveniente transformar los derivados amida III bajo condiciones básicas en los derivados quinazolina I respectivos en presencia o en ausencia de un solvente. No existe ninguna restricción particular respecto a la naturaleza del solvente que debe utilizarse, con la condición de que no presente ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos participantes y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierto grado. Entre los ejemplos de solventes adecuados se incluyen: dimetilacetamida, DMF, dioxano, THF y similares.

No existe ninguna restricción particular respecto a la naturaleza de la base utilizada en esta etapa, y puede utilizarse igualmente bien cualquier base utilizada comúnmente en este tipo de reacción. Entre los ejemplos de dichas bases se incluyen trietilamina y diisopropil-etilamina, y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio abanico de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no resulta crítica para la invención. Los presentes inventores consideraron conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento (incluso bajo condiciones de irradiación de microondas) de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de entre 0,5 horas y varios días habitualmente resultará suficiente para rendir los derivados quinazolina I respectivos.

Etapas c)

Se encuentran disponibles comercialmente varios derivados N-protegidos de éster de ácido piperidín-4-carboxílico (es decir, PG=Boc) IV o pueden obtenerse mediante métodos descritos en la literatura y pueden transformarse en sus derivados éster respectivos V mediante diversos métodos descritos en la literatura (para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a dichas reacciones, ver, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2a edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Sin embargo, los presentes inventores consideraron conveniente desprotonar IV bajo condiciones básicas y hacer reaccionar el intermediario con un electrófilo R^3-X en presencia de un solvente para obtener el derivado éster V. No existe ninguna restricción particular respecto a la naturaleza del solvente que se de utilizarse, con la condición de que no presente ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos participantes y de que pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierto grado. Entre los ejemplos de solventes adecuados se incluyen: THF, éter dietílico y similares. No existe ninguna restricción particular respecto a la naturaleza de la base utilizada en esta etapa, y puede utilizarse igualmente bien cualquier base utilizada comúnmente en este tipo de reacción. Entre los ejemplos de dichas bases se incluyen butil-litio y diisopropil-etilamida de litio, y similares. La adición posterior de un electrófilo (R^3-X) permite obtener el derivado éster N-protegido respectivo. La reacción puede tener lugar en un amplio abanico de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no resulta crítica para la invención. Los presentes inventores consideraron conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre -75°C y la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de entre 0,5 horas y varios días habitualmente resultará suficiente para rendir el derivado éster respectivo. El grupo protector se corta bajo diversas condiciones; sin embargo, los presentes inventores consideraron conveniente cortar, por ejemplo, un grupo protector Boc bajo condiciones ácidas en presencia o en ausencia de un solvente. No existe

ninguna restricción particular respecto a la naturaleza del solvente que debe utilizarse, con la condición de que no presente ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos participantes y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierto grado. Entre los ejemplos de solventes adecuados se incluyen: DMF, diclorometano (DCM), dioxano, THF y similares. No existe ninguna restricción particular respecto a la naturaleza del ácido utilizado en esta etapa, y puede utilizarse igualmente bien cualquier base utilizada comúnmente en este tipo de reacción. Entre los ejemplos de dichos ácidos se incluyen el ácido trifluoroacético (TFA) y HCl, y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio abanico de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no resulta crítica para la invención. Los presentes inventores consideraron conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de entre 0,5 horas y varios días habitualmente resultará suficiente para rendir los derivados éster V respectivos.

Etapas d)

Las sustituciones nucleofílicas de los compuestos heteroaromáticos han sido ampliamente descritas en la literatura. Para ejemplos ver también: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2a edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999. Los presentes inventores consideraron conveniente transformar los derivados éster V bajo condiciones básicas en los derivados quinazolina VI respectivos en presencia o en ausencia de un solvente. No existe ninguna restricción particular respecto a la naturaleza del solvente que debe utilizarse, con la condición de que no presente ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos participantes y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierto grado. Entre los ejemplos de solventes adecuados se incluyen: dimetilacetamida, DMF, dioxano, THF y similares. No existe ninguna restricción particular respecto a la naturaleza de la base utilizada en esta etapa, y puede utilizarse igualmente bien cualquier base utilizada comúnmente en este tipo de reacción. Entre los ejemplos de dichas bases se incluyen trietilamina y diisopropiletilamina, y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio abanico de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no resulta crítica para la invención. Los presentes inventores consideraron conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento (incluso bajo condiciones de irradiación de microondas) de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de entre 0,5 horas y varios días habitualmente resultará suficiente para rendir los derivados quinazolina VI respectivos.

Etapas e)

La transformación del derivado éster VI en los derivados quinazolina I finales puede llevarse a cabo siguiendo los procedimientos descritos en la literatura. Sin embargo, los presentes inventores consideraron conveniente utilizar una secuencia de reacción de dos etapas en la que la funcionalidad éster en VI se corta bajo condiciones básicas acuosas y la funcionalidad ácido liberada se convierte en las aminas respectivas bajo condiciones de acoplamiento en los derivados quinazolina I. El acoplamiento de los ácidos carboxílicos con aminas se encuentra ampliamente descrito en la literatura y los procedimientos son conocidos por el experto en la materia (para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a dichas reacciones, ver, por ejemplo:

Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2a edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). El ácido formado como intermediario puede transformarse convenientemente en la amida respectiva mediante acoplamiento con una amina (disponible comercialmente u obtenible mediante métodos descritos en referencias o mediante métodos conocidos de la técnica, según resulte apropiado) mediante la utilización de reactivos de acoplamiento. Por ejemplo, pueden utilizarse igualmente bien para afectar a dicha transformación reactivos de acoplamiento tales como N,N'-carbonyldiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilén]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de O-benzo-triazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y similares. Los presentes inventores consideraron conveniente llevar a cabo la reacción en un solvente como dimetilformamida (DMF) y en presencia de una base. No existe ninguna restricción particular respecto a la naturaleza del solvente que debe utilizarse, con la condición de que no presente ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos participantes y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierto grado. Entre los ejemplos de solventes adecuados se incluyen: DMF, diclorometano (DCM), dioxano, THF y similares. No existe ninguna restricción particular respecto a la naturaleza de la base utilizada en esta etapa, y puede utilizarse igualmente bien cualquier base utilizada comúnmente en este tipo de reacción. Entre los ejemplos de dichas bases se incluyen trietilamina y diisopropiletilamina, y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio abanico de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no resulta crítica para la invención. Los presentes inventores consideraron conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores,

notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de entre 0,5 horas y varios días habitualmente resultará suficiente para rendir los derivados quinazolina I respectivos.

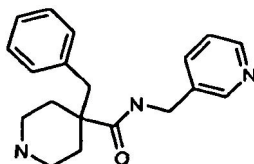
Etapas f)

Los derivados anilina VII se encuentran disponibles comercialmente o pueden obtenerse mediante métodos descritos en la literatura y pueden transformarse en sus derivados quinazolina I respectivos mediante métodos descritos en la literatura (J. Org. Chem. 73:2473, 2008). Los presentes inventores consideraron conveniente hacer reaccionar los derivados anilina VII con isocianatoformato de etilo y posteriormente con un derivado amida adecuado III en presencia o en ausencia de un solvente y en presencia de un reactivo de acoplamiento. La ciclización resulta convenientemente afectada por TMS-Cl. No existe ninguna restricción particular respecto a la naturaleza del solvente que debe utilizarse, con la condición de que no presente ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos participantes y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierto grado. Entre los ejemplos de solventes adecuados se incluyen: diclorometano (DCM), dioxano, THF y similares. No existe ninguna restricción particular respecto a la naturaleza de la base utilizada en esta etapa, y puede utilizarse igualmente bien cualquier base utilizada comúnmente en este tipo de reacción. Entre los ejemplos de dichas bases se incluyen trietilamina y diisopropiletilamina, y similares. Por ejemplo, pueden utilizarse igualmente bien para afectar a dicha transformación reactivos de acoplamiento tales como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilén]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio abanico de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no resulta crítica para la invención. Los presentes inventores consideraron conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de entre 0,5 horas y varios días habitualmente resultará suficiente para rendir derivados quinazolina I.

Parte experimental:

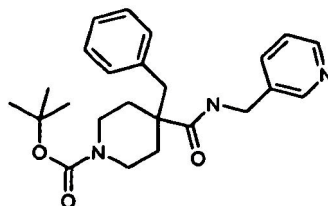
Intermediario 1

(Piridín-3-ilmetil)-amida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico, dihidrocloruro



a) etapa 1:

terc-Butil-éster de ácido 4-bencil-4-[(piridín-3-ilmetil)-carbamoil]-piperidín-1-carboxílico



Una mezcla de 1,25 g (4 mmoles) de mono-terc-butil-éster de ácido 4-bencil-piperidín-1,4-dicarboxílico (disponible comercialmente), 1,5 g (4,6 mmoles) de TBTU, 3,37 ml (19 mmoles) de DIPEA y 0,508 g (4,7 mmoles) de 3-(aminometil)piridina (disponible comercialmente) en 50 ml de DMF se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó a sequedad, se introdujo en DCM, se adsorbió en Isolute y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash de sílice, eluyendo con un gradiente formado de DCM y amonio 2 N en metanol. La fracción que contenía el producto se evaporó, rindiendo 1,55 g (97%) del compuesto del título en forma de espuma blanquecina. EM (m/e): 408,5 (MH⁺).

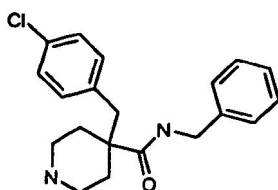
b) etapa 2:

Una mezclas de 1,55 g (3,78 mmoles) de terc-butil-éster de ácido 4-bencil-4-[(piridín-3-ilmetil)-carbamoil]-piperidín-1-

carboxílico y 2,9 ml de ácido trifluoroacético en 100 ml de DCM se agitó a 0°C durante la noche. Se añadieron 30 ml de NaOH 4 N y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre solución hipersalina, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo aceitoso se trató con éter dietílico y se añadió HCl 2 N en éter dietílico. La mezcla se evaporó a sequedad, rindiendo 1,3 g (90%) del compuesto del título en forma de espuma blanquecina. EM (m/e): 202,4/310,4 (MH⁺).

Intermediario 2

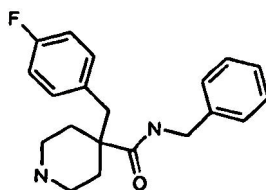
Bencilamida de ácido 4-(4-clorobencil)-piperidín-4-carboxílico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (piridín-3-ilmetil)-amida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico, hidrocloreto (intermediario 1), se preparó el compuesto del título a partir de mono-terc-butil-éster de ácido 4-(4-clorobencil)-piperidín-1,4-dicarboxílico (disponible comercialmente) y bencilamina (disponible comercialmente) con la escisión posterior del grupo protector bajo condiciones ácidas. El compuesto del título se purificó en sílice, eluyendo con un gradiente formado de DCM y NH₃ 2 N y metanol. EM (m/e): 236,1/343,2 (MH⁺).

Intermediario 3

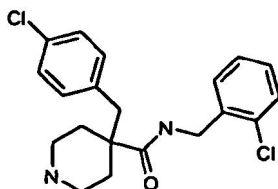
Bencilamida de ácido 4-(4-fluorobencil)-piperidín-4-carboxílico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (piridín-3-ilmetil)-amida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico, hidrocloreto (intermediario 1), se preparó el compuesto del título a partir de mono-terc-butil-éster de ácido 4-(4-fluorobencil)-piperidín-1,4-dicarboxílico (disponible comercialmente) y bencilamina (disponible comercialmente) con la escisión posterior del grupo protector bajo condiciones ácidas. El compuesto del título se purificó en sílice, eluyendo con un gradiente formado de DCM y NH₃ 2 N y metanol. EM (m/e): 220,2/327,2 (MH⁺).

Intermediario 4

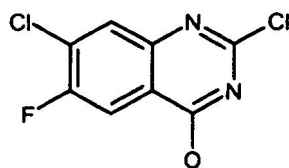
2-cloro-bencilamida de ácido 4-(4-clorobencil)-piperidín-4-carboxílico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (piridín-3-ilmetil)-amida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico, hidrocloreto (intermediario 1), se preparó el compuesto del título a partir de mono-terc-butil-éster de ácido 4-(4-clorobencil)-piperidín-1,4-dicarboxílico (disponible comercialmente) y 2-cloro-bencilamina (disponible comercialmente) con la escisión posterior del grupo protector bajo condiciones ácidas. El compuesto del título se purificó en sílice, eluyendo con un gradiente formado de DCM y metanol y la base libre se liberó bajo condiciones básicas. EM (m/e): 377,1 (MH⁺).

Intermediario 5

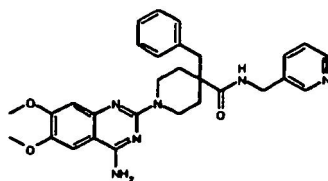
2,7-Dicloro-6-fluoro-quinazolin-4-ol



Una mezcla de 334 mg (1,33 mmoles) de 2,4,7-tricloro-6-fluoroquinazolina (documento WO n° 9532205) y 6,6 ml de NaOH 1 N aq. en 2 ml de THF se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El pH de la mezcla se ajustó a pH=4 a 5 con ácido acético. Se separó el precipitado mediante filtración, rindiendo el compuesto del título, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 1

(Piridín-3-ilmetil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico

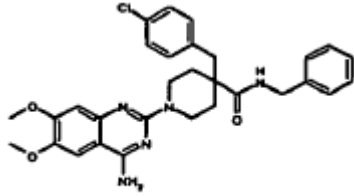
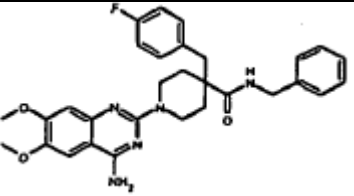
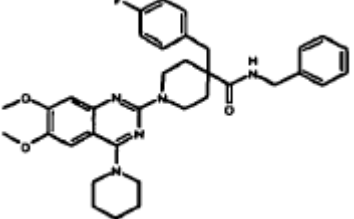
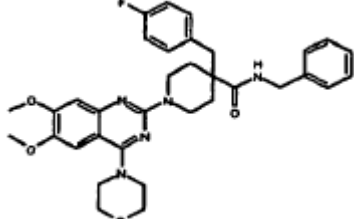
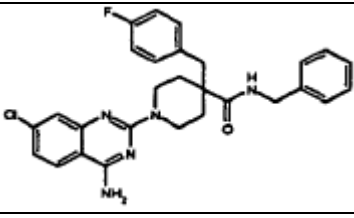
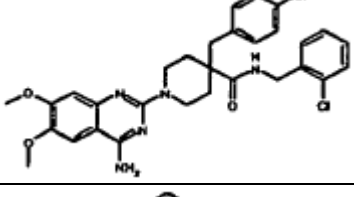
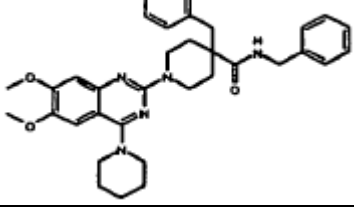


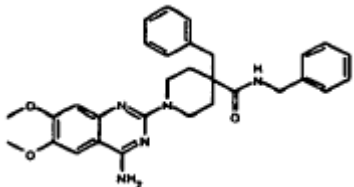
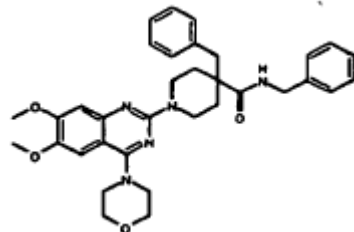
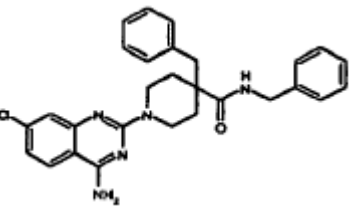
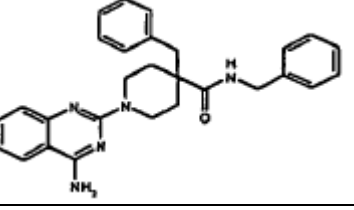
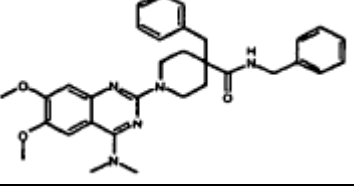
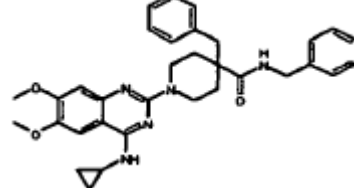
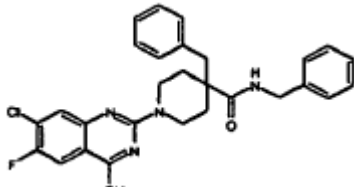
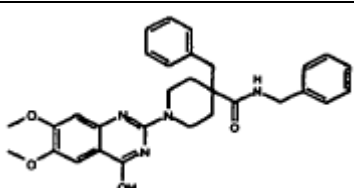
Una mezcla de 12 mg (0,05 mmoles) de 4-amino-2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (disponible comercialmente), 28,6 mg (0,074 mmoles) de (piridín-3-ilmetil)-amida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico, dihidrocloruro (intermediario 1) y 32 mg (0,25 mmoles) de DIPEA en 0,8 ml de dimetilacetamida se calentó en un horno microondas durante 20 minutos a 190°C. La mezcla se sometió a purificación mediante HPLC preparativa en fase inversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y ácido acético, rindiendo, tras la evaporación de las fracciones de producto, 5,7 mg (21%) del compuesto del título en forma de sólido marrón pálido. EM (m/e): 513,4 (MH⁺).

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de (piridín-3-ilmetil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico (Ejemplo 1), se han sintetizado derivados adicionales de quinazolina a partir de sus materiales de partida respectivos, tal como se indica en la Tabla 1. La Tabla 1 comprende los Ejemplos 2 a 17.

Tabla 1:

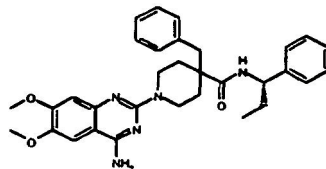
n°	estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM MH+ observado
1		(Piridín-3-ilmetil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	2-Cloro-6,7-dimetoxi-4-quinazolin-amina (disponible comercialmente) y (piridín-3-ilmetil)-amida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico, hidrocloreuro (intermediario 1)	513,4
2		(piridín-3-ilmetil)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperidín-4-carboxílico	2-Cloro-4,6,7-trimetoxiquinazolin (Bioorganic & Medicinal Chemistry 13:3681, 2005) y (piridín-3-ilmetil)-amida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (intermediario 1)	514,4

3		Bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-(4-cloro-bencil)-piperidín-4-carboxílico	2-Cloro-6,7-dimetoxi-4-quinazolín-amina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-(4-cloro-bencil)-piperidín-4-carboxílico (intermediario 2)	546,3
4		Bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-(4-fluoro-bencil)-piperidín-4-carboxílico	2-Cloro-6,7-dimetoxi-4-quinazolín-amina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-(4-fluoro-bencil)-piperidín-4-carboxílico (intermediario 3)	530,2
5		Bencilamida de ácido 1-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolín-2-il)-4-(4-fluoro-bencil)-piperidín-4-carboxílico	2-Cloro-6,7-dimetoxi-4-(1-piperidinil)quinazolín (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-(4-fluoro-bencil)-piperidín-4-carboxílico (intermediario 3)	598,4
6		Bencilamida de ácido 1-(6,7-dimetoxi-4-morfolín-4-il-quinazolín-2-il)-4-(4-fluoro-bencil)-piperidín-4-carboxílico	2-Cloro-6,7-dimetoxi-4-(4-morfolinil)quinazolín (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-(4-fluoro-bencil)-piperidín-4-carboxílico (intermediario 3)	600,4
7		Bencilamida de ácido 1-(4-amino-7-cloroquinazolín-2-il)-4-(4-fluoro-bencil)-piperidín-4-carboxílico	2,7-Dicloro-4-quinazolín-amina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-(4-fluoro-bencil)-piperidín-4-carboxílico (intermediario 3)	504,2
8		2-cloro-bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-(4-cloro-bencil)-piperidín-4-carboxílico	2-Cloro-6,7-dimetoxi-4-quinazolín-amina (disponible comercialmente) y 2-cloro-bencilamida de ácido 4-(4-cloro-bencil)-piperidín-4-carboxílico (intermediario 4)	580,2
9		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(6,7-dimetoxi-4-piperidin-1-il-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	2-Cloro-6,7-dimetoxi-4-(1-piperidinil)quinazolín (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (documento nº WO2003088908)	580,4

10		Bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	2-Cloro-6,7-dimetoxi-4-quinazolin-amina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (documento nº WO2003088908)	512,5
11		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(6,7-dimetoxi-4-morfolín-4-il-quinazolin-2-il)-piperidín-4-carboxílico	2-Cloro-6,7-dimetoxi-4-(4-morfolinil)quinazolin (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (documento nº WO2003088908)	582,3
12		Bencilamida de ácido 1-(4-amino-7-cloroquinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	2,7-Dicloro-4-quinazolin-amina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (documento nº WO2003088908)	486,4
13		Bencilamida de ácido 1-(4-amino-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	2-Cloro-4-aminoquinazolin (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (documento nº WO2003088908)	452,2
14		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-dimetilamino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperidín-4-carboxílico	2-Cloro-6,7-dimetoxi-N,N-dimetil-4-quinazolin-amina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (documento nº WO2003088908)	540,4
15		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-ciclopropilamino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperidín-4-carboxílico	2-Cloro-N-ciclopropil-6,7-dimetoxi-4-quinazolin-amina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (documento nº WO2003088908)	552,2
16		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(7-cloro-6-fluoro-4-hidroxi-quinazolin-2-il)-piperidín-4-carboxílico	2,7-Dicloro-6-fluoro-quinazolin-4-ol (intermediario 5) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (documento nº WO2003088908)	505,1
17		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperidín-4-carboxílico	2-Cloro-6,7-dimetoxi-3H-quinazolin-4-one (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (documento nº WO2003088908)	513,4

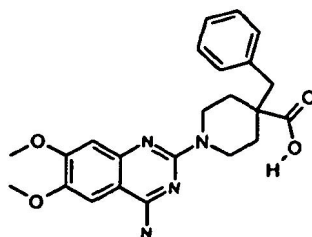
Ejemplo 18

((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico



a) etapa 1:

Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico



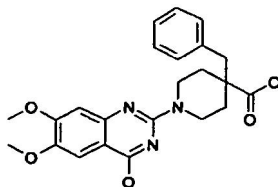
Una mezcla de 2 g (8,3 mmoles) de 4-amino-2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina, 2,37 g (9,6 mmoles) de 4-(etoxicarbonil)-4-fenilpiperidina y 7,2 ml (42 mmoles) de DIPEA en 50 ml de N,N-dimetilacetamida se calentó en un horno microondas durante 45 minutos a 190°C. La mezcla se evaporó a sequedad, se introdujo en Isolute y se sometió a purificación mediante cromatografía de columna en sílice, eluyendo con un gradiente formado de DCM, metanol y NH₃ 2 N, rindiendo tras la evaporación el intermediario éster. El residuo se introdujo en 50 ml de etanol y 10 ml de NaOH 4 N y se calentó bajo reflujo durante 52 horas. Se añadió agua y acetato de etilo tras la evaporación del etanol y la mezcla vigorosamente agitada se ajustó a pH 4 a 5 con ácido acético. El precipitado se separó mediante filtración, se lavó con agua y metanol, y se secó al vacío, rindiendo 2,65 g (75%) del compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM (m/e): 423,2 (MH⁺).

b) etapa 2:

Una mezcla de 21 mg (0,05 mmoles) de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencilpiperidín-4-carboxílico, 7 mg (0,06 mmoles) de (S)-1-fenil-propilamina, 20 mg (0,052 mmoles) de HATU y 50 µl (0,3 mmoles) de DIPEA en 1 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se sometió a purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y ácido fórmico, rindiendo tras la evaporación de las fracciones de producto, 22 mg (86%) del compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM (m/e): 540,4 (MH⁺).

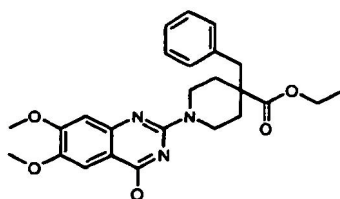
Intermediario 6

Ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperidín-4-carboxílico



a) etapa 1:

Étil-éster de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperidín-4-carboxílico



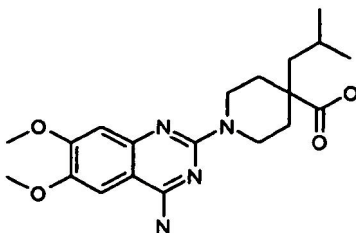
Una mezcla de 1,2 g (5 mmoles) de 2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ol (disponible comercialmente), 2,26 g (8 mmoles) de etil-éster de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico, hidrocloreto, y 1,93 g (15 mmoles) de DIPEA en 80 ml de etanol se calentó bajo reflujo durante 62 horas. La mezcla se concentró, el precipitado se separó mediante filtración y se lavó con etanol y éter dietílico. Se secó el residuo. Se obtuvieron 1,9 g (87%) del compuesto del título en forma de sólido blanco. EM (m/e): 452,2 (MH⁺).

b) etapa 2:

Una mezcla de 1,9 g (4,2 mmoles) de etil-éster de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperidín-4-carboxílico y 21 ml de NaOH aq. 4 N en 50 ml de etanol se calentó bajo reflujo durante la noche. Tras la concentración, se añadió agua y ácido acético a un pH de 4 a 5. Se añadió HCl para ajustar el pH a 2. Se separó el precipitado mediante filtración, y se lavó con agua, etanol y éter dietílico. El residuo se secó al vacío a 60°C, rindiendo 1,75 g (98%) del compuesto del título en forma de sólido blanco. EM (m/e): 422,1 (M-H⁺).

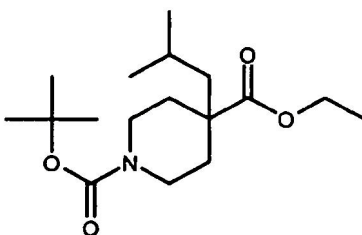
Intermediario 7

Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-isobutil-piperidín-4-carboxílico



a etapa 1:

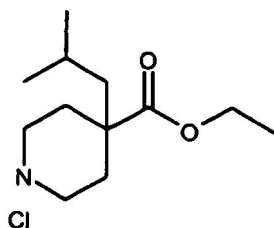
4-Etil-éster de 1-terc-butil-éster de ácido 4-isobutil-piperidín-1,4-dicarboxílico



Se trataron lentamente 4,7 g (47 mmoles) de DIPEA en THF a -5°C con 29,1 ml (47 mmoles) de n-Buli (1,6 N en hexano) y se agitaron durante 30 minutos a -5°C y posteriormente se enfriaron a -75°C y se agitaron durante 2 horas. Se añadió una solución de 10 g (39 mmoles) de 1-terc-butoxicarbonilpiperidín-4-carboxilato de etilo (disponible comercialmente) en THF y la mezcla se agitó durante 2 horas a -75°C. Se añadieron 8,51 g (47 mmoles) de 1-yodo-2-metilpropano y la mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se refrescó a 0°C con solución acuosa al 10% de ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con NaCl aq. sat., se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente formado de heptano y metil-éter t-butílico. Las fracciones de producto agrupadas se evaporaron, rindiendo 10,2 g (84%) del compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido. EM (m/e): 331,2 (M+ NH₄⁺).

b) etapa 2:

Etil-éster de ácido 4-isobutil-piperidín-4-carboxílico, hidrocloreto



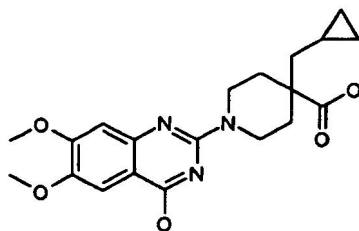
Una mezcla de 4,56 g (15 mmoles) de 4-etil-éster de 1-terc-butil-éster de ácido 4-isobutil-piperidín-1,4-dicarboxílico y 36 ml de HCl 4 N en 60 ml de dioxano se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó a sequedad y se trituró con éter dietílico. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío a 40°C, rindiendo 3,47 g (95%) del compuesto del título en forma de sólido blanco. EM (m/e): 214,3 (M+ H⁺).

c) etapa 3:

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperidín-4-carboxílico (intermediario 6), se preparó el compuesto del título a partir de 2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ol (disponible comercialmente) y etil-éster de ácido 4-isobutil-piperidín-4-carboxílico, hidrocloreto, con la posterior saponificación del etil-éster con NaOH aq. en forma de sólido blanco. EM (m/e): 389,1 (M+ H⁺).

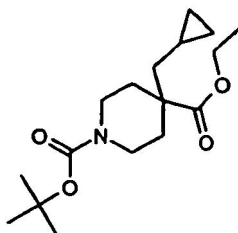
Intermediario 8

Ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperidín-4-carboxílico



a) etapa 1:

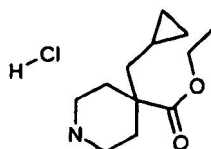
4-Etil-éster de 1-terc-butil-éster de ácido 4-ciclopropilmetil-piperidín-1,4-dicarboxílico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-etil-éster de 1-terc-butil-éster de ácido 4-isobutil-piperidín-1,4-dicarboxílico, se preparó el compuesto del título a partir de 1-terc-butoxicarbonilpiperidín-4-carboxilato de etilo (disponible comercialmente) y bromuro de ciclopropilmetilo. EM (m/e): 312,2 (M+H)⁺

b) etapa 2:

Etil-éster de ácido 4-ciclopropilmetil-piperidín-4-carboxílico, hidrocloreto



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de etil-éster de ácido 4-isobutil-piperidín-4-carboxílico,

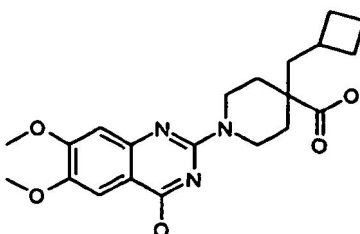
hidrocloruro, se preparó el compuesto del título a partir de 4-etil-éster de 1-terc-butil-éster de ácido 4-ciclopropilmetil-piperidín-1,4-dicarboxílico. EM (m/e): 212,2 (M+H)⁺

c) etapa 3:

Una mezcla de 0,9 g (3,74 mmoles) de 2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ol (disponible comercialmente), 1,52 g (6,15 mmoles) de etil-éster de ácido 4-ciclopropilmetil-piperidín-4-carboxílico, hidrocloruro, y 1,48 g (11,4 moles) de DIPEA en 70 ml de etanol se calentó bajo reflujo. La mezcla se concentró, se separó el precipitado mediante filtración, se lavó con etanol y éter dietílico, obteniendo tras el secado 1,25 g (78%) de etil-éster de ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperidín-4-carboxílico en forma de cristales blanquecinos. Se introdujo el éster en 50 ml de etanol y se añadieron 22,5 ml de NaOH aq. (4N) y se calentó bajo reflujo. La mezcla se concentró y se acidificó con ácido acético y HCl aq., se separó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua, etanol y éter dietílico y se secó, rindiendo 1 g del compuesto del título en forma de cristales blancos. EM (m/e): 388,3 (M+H)⁺

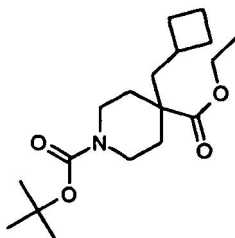
Intermediario 9

Ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperidín-4-carboxílico



a) etapa 1:

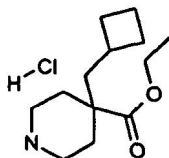
4-Etil-éster de 1-terc-butil-éster de ácido -4-ciclopropilmetil-piperidín-1,4-dicarboxílico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 1-terc-butil-éster de 4-etil-éster de ácido 4-isobutil-piperidín-1,4-dicarboxílico, se preparó el compuesto del título a partir de 1-terc-butoxicarbonilpiperidín-4-carboxilato de etilo (disponible comercialmente) y bromuro de ciclobutilmetilo. EM (m/e): 326,3 (M+H)⁺

b) etapa 2:

Etil-éster de ácido 4-ciclobutilmetil-piperidín-4-carboxílico, hidrocloruro



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de etil-éster de ácido 4-isobutil-piperidín-4-carboxílico, hidrocloruro, se preparó el compuesto del título a partir de 4-etil-éster de 1-terc-butil-éster de ácido 4-ciclobutilmetil-piperidín-1,4-dicarboxílico. EM (m/e): 226,3 (M+H)⁺

c) etapa 3:

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-

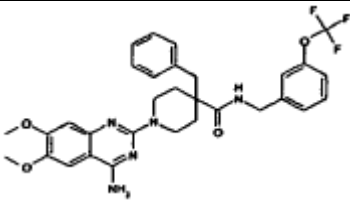
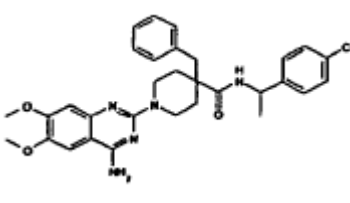
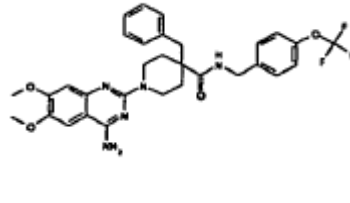
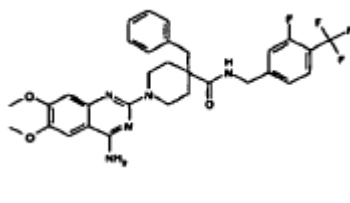
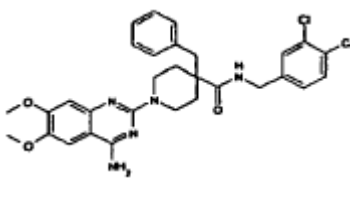
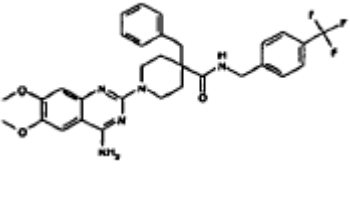
quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (intermediario 9), se preparó el compuesto del título a partir de 2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolín-4-ol (disponible comercialmente) y etil-éster de ácido 4-ciclobutilmetil-piperidín-4-carboxílico, hidrócloruro, con la posterior saponificación de la funcionalidad éster con NaOH aq. (4N). EM (m/e): 402,4 (M+H)⁺

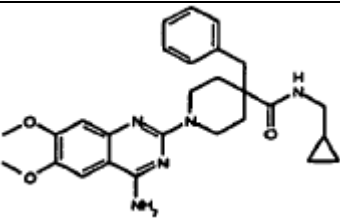
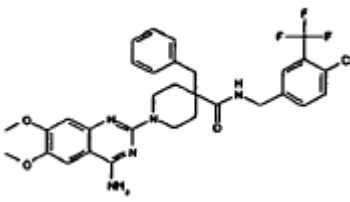
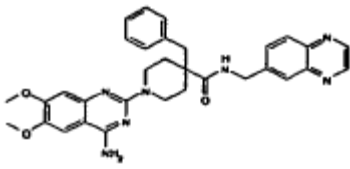
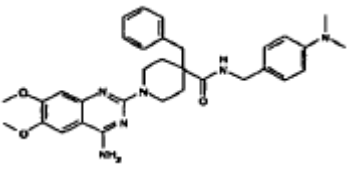
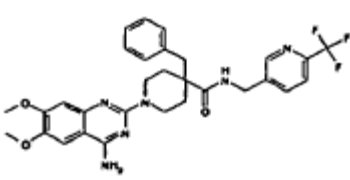
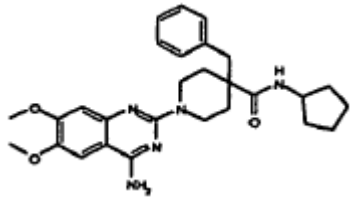
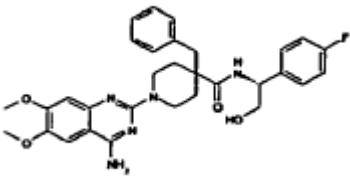
- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de ((S)-1-fenil-propil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico (Ejemplo 18), se han sintetizado derivados adicionales de quinazolina a partir de sus materiales de partida respectivos, tal como se indica en la Tabla 2. La Tabla 2 comprende los Ejemplos 19 a 80.

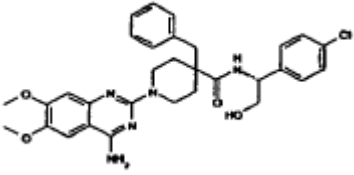
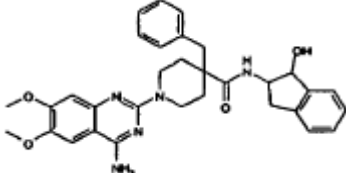
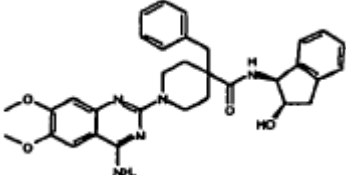
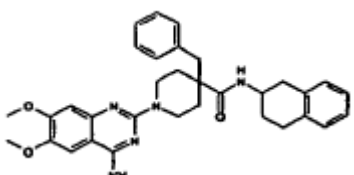
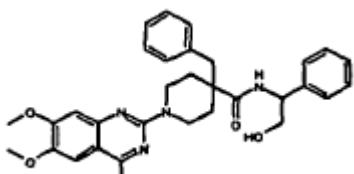
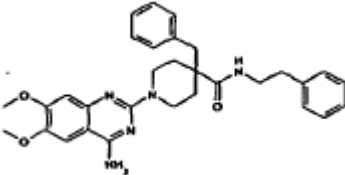
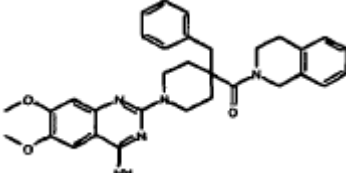
10

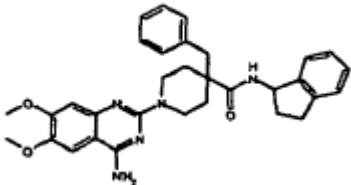
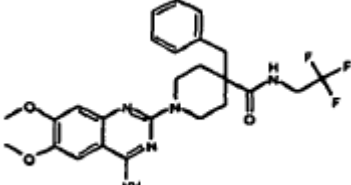
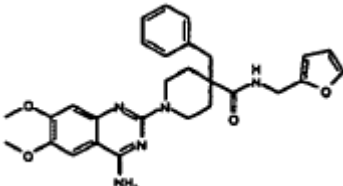
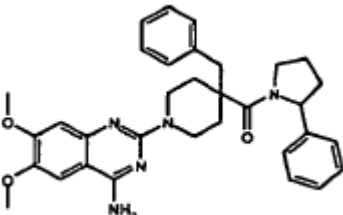
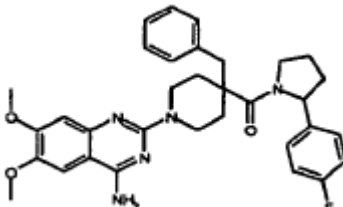
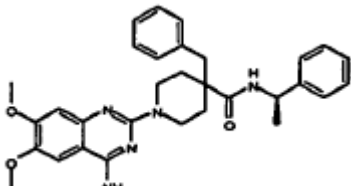
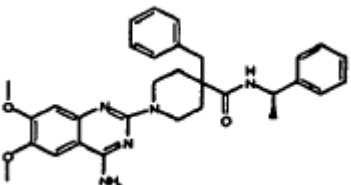
Tabla 2:

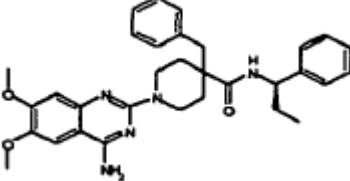
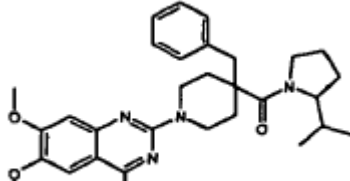
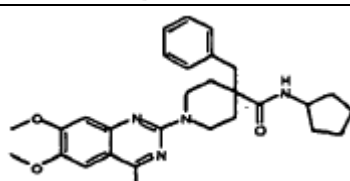
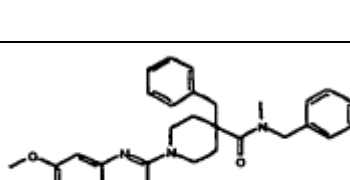
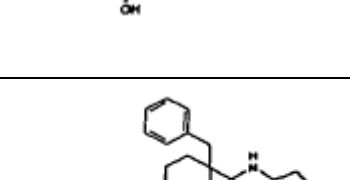
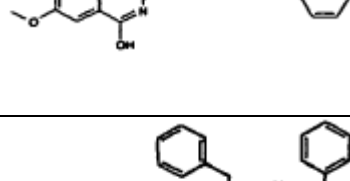
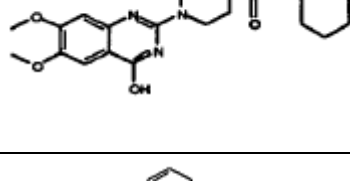
Nº	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM MH+ observado
18		((S)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	((S)-1-Fenil-propil)-amina de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	540,4
19		Indán-2-ilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico e indán-2-ilamina (disponible comercialmente)	538,4
20		4-Difluorometoxi-bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-Amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y 4-difluorometoxi-bencilamina (disponible comercialmente)	578,4
21		4-Ciano-bencilamida de ácido 1-(4-Amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-Amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y 4-ciano-bencilamina (disponible comercialmente)	537,4
22		3-Trifluorometil-bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y 3-trifluorometil-bencilamina (disponible comercialmente)	580,4
23		(1,2,3,4-Tetrahidro-naftalén-1-il)-amida de ácido 1-(4-Amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y (1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il)-amina	552,5

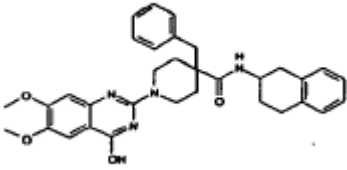
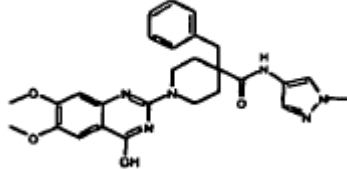
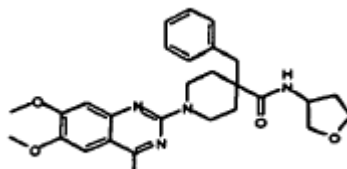
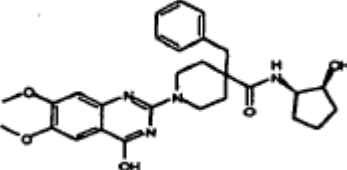
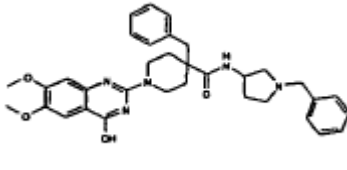
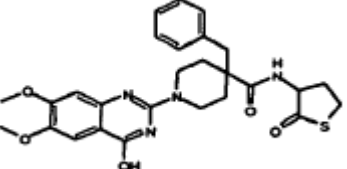
		bencil-piperidín-4-carboxílico	(disponible comercialmente)	
24		3-Trifluorometoxi-bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y 3-trifluorometoxi-bencilamina (disponible comercialmente)	596,4
25		[1-(4-Cloro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y 1-(4-cloro-fenil)-etil -amina (disponible comercialmente)	560,3
26		4-Trifluorometoxi-bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y 4-trifluorometoxi-bencilamina (disponible comercialmente)	596,4
27		3-Fluoro-4-trifluorometil-bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y 3-fluoro-4-trifluorometil-bencilamina (disponible comercialmente)	598,3
28		3,4-Dicloro-bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-Amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y 3,4-diclorobencilamina (disponible comercialmente)	580,3
29		4-Trifluorometil-bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y 4-trifluorometil-bencilamina (disponible comercialmente)	580,4

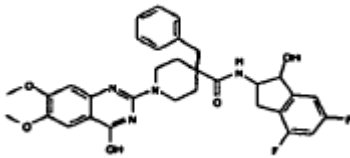
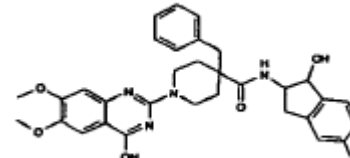
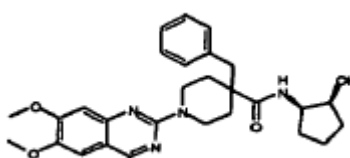
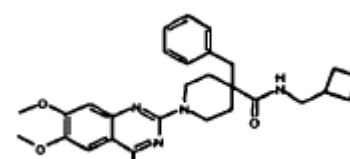
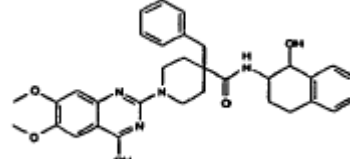
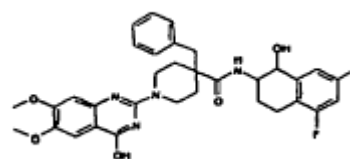
30		Ciclopropilmetil-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y ciclopropilmetilamina (disponible comercialmente)	476,3
31		4-Cloro-3-trifluorometil-bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y 4-cloro-3-trifluorometil-bencilamina (disponible comercialmente)	614,2
32		(Quinoxalín-6-ilmetil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y (quinoxalín-6-ilmetil)-amina (disponible comercialmente)	564,4
33		4-Dimetilamino-bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y 4-dimetilamino-bencilamina (disponible comercialmente)	555,3
34		(6-Trifluorometil-piridín-3-ilmetil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y (6-trifluorometil-piridín-3-ilmetil)-amina (disponible comercialmente)	581,3
35		Ciclopentilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y ciclopentilamina (disponible comercialmente)	490,4
36		[(R)-1-(4-Fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y [(R)-1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-amina (disponible comercialmente)	560,3

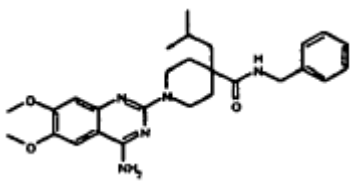
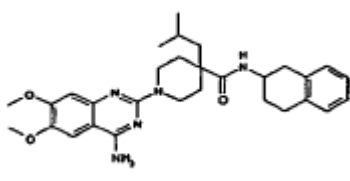
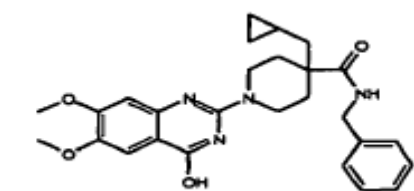
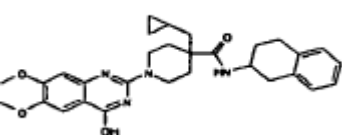
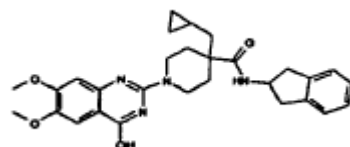
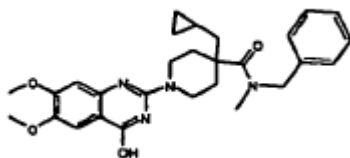
37		1-(4-Amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-cloro-fenil)-2-hidroxietil]-amida	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y [(R)-1-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-amina (disponible comercialmente)	576,4
38		Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico (1-hidroxi-indán-2-il)-amida	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y (1-hidroxi-indán-2-il)-amina (disponible comercialmente)	554,3
39		((1S,2S)-2-Hidroxi-indán-1-il)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il) - 4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y ((1S,2S)-2-hidroxi-indán-1-il)-amina (disponible comercialmente)	554,3
40		(1,2,3,4-Tetrahidro-naftalén-2-il)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y (1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-amina (disponible comercialmente)	552,4
41		(2-Hidroxi-1-fenil-etil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y (2-hidroxi-1-fenil-etil)-amina (disponible comercialmente)	542,3
42		Fenetil-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y fenetil-amina (disponible comercialmente)	526,4
43		[1-(4-Amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-il]-(3,4-dihidro-1Hisoquinolín-2-il)-metanona	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y tetrahidrosioquinolín (disponible comercialmente)	538,4

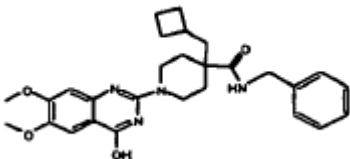
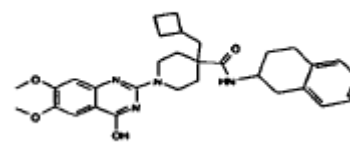
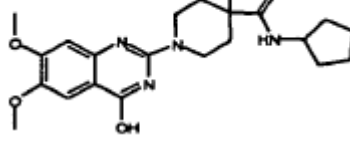
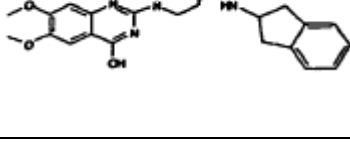
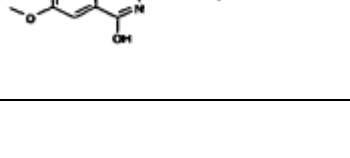
44		Indán-1-ilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y indán-1-ilamina (disponible comercialmente)	538,4
45		(2,2,2-Trifluoro-etil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y (2,2,2-trifluoro-etil)-amina (disponible comercialmente)	504,2
46		(Furán-2-ilmetil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y (furan-2-ilmetil)-amina (disponible comercialmente)	502,3
47		[1-(4-Amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-il]-[2-fenil-pirrolidín-1-il]-metanona	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y 2-fenil-pirrolidín (disponible comercialmente)	552,4
48		[1-(4-Amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-il]-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-1-il]-metanona	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y 2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín (disponible comercialmente)	570,4
49		((R)-1-Fenil-etil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-Amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y ((R)-1-fenil-etil)-amina (disponible comercialmente)	526,4
50		((S)-1-Fenil-etil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y ((S)-1-fenil-etil)-amina (disponible comercialmente)	526,4

51		((R)-1-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-Amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y ((R)-1-fenil-propil)-amina (disponible comercialmente)	540,4
52		(1-(4-Amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-il] -(2-isopropil-pirrolidin-1-il)-metanona	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico y 2-isopropil-pirrolidina (disponible comercialmente)	518,3
53		Ciclopentilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 6) y ciclopentilamina (disponible comercialmente)	491,3
54		Bencil-metil-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 6) y bencil-metil-amina (disponible comercialmente)	527,4
55		Indán-2-ilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 6) e indán-2-ilamina (disponible comercialmente)	539,4
56		(2-Fenil-ciclohexil)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 6) y (2-fenil-ciclohexil)-amina (disponible comercialmente)	581,3
57		Indán-2-il-metil-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 6) e indán-2-il-metil-amina (disponible comercialmente)	553,4

58		(1,2,3,4-Tetrahydro-naftalén-2-il)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 6) y (1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-amina (disponible comercialmente)	553,4
59		(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (intermediario 6) y (1-metil-1H-pirazol-4-il)-amina (disponible comercialmente)	503,2
60		(Tetrahydro-furán-3-il)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 6) y (tetrahydro-furán-3-il)-amina (disponible comercialmente)	493,3
61		((1S,2S)-2-Hidroxi-ciclopentil)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 6) y ((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-amina (disponible comercialmente)	507,3
62		(1-Bencil-pirrolidín-3-il)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 6) y (1-bencil-pirrolidín-3-il)-amina (disponible comercialmente)	582,3
63		(2-Oxo-tetrahidro-tiofén-3-il)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 6) y (2-oxo-tetrahidro-tiofén-3-il)-amina (disponible comercialmente)	523,4

64		(4,6-Difluoro-1-hidroxiindán-2-il)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 6) y (4,6-difluoro-1-hidroxi-indán-2-il)-amina (disponible comercialmente)	591,4
65		(5-Cloro-1-hidroxi-indán-2-il)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 6) y (5-cloro-1-hidroxi-indán-2-il)-amina (disponible comercialmente)	591,4
66		((1R,2S)-2-Hidroxi-ciclopentil)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 6) y ((1R,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-amina (disponible comercialmente)	507,3
67		Ciclobutilmetil-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 6) y ciclobutilmetil-amina (disponible comercialmente)	491,4
68		(1-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 6) y (1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-amina (disponible comercialmente)	569,5
69		(5,7-Difluoro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 6) y (5,7-difluoro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-amina (disponible comercialmente)	605,5

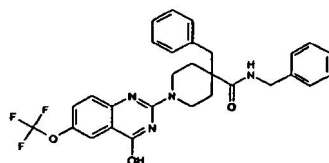
70		Bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-isobutil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-isobutil-piperidín-4-carboxílico (intermediario 7) y bencilamina (disponible comercialmente)	478,2
71		(1,2,3,4-Tetrahidro-naftalén-2-il)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-isobutil-piperidín-4-carboxílico	Ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-isobutil-piperidín-4-carboxílico (intermediario 7) y (1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-amina (disponible comercialmente)	518,4
72		Bencilamida de ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 8) y bencilamina (disponible comercialmente)	206,2/4 77,3
73		(1,2,3,4-Tetrahidro-naftalén-2-il)-amida de ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 8) y (1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-amina (disponible comercialmente)	206,2/5 17,3
74		Indán-2-ilamida de ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 8) e indán-2-ilamina (disponible comercialmente)	246,3/5 03,3
75		Bencilmetil-amida de ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 8) y bencilmetil-amina (disponible comercialmente)	232,2/4 91,3

76		Bencilamida de ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 9) y bencilamina (disponible comercialmente)	220,3/4 91,3
77		(1,2,3,4-Tetrahidro-naftalén-2-il)-amida de ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 9) y (1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-amina (disponible comercialmente)	206,2/5 31,2
78		Ciclopentilamida de ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 9) y ciclopentilamina (disponible comercialmente)	246,3/4 69,4
79		Indán-2-ilamida de ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (intermediario 9) y indán-2-ilamina (disponible comercialmente)	246,3/5 17,3
80		Bencilmetil-amida de ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	Ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Intermediario 9) y bencilmetil-amina (disponible comercialmente)	505,3

Ejemplo 81

Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6-trifluorometoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico

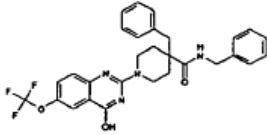
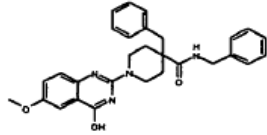
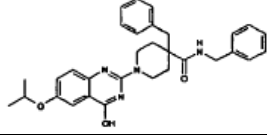
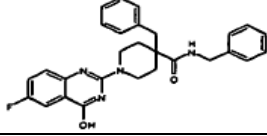
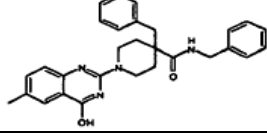
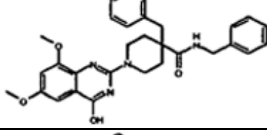
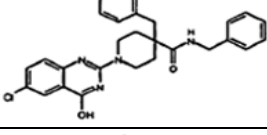
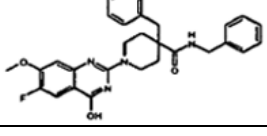
5

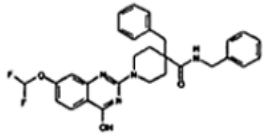
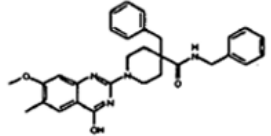
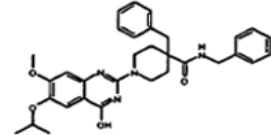
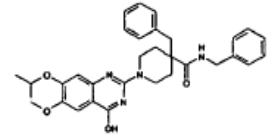
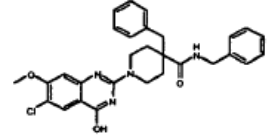
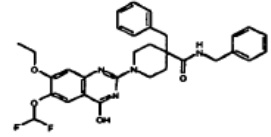
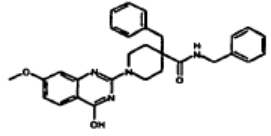
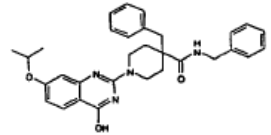
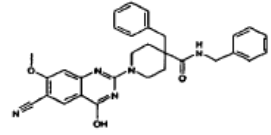
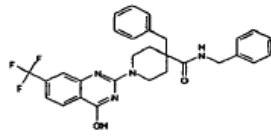
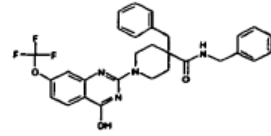


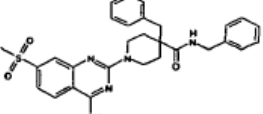
Una mezcla de 26,6 mg (0,15 mmoles) de 4-trifluorometoxi-fenilamina (disponible comercialmente) y 21,6 mg (0,165 mmoles) de isocianatoformato de etilo en 3 ml de DCM se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una mezcla de 53 mg (0,172 mmoles) de bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente), 45 mg (0,45 mmoles) de NEt_3 y 34 mg (0,18 mmoles) de EDCI en DCM y la solución se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se adsorbió en Isolute y se purificó mediante cromatografía de columna flash de sílice, eluyendo con un gradiente formado de DCM, metanol y amonio (2N). Las fracciones que contenían producto se evaporaron a sequedad y se introdujeron en 2 ml de DMF. Se añadieron 163,9 mg (1,5 mmoles) de trimetilclorosilano y la mezcla se calentó a 85°C durante la noche. La mezcla se sometió a purificación mediante HPLC preparativa en fase inversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y NEt_3 . Las fracciones que contenían producto se evaporaron, rindiendo el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM (m/e): 537,3 (M+H⁺)

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de bencilamina de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6-trifluorometoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico (Ejemplo 81), se han sintetizado derivados adicionales de quinazolina a partir de sus materiales de partida respectivos, tal como se indica en la Tabla 3. La Tabla 3 comprende los Ejemplos 82 a 100.

Tabla 3:

nº	estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM MH+ observado
81		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6-trifluorometoxiquinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	4-Trifluorometoxi-fenilamina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	537,3
82		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6-metoxiquinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	4-Metoxi-fenilamina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	483,3
83		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6-isopropoxiquinazolín-2-il) - piperidín-4-carboxílico	4-Isopropoxi-fenilamina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	511,4
84		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(6-fluoro-4-hidroxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	4-Fluoro-fenilamina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	471,4
85		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6-metil-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	p-Tolilamina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	467,3
86		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,8-dimetoxiquinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	2,4-Dimetoxi-fenilamina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	513,4
87		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(6-cloro-4-hidroxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	4-Chloro-fenilamina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	487,3
88		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(6-fluoro-4-hidroxi-7-metoxiquinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	4-Fluoro-3-metoxi-fenilamina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	501,2

89		Bencilamida de ácido 4-beril-1-(7-difluorometoxi-4-hidroxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	3-Difluorometoxi-fenilamina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	519,3
90		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-7-metoxi-6-metil-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	3-Metoxi-4-metil-fenilamina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	497,3
91		Bencilamida de ácido 4-bencil-1(4-hidroxi-6-isopropoxi-7-metoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	4-Isopropoxi-3-metoxi-fenilamina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	541,3
92		Bencilamida de ácido 4-bencil-1(4-hidroxi-7-isopropoxi-6-metoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	3-Isopropoxi-4-metoxi-fenilamina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	541,3
93		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(6-chloro-4-hidroxi-7-metoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	4-Chloro-3-metoxi-fenilamina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	517,3
94		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(6-difluorometoxi-7-etoxi-4-hidroxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	4-Difluorometoxi-3-etoxi-fenilamina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	563,5
95		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-7-metoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	3-Metoxi-fenilamina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	483,4
96		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-7-isopropoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	3-Isopropoxi-fenilamina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	511,4
97		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(6-ciano-4-hidroxi-7-metoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	4-Amino-2-metoxi-benzonitrilo (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	508,3
98		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-7-trifluorometil-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	3-Trifluorometil-fenilamina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	521,3
99		Bencilamida de ácido 4-bencil-1(4-hidroxi-7-trifluorometoxiquinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico	3-Trifluorometoxi-fenilamina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	537,4

100		Bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-7-metanosulfonyl-quinazolin-2-il)-piperidín-4-carboxílico	3-Metanosulfonyl-fenilamina (disponible comercialmente) y bencilamida de ácido 4-bencil-piperidín-4-carboxílico (disponible comercialmente)	531,3
-----	---	--	---	-------

Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos de fórmula I y las sales de adición farmacéuticamente utilizables de los mismos presentan valiosas propiedades farmacológicas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son antagonistas de los receptores de la neuroquinina-3 (NK-3). Los compuestos se investigaron de acuerdo con los ensayos proporcionado posteriormente en la presente memoria.

Procedimiento experimental

Los compuestos se investigaron de acuerdo con los ensayos proporcionados posteriormente en la presente memoria.

Ensayo de unión competitiva de [³H]SR142801

Se llevó a cabo un experimento de unión de receptor de hNK3 utilizando [³H]SR142801 (nº de catálogo TRK1035, actividad específica: 74,0 Ci/mmol, Amersham, GE Healthcare UK Limited, Buckinghamshire, Reino Unido) y membranas aisladas a partir de células HEK293 que expresaban transitoriamente receptor de NK3 humano recombinante. Tras la descongelación, los homogenados de membranas se centrifugaron a 48.000xg durante 10 minutos a 4°C; los pellets se resuspendieron en tampón de unión de Tris-HCl 50 mM, MnCl₂ 4 mM, fosforamidón 1 μM, tampón de unión BSA al 0,1% a pH 7,4, hasta una concentración final de ensayo de 5 μg de proteína/pocillo.

Para los experimentos de inhibición, las membranas de incubaron con [³H]SR142801 a una concentración igual al valor de K_D del ligando radioactivo y 10 concentraciones del compuesto inhibidor (0,0003 a 10 mM) (en un volumen total de reacción de 500 μl) durante 75 minutos a temperatura ambiente (TA). Al final de la incubación, se filtraron las membranas sobre la unidad de filtración (microplaca blanca de 96 pocillos con filtro GF/C unido, preincubada durante 1 hora en PEI al 0,3% + BSA al 0,3%, Packard BioScience, Meriden, CT) con un recolector Filtermate 196 (Packard BioScience) y se lavó 4 veces con tampón Tris-HCl 50 mM helado, pH 7,4. Se midió la unión no específica en presencia de SB222200 10 μM para ambos ligando radioactivos. Se realizó un recuento de la radioactividad sobre el filtro (5 minutos) en un contador de centelleo de microplacas Packard Top-count con corrección de extinción tras añadir 45 μl de microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zurich, Suiza) y agitando durante 1 hora. Las curvas de inhibición se ajustaron según la ecuación de Hill: $y = 100 / (1 + (x/IC_{50})^{n_H})$, en la que n_H = factor de pendiente, utilizando el software Excel-fit 4 (Microsoft). Los valores de IC₅₀ se derivaron de la curva de inhibición y los valores de la constante de afinidad (K_i) se calcularon utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff: $K_i = IC_{50} / (1 + [L]/K_D)$, en la que [L] es la concentración de ligando radioactivo y K_D es su constante de disociación en el receptor, derivada de la isoterma de saturación. Todos los experimentos se llevaron a cabo por duplicado y se calcularon las medias ± errores estándar (SEM) de los valores individuales de K_i.

Se muestran algunos resultados de compuestos preferentes con una afinidad para el receptor de hNK-3 <0,10 mM en la Tabla 1, a continuación.

Tabla 1

Ejemplo	Datos de K _i [μM]	Ejemplo	Datos de K _i [μM]
1	0,0909	58	0,0038
2	0,0661	59	0,0391
4	0,0373	65	0,0516
10	0,0183	67	0,0479
14	0,0732	68	0,0839
15	0,0693	70	0,064
16	0,0347	72	0,0383
17	0,0036	75	0,0478
19	0,0278	76	0,0058
20	0,0463	77	0,0362
23	0,0466	78	0,066
25	0,0951	79	0,083
28	0,0524	80	0,0076
33	0,0172	83	0,0975
38	0,0075	88	0,0093

39	0,0036	89	0,0115
40	0,0101	90	0,0133
41	0,0487	91	0,0054
44	0,0054	92	0,0215
46	0,0438	93	0,0092
47	0,0467	94	0,0083
49	0,0206	95	0,0051
51	0,0166	96	0,0112
53	0,0254	97	0,0158
54	0,0048	98	0,0061
55	0,0111	99	0,0049
57	0,0628		

5 Los compuestos de fórmula I, así como las sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables de los mismos, pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en la forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también puede llevarse a cabo por vía rectal, por ejemplo en la forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones para inyección.

10 Los compuestos de fórmula I y las sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables de los mismos pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como excipientes para, por ejemplo, tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

15 Son excipientes adecuados para las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc.

20 Son excipientes adecuados para la preparación de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

25 Son excipientes adecuados para soluciones para inyección, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

30 Son excipientes adecuados para supositorios, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, etc.

35 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y evidentemente se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, debería resultar apropiada una dosis diaria de entre aproximadamente 10 y 1.000 mg por persona de un compuesto de fórmula general I, aunque el límite superior anteriormente indicado también puede excederse en caso necesario.

Ejemplo A

40 Se prepararon tabletas de la composición siguiente del modo habitual:

	<u>mg/tableta</u>
Sustancia activa	5
Lactosa	45
Almidón de maíz	15
Celulosa microcristalina	34
Estearato de magnesio	1
Peso de la tableta	100

Ejemplo B

Se prepararon cápsulas que presentaban la composición siguiente:

	<u>mg/cápsula</u>
Sustancia activa	10
Lactosa	155
Almidón de maíz	30
Talco	5
Peso del relleno de la cápsula	200

- 5 La sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz en primer lugar se mezclaron en un mezclador y después en un aparato triturador. La mezcla se devuelve al mezclador, se añade el talco a la misma y se mezcla uniformemente. Se rellenaron cápsulas de gelatina dura con la mezcla utilizando un aparato.

10 Ejemplo C

Se prepararon supositorios que presentaban la composición siguiente:

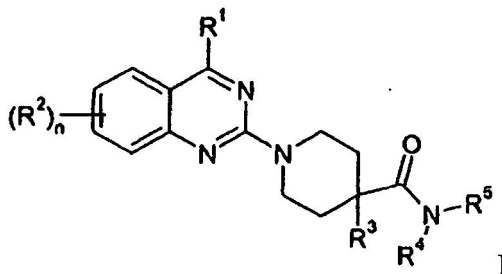
	<u>mg /supositorio</u>
Sustancia activa	15
Masa de supositorio	1.285
Total	1.300

- 15 La masa de supositorio se fundió en un recipiente de vidrio o de acero, se mezcló uniformemente y se enfrió hasta 45°C. A continuación, se añadió a la misma la sustancia activa en forma de polvos finos y se agitó hasta conseguir su total dispersión. La mezcla se vertió en moldes para supositorio de tamaño adecuado, se dejó que se enfriase, después se sacaron los supositorios de los moldes y se empaquetaron individualmente en papel de cera o en papel metálico.

20

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general I:



en el que:

R^1 es hidroxilo o $NR'R''$,

R' y R'' son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo o pueden formar conjuntamente con el átomo de N al que se encuentran unidos un anillo heteroalquilo, R^2 es hidrógeno, alquilo- C_{1-8} , alcoxi- C_{1-8} , halógeno, alquilo- C_{1-8} sustituido con halógeno, alcoxi- C_{1-8} sustituido con halógeno, ciano o $S(O)_2$ -alquilo- C_{1-8} ,

R^3 es alquilo C_{1-8} , $-(CH_2)_m$ -arilo, opcionalmente sustituido con halógeno, o es $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo,

R^4 y R^5 son, independientemente uno de otro,

hidrógeno o alquilo- C_{1-8} sustituido con halógeno o son $-(CR^2)_m$ -arilo o $-(CR^2)_m$ -heteroarilo, en los que los anillos pueden sustituirse con uno o más sustituyentes, seleccionados de entre halógeno, alquilo- C_{1-8} , alquilo- C_{1-8} sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo,

$NR'R''$ o con alcoxi- C_{1-8} sustituido con halógeno, o son $-(CR^2)_m$ -cicloalquilo, opcionalmente sustituido con hidroxilo o con arilo, o son un anillo heteroalquilo, opcionalmente sustituido con $=O$ ó con $-(CR^2)_m$ -arilo, o

R^4 y R^5 son, conjuntamente con el átomo de N al que se encuentran unidos un sistema de anillos heterocíclicos opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-8} , arilo o arilo sustituido con halógeno, y

R puede ser, independientemente, hidrógeno, alquilo- C_{1-8} o alquilo- C_{1-8} sustituido con hidroxilo,

n es 1 ó 2,

m es 0, 1 ó 2,

o una sal farmacéuticamente activa, una mezcla racémica, un enantiómero, un isómero óptico o una forma tautomérica del mismo,

en el que arilo se refiere a un radical hidrocarburo aromático cíclico que consiste de uno o más anillos fusionados que contiene 6 a 14 átomos de carbono en el que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática,

heteroarilo se refiere a un radical hidrocarburo aromático cíclico que consiste de uno o más anillos fusionados que contienen 5 a 14 átomos anulares, en el que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, y que contiene por lo menos un heteroátomo, seleccionado de entre N, O o S;

anillo heteroalquilo se refiere a un anillo alquilo de cinco o seis elementos, en el que uno o dos átomos de carbono se sustituyen por N, S ó O.

2. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^3 es $-(CH_2)_m$ -arilo, en el que m es 1 y uno de R^4 o R^5 es $-(CH_2)_m$ -heteroarilo, opcionalmente sustituido con metilo, en el que m es 0 ó 1.

3. Compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 2, en el que los compuestos son:

(piridín-3-ilmetil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,

(piridín-3-ilmetil)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperidín-4-carboxílico,

(furán-2-ilmetil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico o

(1-metil-1H-pirazol-4-il)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperidín-4-carboxílico.

4. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^3 es $-(CH_2)_m$ -arilo, en el que m es 1 y opcionalmente sustituido con halógeno, y uno de R^4 o R^5 es $-(CH_2)_m$ -fenilo, en el que m es 1.

5. Compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 4, en el que los compuestos son:

bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-(4-fluoro-bencil)-piperidín-4-carboxílico,

bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,

bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-dimetilamino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperidín-4-carboxílico,

bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-ciclopropilamino-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperidín-4-carboxílico,

bencilamida de ácido 4-bencil-1-(7-cloro-6-fluoro-4-hidroxi-quinazolin-2-il)-piperidín-4-carboxílico,

bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolin-2-il)-piperidín-4-carboxílico,

- bencil-metil-amida 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
 bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6-isopropoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
 bencilamida de ácido 4-bencil-1-(6-fluoro-4-hidroxi-7-metoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
 bencilamida de ácido 4-bencil-1-(7-difluorometoxi-4-hidroxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
 5 bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-7-metoxi-6-metil-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
 bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6-isopropoxi-7-metoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
 bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-7-isopropoxi-6-metoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
 bencilamida de ácido 4-bencil-1-(6-cloro-4-hidroxi-7-metoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
 bencilamida de ácido 4-bencil-1-(6-difluorometoxi-7-etoxi-4-hidroxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
 10 bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-7-metoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
 bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-7-isopropoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
 bencilamida de ácido 4-bencil-1-(6-ciano-4-hidroxi-7-metoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
 bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-7-trifluorometil-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico o
 bencilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-7-trifluorometoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico.
- 15 6. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^3 es $-(CH_2)_m$ -arilo, en el que m es 1 y uno de R^4 o R^5 es $-(CH_2)_m$ -arilo, en el que m es 0 y arilo no es fenilo, opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno.
7. Compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 6, en el que los compuestos son:
 20 indán-2-ilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
 (1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
 (1-hidroxi-indán-2-il)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
 ((1S,2S)-2-hidroxi-indán-1-il)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
 25 (1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
 indán-1-ilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
 indán-2-ilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
 indán-2-il-metil-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
 30 (1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
 (5-cloro-1-hidroxi-indán-2-il)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico
 o
 (1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-amida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico.
- 35 8. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^3 es $-(CH_2)_m$ -arilo, en el que m es 1 y uno de R^4 o R^5 es $-(CH_2)_m$ -arilo, en el que m es 1, opcionalmente sustituido con $OCHF_2$, Cl ó $N(CH_3)_2$.
9. Compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 8, en el que los compuestos son:
 40 4-difluorometoxi-bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
 [1-(4-clorofenil)-etil]-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
 4-dimetilamino-bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
 3,4-diclorobencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
 45 (2-hidroxi-1-feniletíl)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico,
 ((R)-1-feniletíl)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico o
 ((R)-1-fenilpropil)-amida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-carboxílico.
10. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^3 es $-(CH_2)_m$ -arilo, en el que m es 1 y uno de R^4 o R^5 es un anillo heteroalquilo, opcionalmente sustituido con fenilo.
- 50 11. Compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 10, siendo el compuesto:
 [1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-bencil-piperidín-4-il]-(2-fenil-pirrolidín-1-il)-metanona.
12. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^3 es $-(CH_2)_m$ -arilo, en el que m es 1 y uno de R^4 o R^5 es $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo, en el que m es 0 ó 1.
13. Compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 12, siendo el compuesto:
 60 ciclopentilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico o
 ciclobutilmetilamida de ácido 4-bencil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico.
14. Compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 1, en el que R^3 es alquilo- C_{1-8} y uno de R^4 o R^5 es $-(CH_2)_m$ -arilo, en el que m es 1.

15. Compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 14, siendo el compuesto: bencilamida de ácido 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-4-isobutil-piperidín-4-carboxílico.

5 16. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^3 es $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo, en el que uno de R^4 o R^5 es $-(CH_2)_m$ -arilo, en el que m es 0 ó 1.

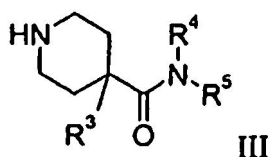
17. Compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 16, en el que los compuestos son:
 10 bencilamida de ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
 bencil-metilamida de ácido 4-ciclopropilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
 bencilamida de ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
 bencil-metilamida de ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico,
 (1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-amida de ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-
 15 carboxílico o
 indán-2-ilamida de ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico.

18. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^3 es $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo y uno de R^4 o R^5 es $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo, en el que m es 0.

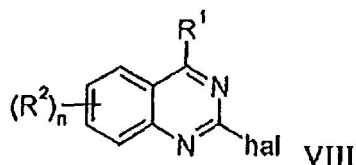
20 19. Compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 18, siendo el compuesto: ciclopentilamida de ácido 4-ciclobutilmetil-1-(4-hidroxi-6,7-dimetoxi-quinazolín-2-il)-piperidín-4-carboxílico.

20. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento:

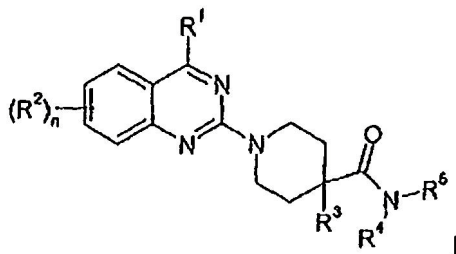
25 a) el acoplamiento de un compuesto de fórmula:



30 con un compuesto de fórmula:



35 para formar un compuesto de fórmula:



40 en las que los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 y n son los indicados en la reivindicación 1, y hal es halógeno, y si se desea, la conversión de los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

21. Medicamento que contiene uno o más compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

22. Medicamento según la reivindicación 21 para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

- 5 23. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).