



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 346 790**

51 Int. Cl.:

C07D 239/91 (2006.01) **C07D 403/10** (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) **C07D 403/04** (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) **C07D 409/04** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 401/10** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) **C07D 405/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06725007 .6**

96 Fecha de presentación : **10.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1861380**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.12.2007**

54 Título: **2-(4-oxo-4H-quinazolin-3-il)acetamida y su utilización como antagonista V₃ de la vasopresina.**

30 Prioridad: **11.03.2005 US 660926 P**
09.09.2005 US 715875 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.10.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.10.2010

73 Titular/es: **N.V. ORGANON**
Kloosterstraat, 6
5349 AB Oss, NL
PHARMACOEPIA, L.L.C.

72 Inventor/es: **Letourneau, Jeffrey;**
Riviello, Christopher;
Ho, Koc-Kan;
Chan, Jui-Hsiang;
Ohlmeyer, Michael;
Jokiel, Patrick;
Neagu, Irina;
Morphy, John, Richard y
Napier, Susan, Elizabeth

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 346 790 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).

ES 2 346 790 T3

DESCRIPCIÓN

2-(4-oxo-4H-quinazolin-3-il)acetamida y su utilización como antagonista V_3 de la vasopresina.

5 La presente invención se refiere a derivados de 2-(4-oxo-4H-quinazolin-3-il)acetamida, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a su uso en terapia.

10 El eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) es el eje de estrés principal en seres humanos y otros mamíferos. Una diversidad de estresantes (y otras múltiples clases de estímulos) causan la liberación de la hormona ACTH (hormona adrenocorticotrópica) desde la glándula pituitaria anterior. La ACTH entra en la circulación general y actúa sobre la corteza suprarrenal promoviendo la síntesis y liberación de la hormona glucocorticoide (siendo el glucocorticoide endógeno principal el cortisol en seres humanos y la corticosterona en roedores). Los glucocorticoides ejercen un amplio espectro de efectos, cuyo principal propósito es movilizar las fuentes de energía para la respuesta satisfactoria y la adaptación eventual al estresante.

15 Una actividad del eje HPA anormalmente elevada en el hombre está asociada con el desarrollo de una variedad de alteraciones psiquiátricas, algunas de las cuales tienen una etiología relacionada con el estrés. Los niveles elevados de cortisol, que son indicativos de hiperactividad del eje HPA y de pérdida de los procedimientos reguladores de retroalimentación negativa normales, son un descubrimiento común de trastornos afectivos y otras varias alteraciones psiquiátricas, y se utilizan ampliamente como una herramienta diagnóstica (Holsboer *et al.*, Biol. Psych. 1986, 21, 601-611). Generalmente se considera que la desregulación del eje HPA es un reflejo del aumento de la vulnerabilidad y la escasa adaptación al estrés crónico y que el estrés crónico juega un papel principal en el desarrollo de enfermedades afectivas (Sperry y Carlson, DSM-IV diagnosis to the treatment, 2ª Edición, Taylor y Francis, 1996). Este concepto central se apoya en la evidencia experimental utilizando modelos animales de estrés crónico, donde la función inherente del HPA se asemeja estrechamente a la observada en escenarios clínicos (De Goeij *et al.*, Neuroendocrinology, 1991, 53, 150-159; Plotsky y Meaney, Mol. Brain Res. 1993, 18, 195-200).

20 Los secretagogos principales de la ACTH en seres humanos y ratas son CRH (hormona liberadora de corticotropina) y AVP (arginina-vasopresina). Dentro del eje HPA estas hormonas peptídicas son sintetizadas por las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo. Los axones de estas neuronas se proyectan a la zona externa de la eminencia media, desde donde los productos hormonales entran en el sistema del portal hipofisiario bañando las células corticotropas que fabrican ACTH. La CRH y la AVP actúan sinérgicamente en el corticotropo regulando la secreción de ACTH tanto en ratas (Rivier y Vale, Nature, 1983, 305, 325-327) como en seres humanos (De Bold *et al.*, J. Clin. Invest., 1984, 73, 533-538).

25 Las acciones de la AVP en el corticotropo pituitario están mediadas por el receptor de vasopresina V_3 (o V_{1b}), que es conocido y ha sido clonado (human receptor: Sugimoto *et al.*, J. Biol. Chem., 1994, 269, 27088-27092). Un informe de estudios clínicos en pacientes deprimidos en los que se podrían restaurar las respuestas bruscas de la ACTH a la CRH mediante la administración concomitante de desmopresina (dDAVP, un agonista de AVP con afinidad por V_3) confirma la implicación del receptor V_3 en la depresión (Scott y Dinan, Life Sciences, 1998, 62, 1985-1988). Un estudio en roedores con antagonistas no selectivos del péptido V_3 indica que el receptor V_3 no juega un papel funcional en el control de la liberación de la ACTH por la pituitaria (Bernardini *et al.*, Neuroendocrinology, 1994, 60, 503-508). Los antagonistas de vasopresina se utilizan por tanto para modular y normalizar la liberación de la ACTH por la pituitaria y la posterior disfunción del eje HPA en trastornos del SNC que están caracterizados por mecanismos anómalos de retroalimentación negativa del eje HPA.

30 Además del receptor de V_3 , la vasopresina también activa receptores periféricos, *es decir*, el receptor V_{1a} , encontrado predominantemente en el hígado y el tejido vascular y el receptor V_2 , encontrado predominantemente en tejido renal. La interacción en estos receptores media las acciones presora y anti-diurética de la AVP.

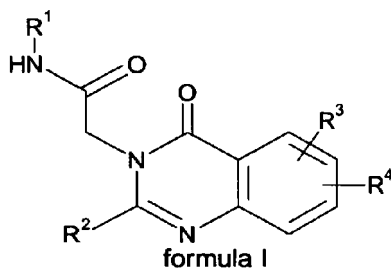
35 Si bien existen algunos antagonistas de bajo peso molecular no peptídicos conocidos que son selectivos para el receptor V_{1a} o V_2 (para una revisión reciente véase Freidinger y Pettibone, Medicinal Research Reviews, 1997, 17, 1-16), sólo hay un pequeño número de ligandos no peptídicos conocidos con selectividad para el receptor V_3 (véanse por ejemplo, los documentos WO 01/55130 y WO 04/009585). Existe por lo tanto la necesidad de antagonistas selectivos de V_3 no peptídicos que sean seguros y efectivos.

ES 2 346 790 T3

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un derivado de 2-(4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida de fórmula I

5

10



15 donde

R¹ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₂, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, fenilo o bencilo, estando dichos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y cicloalquil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₂ sustituidos opcionalmente con uno o más halógenos;

20

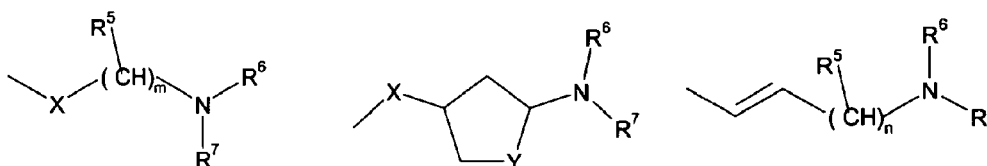
R² es un grupo seleccionado entre arilo C₆-C₁₀ y cicloalquilo C₄-C₇ o R² es un sistema anular heteroarílico de 5-10 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, O y S;

25

R³ es uno o dos sustituyentes seleccionados entre H, alquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)oxi y halógeno, estando dichos alquilo C₁-C₆ y alquil(C₁-C₆)oxi sustituidos opcionalmente con uno o más halógenos;

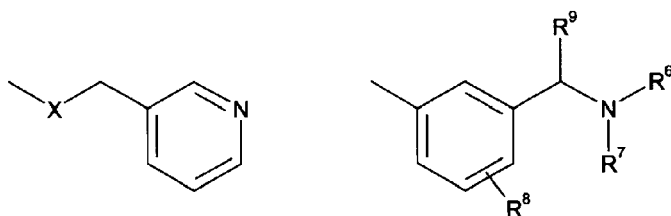
R⁴ es un grupo localizado en la posición 6 o 7 del anillo de quinazolina y se selecciona entre

30



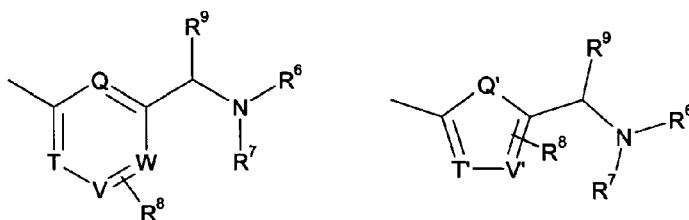
35

40



45

50



55

cada uno de R⁵ es independientemente H o alquilo C₁-C₆ o uno de R⁵ cuando se une junto con uno de R⁶ o R⁷ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros;

60

R⁶ y R⁷ son independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₂, arilo C₆-C₁₀ o aril(C₆-C₁₀)alquilo C₁-C₂; o R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un radical heteroatómico adicional seleccionado entre O, S y NR¹⁰, estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)oxi, ciano y COOR¹¹ y estando dicho anillo heterocíclico fusionado opcionalmente en dos átomos de carbono adyacentes a un anillo de fenilo; o uno de R⁶ y R⁷ cuando se une junto con uno de R³ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros;

65

ES 2 346 790 T3

R⁸ es uno o dos sustituyentes seleccionados entre H, alquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)oxi y halógeno o uno de R⁸ cuando se une junto con R⁹ forma un anillo de 5-6 miembros;

5 R⁹ es H o alquilo C₁-C₆ o R⁹ cuando se une junto con uno de R⁸ forma un anillo de 5-6 miembros; R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₆ o acilo C₁-C₆;

R¹¹ es H o alquilo C₁-C₆;

m es 2-4;

10

n es 1-2;

X es CH₂, O, S, SO₂ o NR¹²;

15 R¹² es H, alquilo C₁-C₆, acilo C₁-C₆ o un grupo aril(C₆-C₁₀)alquilo C₁-C₂, estando dicho grupo aril(C₆-C₁₀)alquilo C₁-C₂ sustituido opcionalmente con metilo o metoxi;

Y es CH₂, (CH₂)₂ o (CH₂)₃;

20 Q, T, V y W son C o N con la condición de que uno de Q, T, V y W es N y los otros son C;

Q', T' y V' se seleccionan entre C, O, N y S con la condición de que uno de Q', T' y V' es O, N, o S y los otros son C;

25 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

30 El término alquilo C₁-C₆, según se utiliza en la presente memoria, representa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos son metilo, etilo, isopropilo, butilo terciario, pentilo y hexilo.

35 El término alquenilo C₂-C₆, según se utiliza en la presente memoria, representa un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene 2-6 átomos de carbono y al menos un enlace doble. Los ejemplos de tales grupos son etenilo e isopropenilo.

El término alquinilo C₂-C₆, según se utiliza en la presente memoria, representa un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene 2-6 átomos de carbono y al menos un enlace triple. Los ejemplos de tales grupos son etinilo e isopropinilo.

40 El término cicloalquilo C₃-C₆, según se utiliza en la presente memoria, representa un grupo alquilo cíclico ramificado o no ramificado que tiene 3-6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos son ciclopropilo, ciclopentilo y 2-metilciclopentilo. De un modo similar, el término cicloalquilo C₄-C₇ representa un grupo alquilo cíclico ramificado o no ramificado que tiene 4-7 átomos de carbono.

45 El término cicloalquil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₂, según se utiliza en la presente memoria, representa un grupo alquilo C₁-C₂ que está sustituido con un grupo cicloalquilo C₃-C₆. Los ejemplos de tales grupos son ciclopropilmetilo y 2-ciclobutiletilo.

50 El término alquil(C₁-C₆)oxi, según se utiliza en la presente memoria, representa un grupo alquiloxi ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos son metoxi, etoxi, isopropiloxi y butiloxi terciario.

55 El término cicloalquil(C₃-C₆)oxi, según se utiliza en la presente memoria, representa un grupo alquiloxi cíclico ramificado o no ramificado que tiene 3-6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos son ciclopropiloxi, ciclopentiloxi y 2-metilciclopentiloxi. De un modo similar, el término cicloalquil(C₄-C₆)oxi representa un grupo alquiloxi cíclico ramificado o no ramificado que tiene 4-6 átomos de carbono.

60 El término acilo C₁-C₆, según se utiliza en la presente memoria, representa un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico que tiene 1-6 átomos de carbono. El grupo acilo puede comprender un hidrocarburo que puede ser ramificado, no ramificado, saturado o insaturado. Los ejemplos de tales grupos incluyen formilo, propanoilo, propenoilo y pivaloilo. También están incluidos en la definición de acilo C₁-C₆ los grupos derivados de ácidos dicarboxílicos como hemi-malanoilo.

65 El término arilo C₆-C₁₀, según se utiliza en la presente memoria, representa un grupo aromático que tiene 6-10 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen fenilo y naftilo.

El término aril(C₆-C₁₀)alquilo C₁-C₂, según se utiliza en la presente memoria, representa un grupo alquilo C₁-C₂ que está sustituido con un grupo arilo C₆-C₁₀. Los ejemplos de tales grupos incluyen bencilo y fenetilo.

ES 2 346 790 T3

El término halógeno, según se utiliza en la presente memoria, representa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término sistema anular heteroarílico de 5-10 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, según se utiliza en la presente memoria, representa un sistema anular heteroarílico de 5-10 miembros monocíclico o bicíclico fusionado que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. Los ejemplos de tales grupos incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, indolilo, benzotienilo y quinolinilo.

Los ejemplos de los anillos heterocíclicos saturados o insaturados de 4 a 8 miembros formados por R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos y que comprenden opcionalmente un radical heteroatómico adicional seleccionado entre O, S y NR¹⁰ donde R⁶, R⁷ y R¹⁰ tienen los significados definidos previamente, según se utiliza en la presente memoria, incluyen piperidina, homopiperidina, morfolina, tiomorfolina, 4-metilpiperazina y tetrahidropiridina.

En una realización de la presente invención R¹ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₂. En una realización adicional R¹ es alquilo C₃-C₄, cicloalquilo C₃-C₄ o cicloalquil(C₃-C₄)alquilo C₁-C₂. En una realización adicional R¹ es isopropilo, iso-butilo, terc-butilo o ciclopropilmetilo.

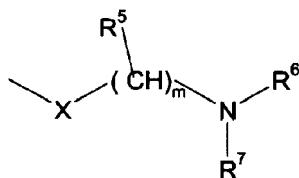
En otra realización R² es arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵, pirrol, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆xi, estando dichos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil(C₁-C₆)oxi y cicloalquil(C₃-C₆)oxi sustituidos opcionalmente con uno o más halógenos. En una realización adicional R² es un anillo de fenilo. En una realización adicional R² es un anillo de fenilo sustituido en la posición 3 sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre cloro, flúor, alquilo C₁-C₂, trifluorometilo, alquilo C₁-C₃, cicloalquil(C₁-C₄)oxi y trifluorometoxi. En una realización adicional R² es un anillo de fenilo sustituido seleccionado entre 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo y 3,5-dimetoxifenilo.

En otra realización R² es un sistema anular heteroarílico de 5-10 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, O y S y sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre metilo, alquilo C₁-C₆ y halógeno. En una realización adicional R² es 2-tienilo, 3-tienilo o 6-indolilo sustituido opcionalmente con cloro o metilo.

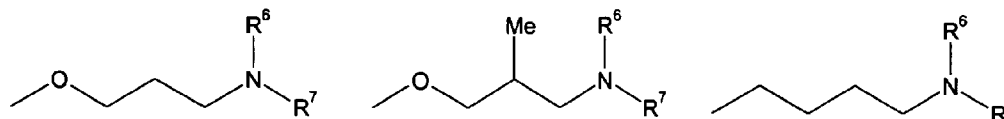
En otra realización, R² es cicloalquilo C₄-C₇. En una realización adicional R² es ciclohexilo.

En otra realización R³ es un sustituyente seleccionado entre H, cloro, metilo y metoxi. En otra realización R³ es H. En una realización adicional R³ es un sustituyente en la posición 7 del anillo de quinazolina.

En otra realización, R⁴ es el grupo



donde X, m y R⁵ - R⁷ tienen los significados definidos previamente. En una realización adicional R⁵ es metilo y m es 3. En una realización adicional R⁴ es un grupo seleccionado entre

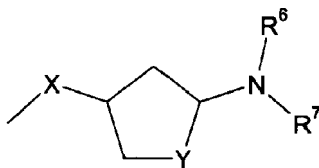


donde R⁶ y R⁷ tienen los significados definidos previamente.

ES 2 346 790 T3

En otra realización, R⁴ es el grupo

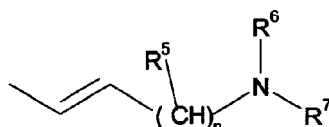
5



10 donde X, Y, R⁶ y R⁷ tienen los significados definidos previamente. En una realización adicional X es O o CH₂ e Y es CH₂.

En otra realización, R⁴ es el grupo

15



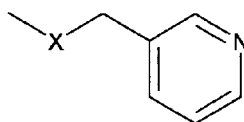
20

25 donde n y R⁵-R⁷ tienen los significados definidos previamente. En una realización adicional R⁵ es metilo y n es 2.

25

En otra realización, R⁴ es el grupo

30

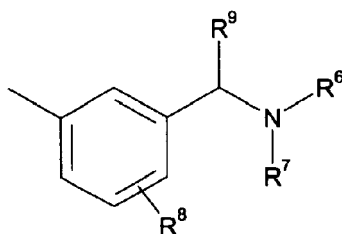


35

35 donde X tiene los significados definidos previamente. En una realización adicional X es O.

En otra realización R⁴ es el grupo

40



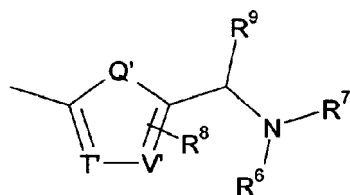
45

50 donde R⁶ a R⁹ tienen los significados definidos previamente. En una realización adicional R⁸ y R⁹ son H.

50

En otra realización, R⁴ es el grupo

55



60

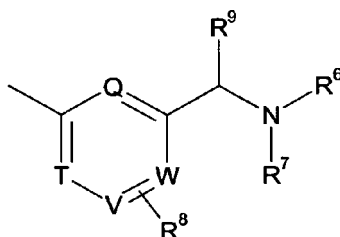
65 donde Q', T', V' y R⁶-R⁹ tienen los significados definidos previamente. En una realización adicional R⁸ y R⁹ son ambos H.

ES 2 346 790 T3

En otra realización, R⁴ es el grupo

5

10



15

donde Q, T, V, W y R⁶ - R⁹ tienen los significados definidos previamente. En una realización adicional R⁸ y R⁹ son ambos H.

20

En otra realización R⁶ y R⁷ son independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₂, arilo C₆-C₁₀ o aril(C₆-C₁₀)alquilo C₁-C₂. En una realización adicional R⁶ y R⁷ son independientemente H o alquilo C₁-C₄.

25

En otra realización, R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un radical heteroatómico adicional seleccionado entre O, S o NR¹⁰, estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con un sustituyente hidroxilo, donde R¹⁰ tiene el significado definido previamente. En una realización adicional R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado entre pirrolidina, piperidina, 3-hidroxipiperidina y morfolina.

En una realización adicional es una 2-(4-oxo-4H-quinazolin-3-il)acetamida seleccionada entre:

30

2-[2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida;

N-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]acetamida;

35

2-[2-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida;

2-[2-(3-Clorofenil)-6-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida;

40

2-[2-(3-Clorofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida;

(S)-(+)-2-[2-(3-Clorofenil)-6-(2-metil-3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida;

2-[6-(5-Dimetilaminometil-2-fluorofenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida;

2-[6-(3-Dimetilaminometilfenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida;

45

N-terc-Butil-2-[2-(3-clorofenil)-4-oxo-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]acetamida y

2-[6-(3-Dimetilaminometilfenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

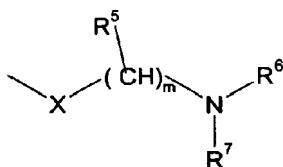
50

Los compuestos de la presente invención se preparan mediante métodos bien conocidos en la técnica de la química orgánica. Véase, por ejemplo, J. March, "Advanced Organic Chemistry" 4ª Edición, John Wiley y Sons. Durante las secuencias sintéticas puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se logra por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos por T.W. Greene y P.G.M. Wutts "Protective Groups in Organic Síntesis" 2ª Edición, John Wiley y Sons, 1991. Los grupos protectores se eliminan opcionalmente en una etapa posterior conveniente utilizando métodos bien conocidos en la técnica.

60

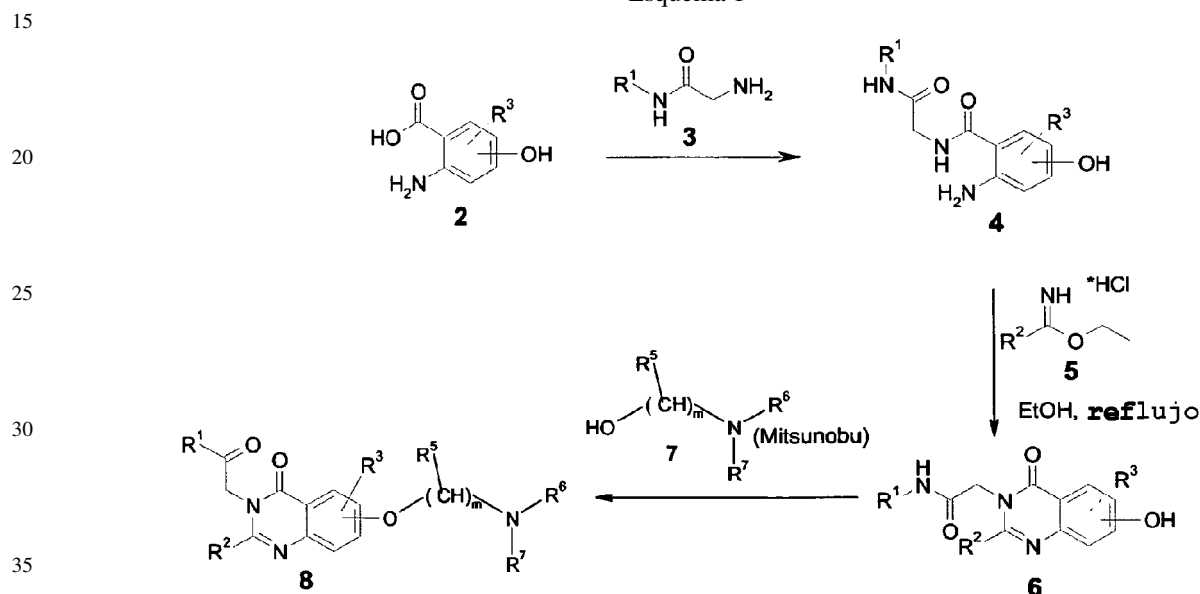
Los compuestos de fórmula I donde R⁴ es el grupo

65



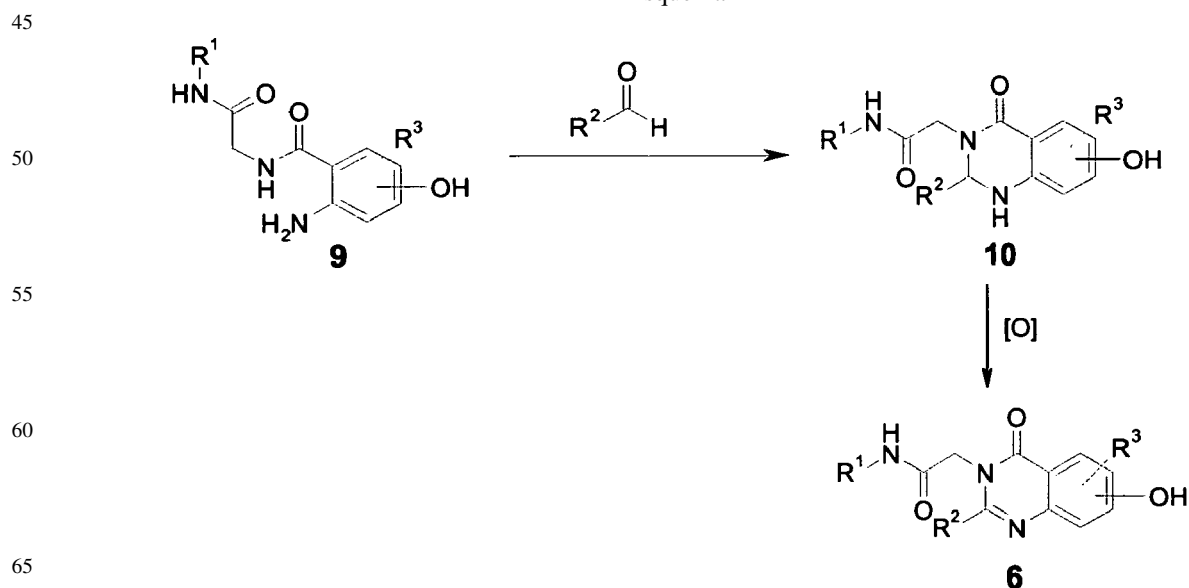
y X es O (mostrado como 8 más abajo) se puede preparar mediante la secuencia sintética general de cuatro etapas mostrada en el Esquema 1. En primer lugar un ácido antranílico de fórmula 2, se hace reaccionar con una glicinamida de fórmula 3 en presencia de un reactivo de acoplamiento al enlace amida adecuado para dar el producto acoplado 4. Un ejemplo de tal reactivo de acoplamiento podría ser EDCI. El reactivo de acoplamiento se añade solo o en presencia de un aditivo tal como HOBt y en un disolvente inerte adecuado tal como diclorometano o DMF. Los ácidos antranílicos 2 y las glicinamidas 3 necesarios son asequibles comercialmente o se pueden preparar fácilmente mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Los intermedios de quinazolina de fórmula general 6 se pueden elaborar mediante condensación de la sal imidato 5 en un disolvente adecuado tal como etanol y a elevadas temperaturas por ejemplo a reflujo. El grupo hidroxilo libre es funcionalizado después con un alcohol de fórmula 7 utilizando, por ejemplo, condiciones de reacción de Mitsunobu convencionales, *es decir*, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo o DIAC para proporcionar el producto deseado 8.

Esquema 1



Alternativamente, el intermedio de hidroxiquinazolinona 6 se puede formar mediante la condensación del intermedio 9 con un aldehído adecuado, R^2CHO , seguido de la posterior oxidación del intermedio de dihidroquinazolinona 10 resultante con un oxidante adecuado tal como MnO_2 , DDQ, o $CuCl_2$ (Esquema 2).

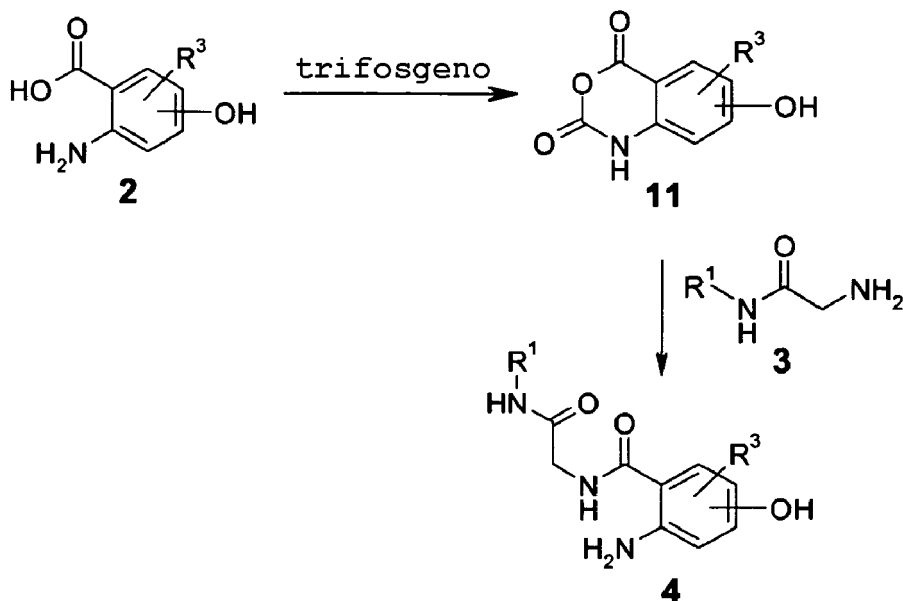
Esquema 2



ES 2 346 790 T3

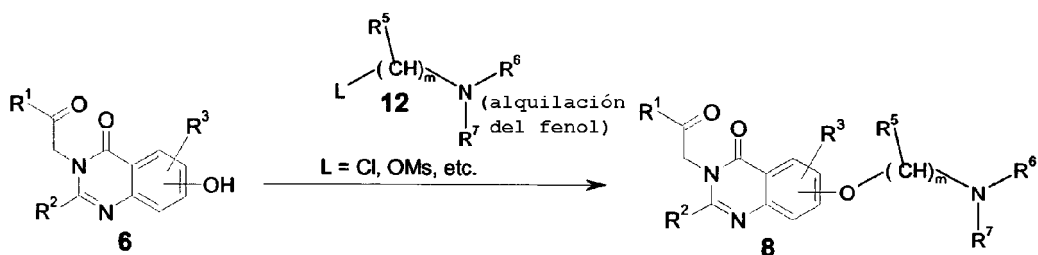
La amida intermedia 4 se puede preparar alternativamente mediante reacción de un anhídrido isatoico de fórmula general 11 con una glicinamida de fórmula 3 en un disolvente polar aprótico tal como acetonitrilo. Los anhídridos isatoicos 11 son asequibles comercialmente o se pueden preparar fácilmente mediante reacción de un ácido antranílico adecuado de fórmula 2 con un reactivo carbonilante tal como fosgeno o trifosgeno (Esquema 3).

Esquema 3



Los productos deseados 8 también se pueden preparar mediante alquilación del intermedio de hidroxiquinazolinona 6 en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula 12 donde L es un grupo eliminable adecuado. Una base adecuada podría ser, por ejemplo, un carbonato metálico tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio. Los grupos eliminables adecuados podrían ser, por ejemplo, un grupo mesilato o tosilato o un haluro (Esquema 4).

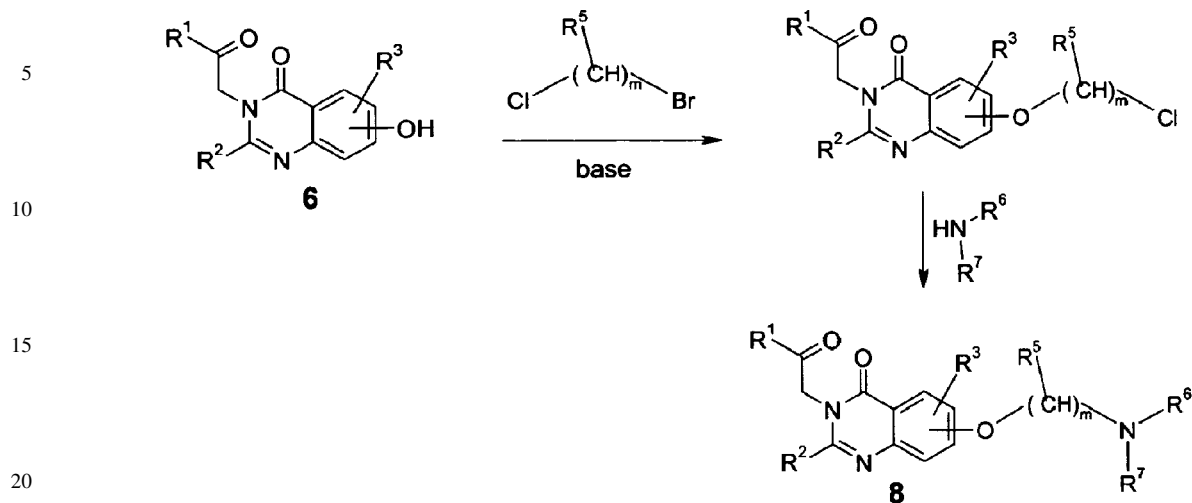
Esquema 4



Los productos deseados 8 se pueden preparar alternativamente también mediante un procedimiento de dos etapas que implica primero, una alquilación mediada por base de una hidroxiquinazolinona 6, con un dihaloalcano adecuado, tal como 3-bromo-1-cloropropano, seguido de desplazamiento nucleofílico con una amina de fórmula HNR⁶R⁷ (Esquema 5).

ES 2 346 790 T3

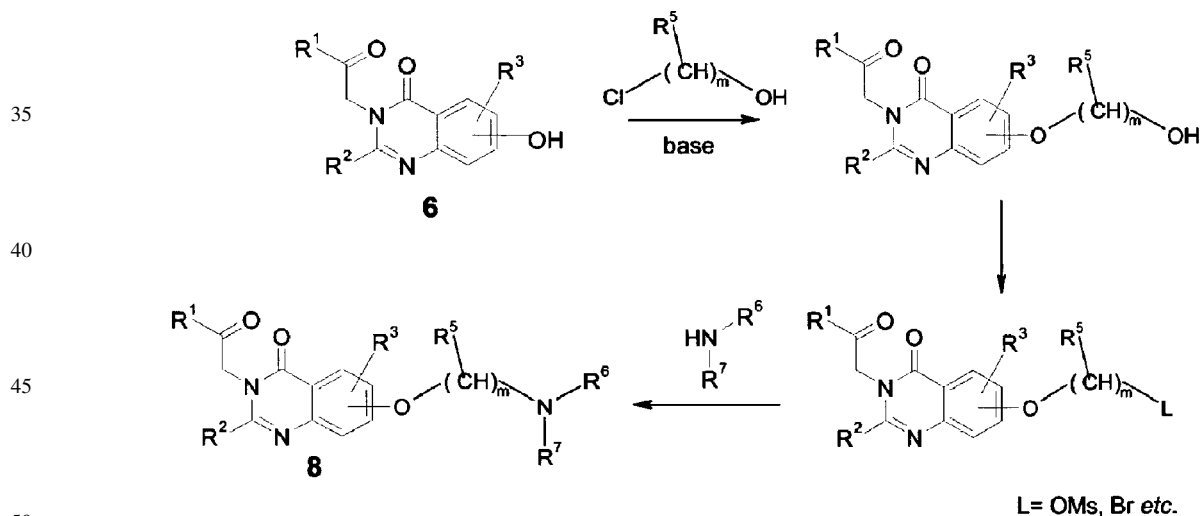
Esquema 5



25

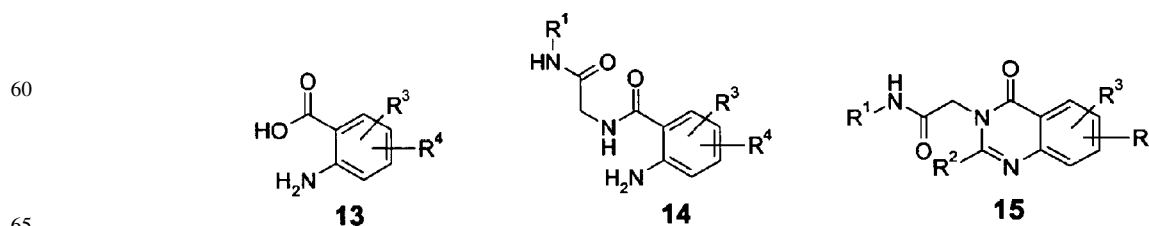
Un procedimiento de tres etapas relacionado mediante el cual se pueden preparar también los productos deseados 8 implica en primer lugar la alquilación de la hidroxiquinazolinona 6 anteriormente mencionada con un haloalcohol adecuado, tal como 3-bromopropan-1-ol, seguido de conversión del grupo hidroxilo en un grupo eliminable adecuado, tal como haluro o mesilato, utilizando diferentes métodos conocidos por un experto en la técnica, y finalmente, desplazamiento de dicho grupo eliminable con una amina de fórmula HNR^6R^7 para proporcionar el producto deseado 8 (Esquema 6).

Esquema 6



55

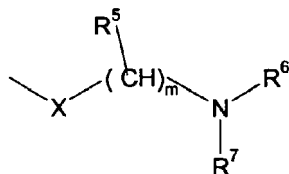
Los intermedios de fórmula I, donde R^4 es halógeno, 15, se pueden preparar mediante procedimientos análogos a los empleados para los derivados correspondientes derivados donde R^4 es el hidroxilo mostrado los Esquemas 1-3 (es decir, a partir de los ácidos antranílicos 13 y a través de las amidas 14). Como antes los ácidos antranílicos de partida son asequibles comercialmente o se pueden preparar fácilmente mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.



$\text{R}^4 = \text{halógeno}$

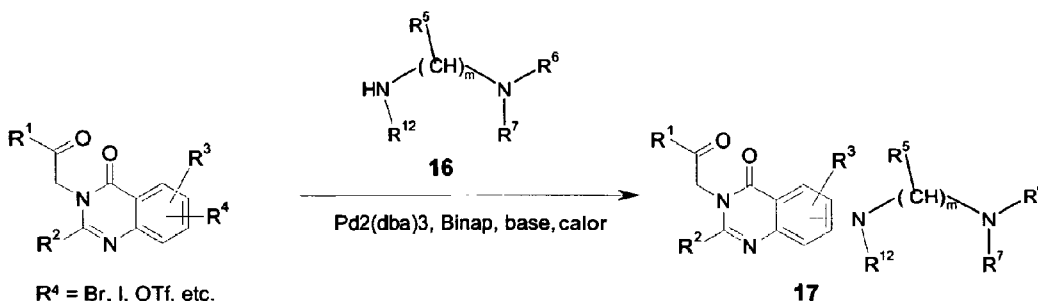
ES 2 346 790 T3

Los compuestos de fórmula I donde R⁴ es un grupo que tiene la fórmula

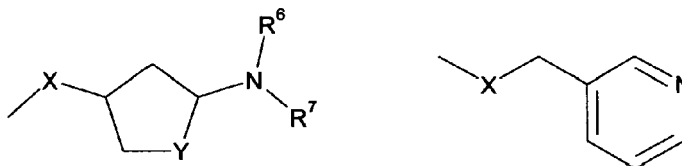


y X es NR¹⁵ (17) se puede preparar mediante reacción de los intermedios de fórmula I donde R⁴ es un grupo adecuadamente reactivo tal como halógeno (*p. ej.* bromo o yodo), triflato, *etc.* con diaminas de fórmula 16 en presencia de un sistema catalizador adecuado, tal como Pd₂(dba)₃ y Binap, en condiciones bien conocidas en la técnica (Esquema 7). Los intermedios de fórmula I donde R⁴ es triflato se pueden preparar fácilmente a partir de los alcoholes correspondientes 6 utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo mediante tratamiento de los alcoholes 6 con anhídrido trifluorometanosulfónico y piridina.

Esquema 7

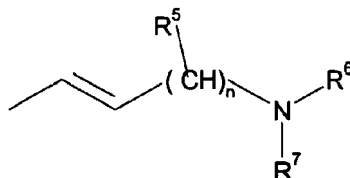


Los compuestos de fórmula I donde R⁴ es un grupo seleccionado entre



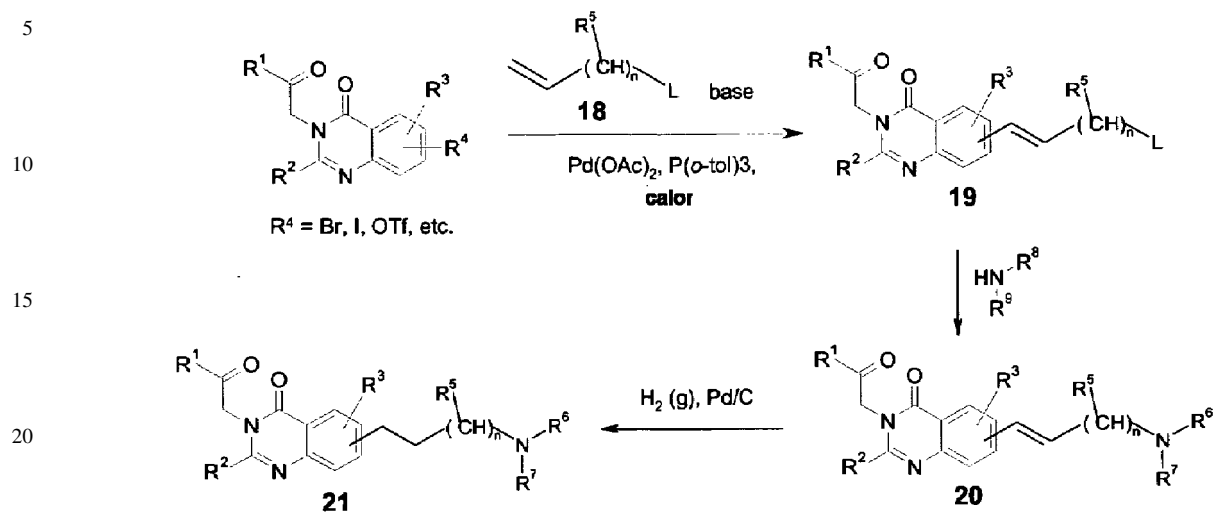
y X es O o NR¹² se pueden preparar utilizando procedimientos y/o secuencias de reacción análogos a los descritos antes en el Esquemas 5-7.

Los compuestos de fórmula I, donde R⁴ es el grupo

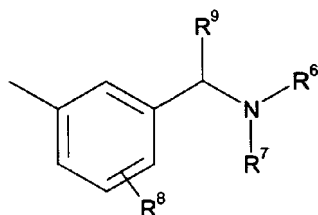


(20) se pueden preparar haciendo reaccionar primero un intermedio de fórmula I donde R⁴ es un grupo tal como haluro o triflato con un alqueno terminal de fórmula 18 (donde L es un grupo desplazable tal como haluro o un grupo tal como hidroxilo que se puede convertir con posterioridad en un grupo desplazable tal como haluro, mesilato, o tosilato) en presencia de una base tal como trietilamina, un catalizador adecuado tal como Pd(OAc)₂, y un ligando de triarilfosfina tal como tri(*o*-tolil)fosfina para dar el intermedio 19. La amina 20 se forma después a partir del alqueno 19 mediante desplazamiento del grupo eliminable L con una amina alifática de fórmula HNR⁶R⁷. El derivado saturado correspondiente 21 se puede obtener mediante hidrogenación de la amina insaturada 20 en presencia, por ejemplo, de un catalizador de paladio sobre carbono (Esquema 8).

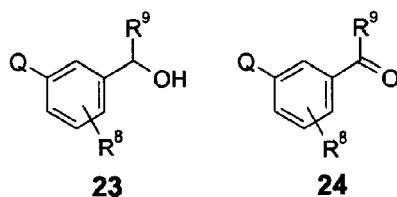
Esquema 8



Los compuestos de fórmula I, donde R^4 es el grupo



40 (22) se pueden preparar mediante el acoplamiento de un intermedio de fórmula I donde R^4 es un grupo adecuadamente reactivo tal como haluro (*p. ej.* bromo o yodo) o triflato, con un ácido borónico o éster de fórmula 23 o 24 ($Q = \text{B(OH)}_2$ o B(OR)_2)



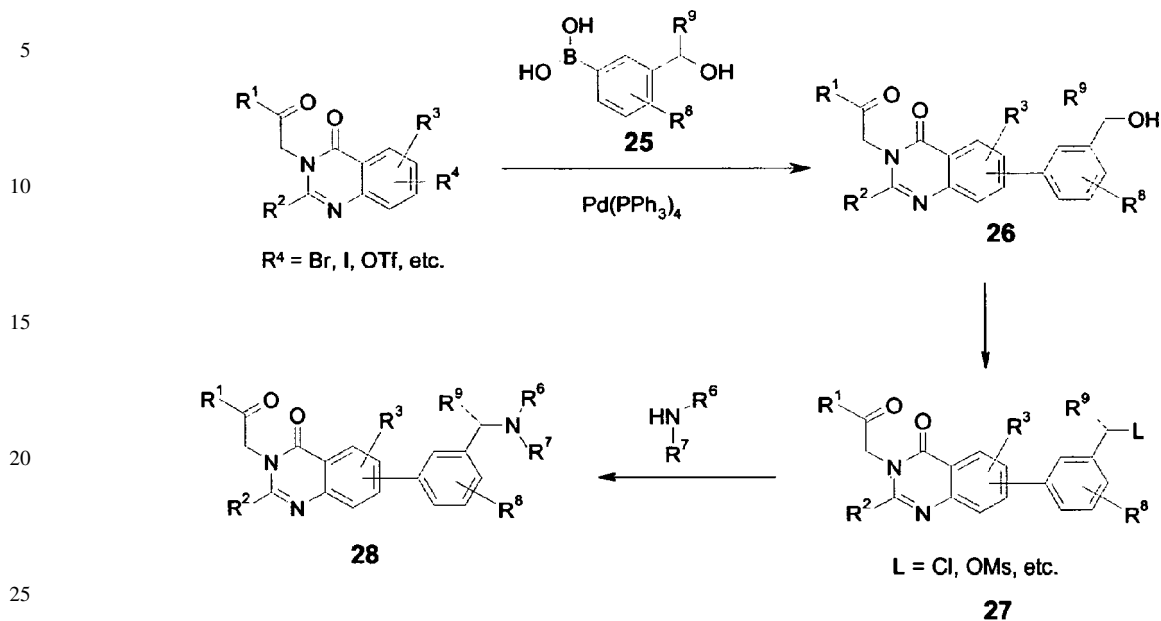
55 en presencia de un catalizador adecuado tal como $\text{Pd(PPh}_3)_4$ seguido de conversión en la amina deseada mediante una variedad de métodos familiares para un experto en la técnica. Por ejemplo, el aducto 26 se puede obtener después de una reacción del intermedio I, donde R^4 es halógeno o triflato con el boronato 25 en presencia de trifenilfosfina. Éste se puede convertir después en el intermedio 27 en el cual el grupo hidroxilo ha sido convertido en un grupo eliminable, tal como haluro o mesilato. El compuesto 27 se puede tratar después sucesivamente con una amina de fórmula NHR^6R^7 para proporcionar el producto deseado 28 (Esquema 9).

60

65

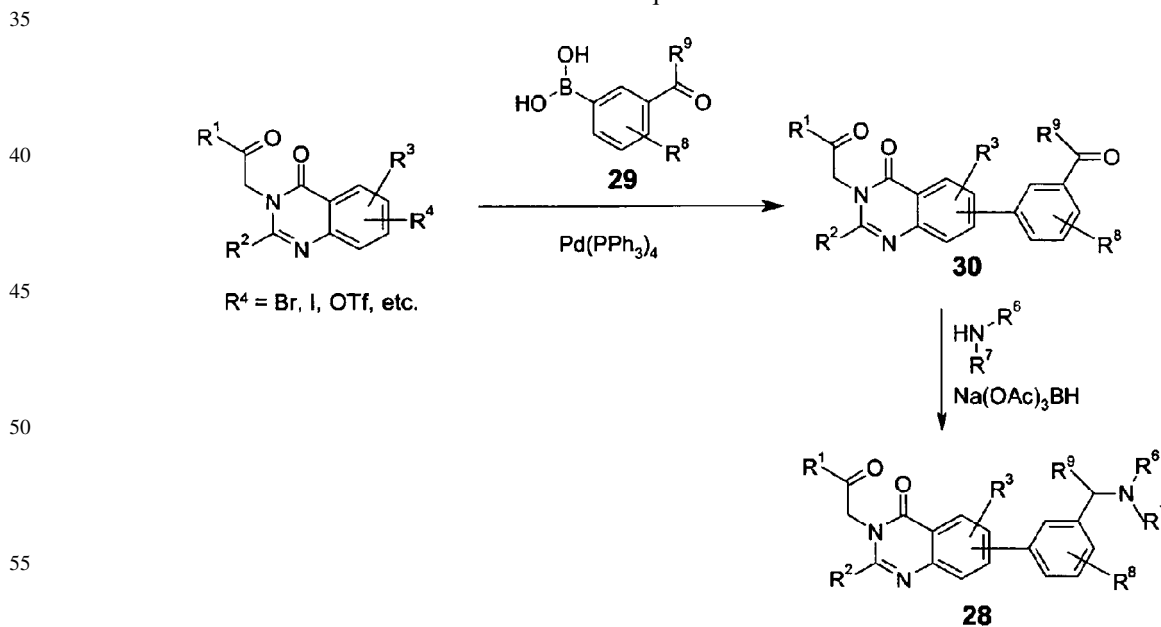
ES 2 346 790 T3

Esquema 9



30 Alternativamente, el aducto 30 se puede obtener mediante reacción del intermedio I con el boronato 29. Éste se puede convertir después en la amina producto 28 deseada tras el tratamiento con NHR^6R^7 en presencia de agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio (Esquema 10).

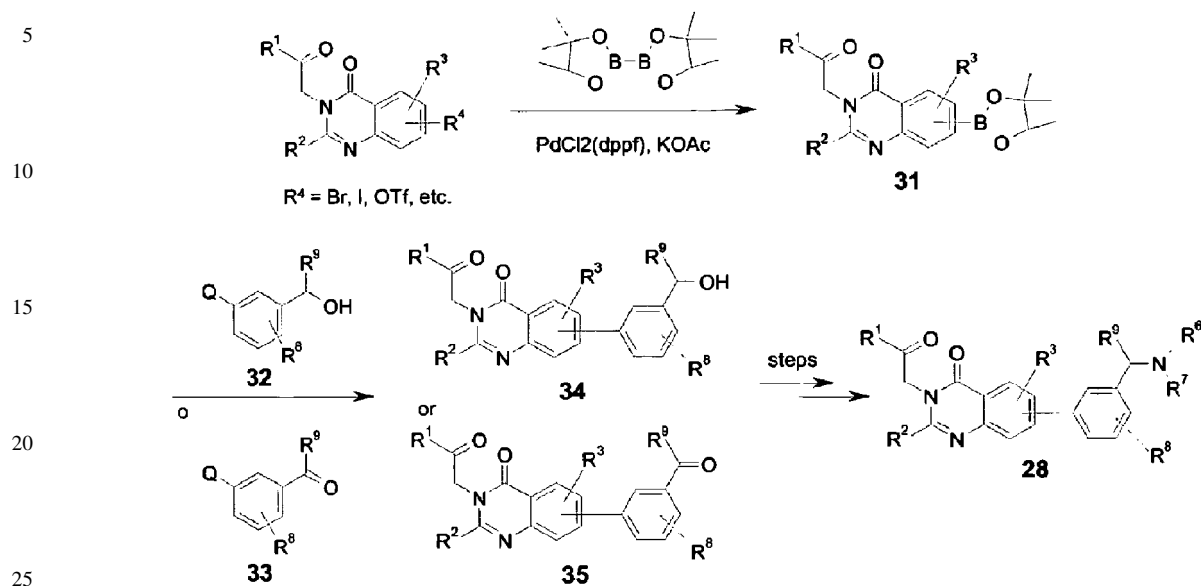
Esquema 10



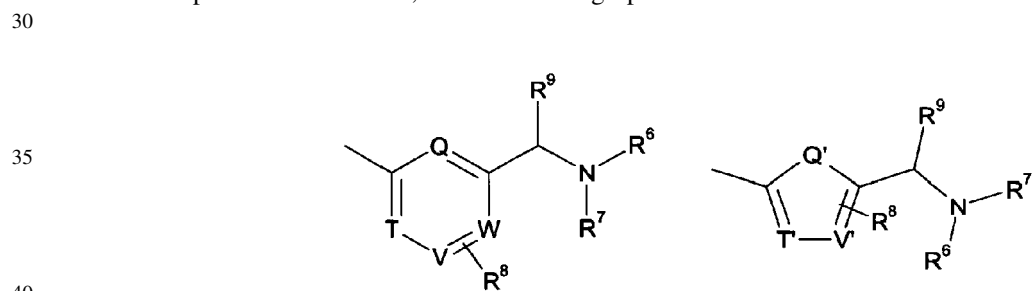
60 Un método adicional mediante el cual se pueden obtener los productos deseados (28) implica el acoplamiento de un boronato intermedio (31), preparado a través de un intermedio haluro o triflato de fórmula I ($R^4 = \text{haluro o triflato}$) mediante reacción de dicho haluro o triflato con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador adecuado tal como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ y una base tal como KOAc (Esquema 11). Éste se puede acoplar después a un haluro de arilo o triflato de fórmula 32 o 33 ($Q = \text{haluro o triflato}$) utilizando procedimientos análogos a los mostrados en los Esquemas 9 y 10 para proporcionar los aductos 34 y 35 que son convertidos después como se muestra en los Esquemas 9 y 10 en el producto 28.

ES 2 346 790 T3

Esquema 11



Los compuestos de fórmula I, donde R^4 es un grupo seleccionado entre



se pueden preparar utilizando los mismos procedimientos y/o secuencias de reacción descritos antes en los Esquemas 9-11.

Un experto en la técnica apreciará fácilmente que las quinazolinonas de fórmula general I se pueden preparar utilizando los procedimientos generales y/o las secuencias de reacción descritas antes en cualquier orden adecuado. Por ejemplo, mientras que los procedimientos detallados antes describen la introducción de los grupos R^4 más tarde en la síntesis utilizando los intermedios de quinazolinona, se advertirá que, en algunos casos, los grupos R^4 se pueden introducir después de la formación del sistema anular de quinazolinona.

Por tanto los compuestos de fórmula I donde R^4 es un grupo que tiene la fórmula



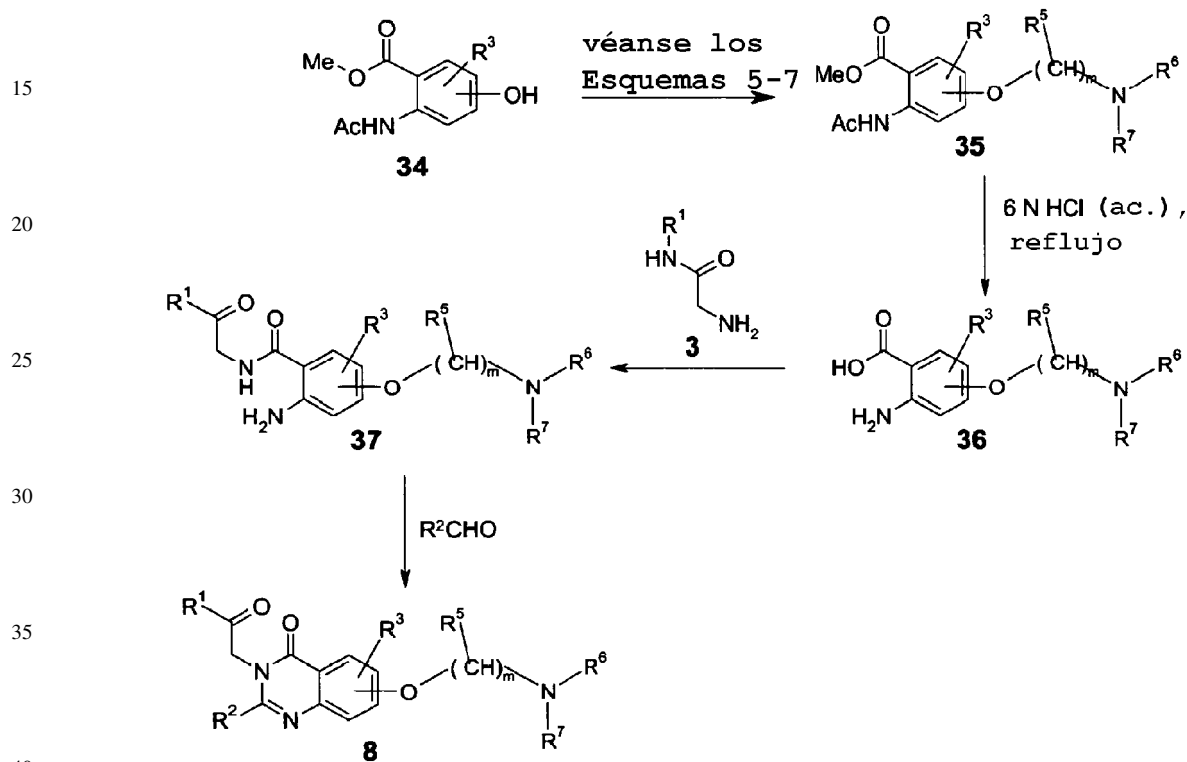
y X es O se puede preparar en 5 etapas a partir del fenol 34 como se muestra en el Esquema 12. El fenol 34 es asequible comercialmente o se prepara utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica de química orgánica. El fenol se puede alquilar utilizando procedimientos análogos a los mostrados antes en el Esquema 1 y los Esquemas

ES 2 346 790 T3

4-6 para proporcionar el aminoéter 35. Después del tratamiento con un ácido o con una base acuosa, por ejemplo, utilizando ácido clorhídrico 6N a reflujo, los grupos éster se pueden hidrolizar después para proporcionar el intermedio de ácido antranílico 36. Este se puede acoplar después a la glicinamida 3, utilizando procedimientos análogos a los indicados previamente (véase el Esquema 1) para proporcionar la amida acoplada 37. Las imidazolininas 8 deseadas se pueden preparar después tras la reacción de 37 con una sal HCl de imidato* de fórmula 5 (como se ha descrito previamente - Esquema 1) o tras la reacción de 37 con un aldehído R²CHO seguido de oxidación (como se ha descrito previamente - Esquema 2).

Esquema 12

10



15

20

25

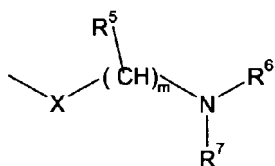
30

35

40

Los compuestos de fórmula I donde R⁴ es un grupo que tiene la fórmula

45



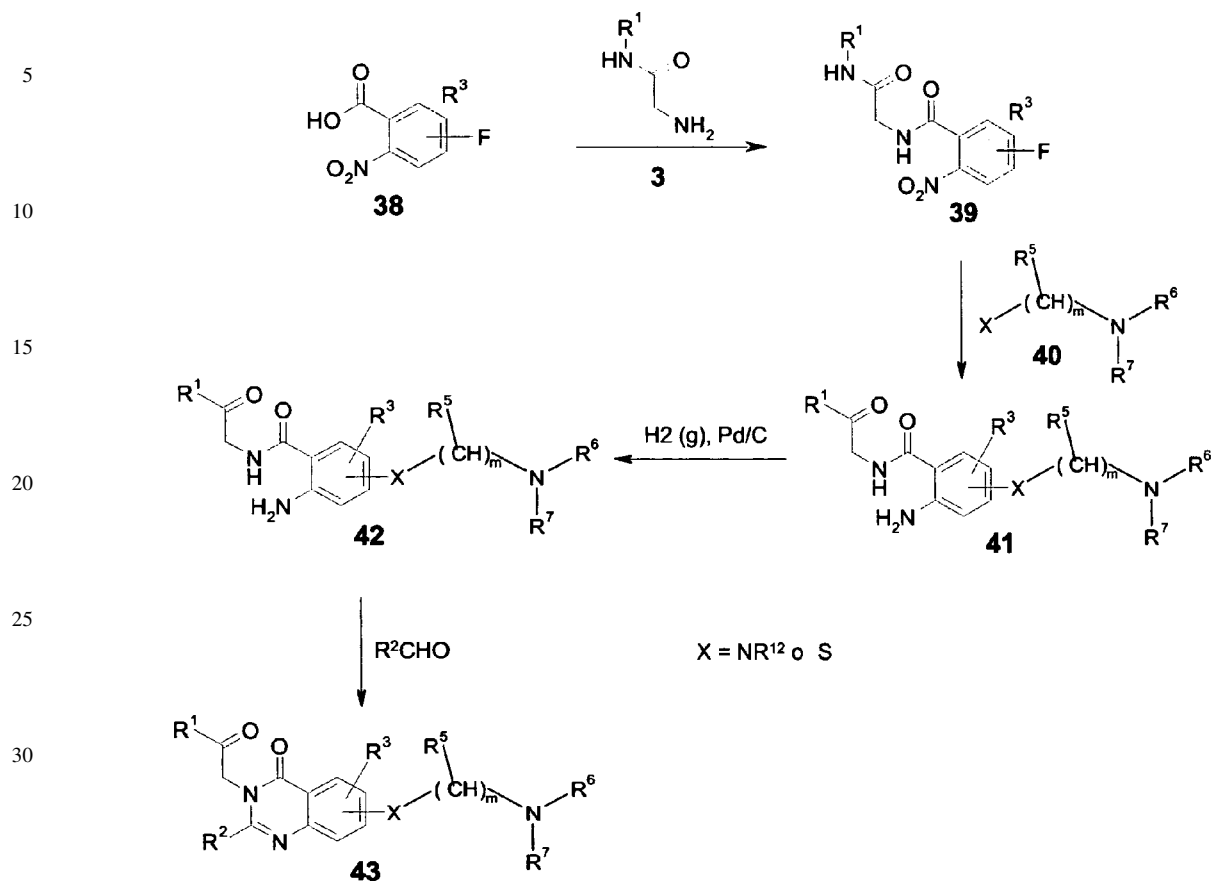
50

55 y X es NR¹² o S se pueden preparar en 6 etapas a partir del ácido fluoro-2-nitrobenzoico 38 requerido. El ácido fluoro-2-nitrobenzoico es asequible comercialmente o se puede preparar utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica de química orgánica. El ácido 38 se acopla a una glicinamida de fórmula 3 utilizando procedimientos análogos a los indicados previamente (véase el Esquema 1) para producir la amida 39. Ésta, a su vez, se trata después con la amina o tiol 40 en un disolvente aprótico, polar inerte tal como DMF, DMSO o DMP a temperaturas elevadas y en presencia de una base adecuada (por ejemplo, hidruro de sodio en el caso de los tioles o carbonato de potasio o cesio en el caso de las aminas) para proporcionar el aducto 41. El grupo nitro se reduce después para dar la anilina 42 utilizando métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, reducción en atmósfera de hidrógeno y en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono. Finalmente, las imidazolininas 43 deseadas se preparan después de la reacción de 42 con una sal HCl de imidato* de fórmula 5 (como se ha descrito previamente - Esquema 1) o tras la reacción de 42 con un aldehído R²CHO seguido de oxidación (como se ha descrito previamente - Esquema 2).

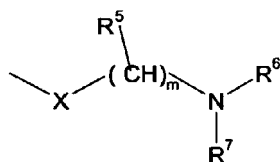
60

65

Esquema 13



Los compuestos de fórmula I donde R^4 es un grupo que tiene la fórmula



y X es SO_2 se puede preparar mediante oxidación de los sulfuros correspondientes utilizando, por ejemplo, ácido m-cloroperoxisulfónico en diclorometano.

50 La presente invención también incluye dentro de su alcance todas las formas estereoisoméricas de los compuestos resultantes, por ejemplo, debidas a isomería configuracional o geométrica. Tales formas estereoisoméricas son los enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros *cis* y *trans* etc. Por ejemplo, en el caso en el que R^1 es 2-metilciclopropilamina el compuesto existe en forma de un par de enantiómeros. En el caso en el que R^4 comprende un fragmento alquénico, son posibles ambas formas estereoisoméricas (*Z*) y (*E*) del compuesto. En el caso de los enantiómeros individuales de los compuestos de fórmula I o sus sales o solvatos, la presente invención incluye los estereoisómeros anteriormente mencionados esencialmente libres, *es decir*, asociados con menos de 5%, preferiblemente menos de 2% y en particular menos de 1% del otro enantiómero. También están incluidas dentro del alcance de la presente invención las mezclas de estereoisómeros en cualquier proporción, por ejemplo una mezcla racémica que comprende cantidades esencialmente iguales de dos enantiómeros.

65 Para los compuestos quirales, los métodos para la síntesis asimétrica por medio de la cual se obtienen los estereoisómeros puros son bien conocidos en la técnica, *p. ej.*, síntesis con inducción quiral, síntesis partiendo de intermedios quirales, conversiones enzimáticas enantioselectivas, separación de estereoisómeros utilizando cromatografía en medios quirales. Tales métodos se describen en *Chirality In Industry* (editado por A.N. Collins, G.N. Sheldrake y J. Crosby, 1992; John Wiley). Igualmente los métodos para la síntesis de isómeros geométricos también son bien conocidos en la técnica.

ES 2 346 790 T3

Los compuestos de la presente invención, en forma de la base libre, se aíslan de las mezclas de reacción en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Estas sales también se obtienen mediante tratamiento de dicha base libre con un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido ascórbico.

Los compuestos de la presente invención existen en forma tanto solvatada como no solvatada, incluyendo la forma hidratada. Estas formas también están incluidas en el alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención también existen en forma amorfa. También son posibles formas cristalinas múltiples. Todas estas formas físicas están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

En un aspecto adicional, los compuestos de la presente invención y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables son útiles en terapia. Como tales los compuestos de la presente invención son útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades influidas por la modulación de la actividad del eje HPA. En particular los compuestos son útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia, la ansiedad, los sofocos, la adicción, la anorexia nerviosa, los trastornos relacionados con el estrés y la demencia por Alzheimer.

En un aspecto adicional, los compuestos de la presente invención son útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la depresión. Los estados de depresión en cuyo tratamiento los compuestos de la presente invención y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles son aquellos clasificados como trastornos del estado de ánimo en Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition-Text Revised, American Psychiatric Association, Washington D.C. (2000), incluyendo episodios del estado de ánimo, trastornos depresivos, trastornos bipolares y otros trastornos del estado de ánimo.

La presente invención incluye adicionalmente un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, que padece o es susceptibles de padecer depresión o cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

La cantidad de un compuesto de la presente invención o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, también referidos en la presente memoria como ingrediente activo, que es requerido para lograr un efecto terapéutico variará, por supuesto, con el compuesto concreto, la ruta de administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno o enfermedad concretos que estén siendo tratados.

Una dosis diaria adecuada para cualquiera de los trastornos anteriormente mencionados estará en el intervalo de 0,001 a 50 mg, por kilogramo de peso corporal del receptor (*p. ej.* un ser humano) por día, preferiblemente en el intervalo de 0,01 a 20 mg, por kilogramo de peso corporal por día. La dosis deseada se puede presentar en forma de subdosis múltiples administradas a intervalos apropiados a lo largo del día.

Mientras sea posible administrar el ingrediente activo solo, es preferible presentarlo en forma de una formulación farmacéutica. La presente invención proporciona también por lo tanto una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención mezclado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos por Gennaro *et al.*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a Edición, Lippincott, Williams y Wilkins, 2000; véase especialmente la parte 5: fabricación farmacéutica. Los excipientes adecuados se describen *p. ej.*, en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2^a Edición; Editors A. Wade y P.J. Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, Londres, 1994. Las composiciones incluyen las adecuadas para la administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual y transdérmica), parenteral (incluyendo subcutánea, intravenosa e intramuscular) o rectal.

Las mezclas de un compuesto de acuerdo con la presente invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden comprimir en unidades de dosificación sólidas, tales como los comprimidos, o se pueden elaborar en cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente adecuados los compuestos se pueden aplicar también en forma de una preparación inyectable en forma de una solución, suspensión, emulsión, o en forma de una pulverización, *p. ej.*, una pulverización nasal o bucal. Para elaborar unidades de dosificación *p. ej.*, comprimidos, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como cargas, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, se puede utilizar cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención también son adecuados para su uso en un implante, un parche, un gel o cualquier otra preparación para su liberación inmediata y/o sostenida.

Las cargas adecuadas con las que se pueden preparar y administrar la composiciones farmacéuticas incluyen lactosa, almidón, celulosa y sus derivados, y similares, o mezclas de los mismos utilizados en cantidades adecuadas.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

ES 2 346 790 T3

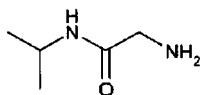
Síntesis de precursores e intermedios comunes para los compuestos de la presente invención

Procedimiento I

5 Intermedio I.1

2-Amino-N-isopropilacetamida

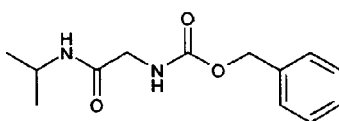
10



15

a) *Éster bencílico de ácido (isopropilcarbamoilmetil)-carbámico*

20



25

A una solución de *N*-Cbz-glicina (20,9 g, 100 mmoles) en THF (400 mL) a 0°C se le añadió *N*-metilmorfolina (NMM) (12,1 mL, 110 mmoles) y cloroformiato de *i*-butilo (13 mL, 100 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 min y después se añadió *i*-propilamina (9,4 mL, 110 mmoles). La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de CELITE™ y se concentró a vacío. El residuo bruto se disolvió en acetato de etilo (500 mL) y se lavó con HCl (ac.) 1N (1 x 100 mL), NaHCO₃ (ac.) sat. (1 x 100 mL) y salmuera (1 x 100 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar *éster bencílico de ácido (isopropilcarbamoilmetil)carbámico* en forma de un sólido de color blanco (24,5 g, 98 mmoles, 98%) que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

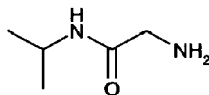
30

Datos: RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (m, 5H), 5,78 (s ancho, 1H), 5,41 (s ancho, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,07 (septete, 1H), 3,82 (d, 2H), 1,15 (d, 6H) ppm.

35

b) *2-Amino-N-isopropilacetamida*

40



45

Se añadió Pd/C al 10% (425 mg) a una solución de *éster bencílico de ácido (isopropilcarbamoilmetil)-carbámico* (10 g, 40 mmoles) en etanol (200 mL) y se sacudió en un aparato de sacudimiento Parr en atmósfera de hidrógeno (3,52 kg/cm²) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE™ y el disolvente se eliminó a vacío. Esto proporcionó *2-amino-N-isopropilacetamida* (Intermedio I.1) en forma de un aceite claro, inoloro (5,1 g, 40 mmoles, 100%).

50

Datos para *2-amino-N-isopropilacetamida* (Intermedio I.1): RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 7,05 (s ancho, 1H), 4,11 (septete, 1H), 3,33 (s, 2H), 1,48 (s ancho, 2H, amina NH₂), 1,15 (d, 6H) ppm.

De un modo similar se prepararon:

55

Intermedio I.2: 2-Amino-*N*-bencilacetamida

Intermedio I.3: 2-Amino-*N*-etilacetamida

Intermedio I.4: 2-Amino-*N*-propilacetamida

60

Intermedio I.5: 2-Amino-*N-terc*-butilacetamida

Intermedio I.6: 2-Amino-*N*-isobutilacetamida

65

Intermedio I.7: 2-Amino-*N*-ciclopropilmetilacetamida

Intermedio I.8: 2-Amino-*N*-ciclopropilacetamida

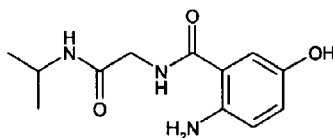
ES 2 346 790 T3

Intermedio I.9:	2-Amino- <i>N</i> -ciclopentilacetamida
Intermedio I.10:	<i>N</i> -Alil-2-aminoacetamida
5 Intermedio I.11:	2-Amino- <i>N</i> -fenilacetamida
Intermedio I.12:	2-Amino- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)-acetamida

10 Procedimiento II

Intermedio II.1

15 *2-Amino-5-hidroxi-N-(isopropilcarbamoilmetil)benzamida*



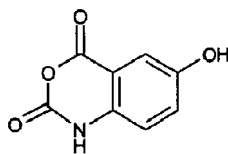
25 Método A

A una solución de ácido 5-hidroxiantranílico (7,6 g, 49,3 mmoles) en DMF (100 mL) se le añadió hidrocloreto de 1-[3-dimetilaminopropil]-3-etilcarbodiimida (EDC) (10,4 g, 54,2 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (7,3 g, 54,2 mmoles), hidrocloreto de 2-amino-*N*-isopropilacetamida (Intermedio I.1) (7,5 g, 49,3 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) (9,50 mL, 7,0 g, 54,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se concentró a vacío hasta la mitad de su volumen y se repartió entre éter dietílico (100 mL) y HCl (ac.) 1N (400 mL). La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (5 x 100 mL), y acetato de etilo (5 x 100 mL). La capa acuosa se concentró después a alto vacío hasta sequedad. El residuo de color rojo se disolvió en etanol (20 mL) seguido de la adición de diclorometano (1 L). El precipitado de color pardo resultante se filtró a vacío y se lavó con una cantidad mínima de metanol para dar el producto deseado *2-amino-5-hidroxi-N-(isopropilcarbamoilmetil)benzamida* (Intermedio II.1) sal hidrocloreto en forma de un sólido de color blanco (5,7 g, 19,8 mmoles, 40%).

Datos para *sal hidrocloreto de 2-amino-5-hidroxi-N-(isopropilcarbamoilmetil)benzamida* (Intermedio II.1): RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD): δ 7,28-7,25 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H), 4,03 (s, 2H), 4,05-4,00 (m, 1H), 1,20 (d, 6H) ppm; EM (ESI) m/z : 252 ($[M+H]^+$).

Método B

45 a) *6-Hidroxi-1H-benzo[d][1,3]oxazino-2,4-diona*

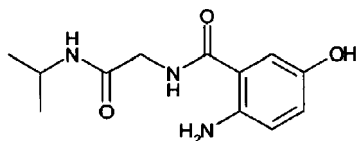


A una suspensión de ácido 5-hidroxiantranílico (15,3 g, 100 mmoles) en THF (400 mL) a 0°C se le añadió trifosgeno (10,1 g, 34 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 5 min a 0°C y después se dejó templando a temperatura ambiente a lo largo de 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C durante la noche y el precipitado de color gris resultante se recogió mediante filtración para proporcionar *6-hidroxi-1H-benzo[d][1,3]oxazino-2,4-diona* (9,8 g, 55 mmoles, 55%). El producto filtrado se concentró a vacío, el sólido resultante se trituró con éter dietílico y se recogió mediante filtración para proporcionar producto adicional (7,3 g, 41 mmoles, 41%).

Datos para *6-hidroxi-1H-benzo[d][1,3]oxazino-2,4-diona*: RMN H^1 (300 MHz, d^6 -DMSO): δ 11,5 (s, 1H), 9,86 (s ancho, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,01 (d, 1H) ppm.

ES 2 346 790 T3

b) 2-Amino-5-hidroxi-N-(isopropilcarbamoilmetil)benzamida



5

10

15

A una solución de 2-amino-N-isopropilacetamida (Intermedio I.1) (4,77 g, 41,1 mmoles) en acetonitrilo (50 mL) se le añadió 6-hidroxi-1H-benzo[d][1,3]oxazino-2,4-diona (6,13 g, 34,2 mmoles). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente tiempo durante el cual se formó un precipitado muy espeso. La mezcla se diluyó con diclorometano (100 mL) y el sólido recogido mediante filtración y se lavó con diclorometano (2 x 20 mL) para proporcionar 2-amino-5-hidroxi-N-(isopropilcarbamoilmetil)benzamida (Intermedio II.1) (6,75 g, 32,0 mmoles, 78%).

20

Datos para 2-amino-5-hidroxi-N-(isopropilcarbamoilmetil)benzamida (Intermedio II.1): RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD): δ 7,81 (d ancho, 1H, amida NH), 6,98 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 1,16 (d, 6H) ppm.

De un modo similar se prepararon:

25

Intermedio II.2: 2-Amino-N-[(ciclopropilmetilcarbamoil)-metil]-5-hidroxibenzamida (a partir del Intermedio I.7)

30

Intermedio II.3: 2-Amino-4-hidroxi-N-(isopropilcarbamoilmetil)benzamida (a partir del Intermedio I.1 y el análogo bencílico desprotegido de 2-amino-4-benciloxi-N-(isopropilcarbamoilmetil)benzamida) asequible comercialmente

35

Intermedio II.4: 2-Amino-5-bromo-N-(isopropilcarbamoilmetil)benzamida (a partir del Intermedio I.1 y 2-amino-5-bromobenzoico ácido)

40

Intermedio II.5: 2-Amino-4-cloro-N-(isopropilcarbamoilmetil)benzamida (a partir del Intermedio I.1 y ácido 2-amino-4-clorobenzoico)

45

Intermedio II.6: 2-Amino-N-(*tert*-butilcarbamoilmetil)-5-hidroxibenzamida (a partir del Intermedio I.5)

Intermedio II.7: 2-Amino-5-hidroxi-N-fenilcarbamoilmetilbenzamida (a partir del Intermedio I.11)

50

Intermedio II.8: 2-Amino-N-(bencilcarbamoilmetil)-5-hidroxibenzamida (a partir del Intermedio I.2)

Intermedio II.9: 2-Amino-N-(*tert*-butilcarbamoilmetil)-5-yodobenzamida (a partir del Intermedio I.5 y 6-yodo-1H-benzo[d][1,3]oxazino-2,4-diona [Para su preparación véase: Venuti, M. C. *et al.*, J. Med. Chem., 1988, 31, 2136-2145])

55

Intermedio II.10: 2-Amino-5-hidroxi-N-(isopropilcarbamoilmetil)-4-metilbenzamida (a partir del Intermedio I.1 y V.1)

Intermedio II.11: 2-Amino-4-cloro-5-hidroxi-N-(isopropilcarbamoilmetil)benzamida (a partir del Intermedio I.1 y V.2)

Intermedio II.12: 2-Amino-5-hidroxi-N-(isopropilcarbamoilmetil)-4-metoxibenzamida (a partir del Intermedio I.1 y VI.1)

Intermedio II.13: 2-Amino-5-hidroxi-N-(isobutilcarbamoilmetil)benzamida (a partir del Intermedio I.6)

Intermedio II.14: 2-Amino-N-ciclopentilcarbamoilmetil-5-hidroxibenzamida (a partir del Intermedio I.9)

Intermedio II.15: N-Alilcarbamoilmetil-2-amino-5-hidroxibenzamida (a partir del Intermedio I.10)

60

Intermedio II.16: 2-Amino-5-yodo-N-(isopropilcarbamoilmetil)benzamida (a partir del Intermedio I.1 y ácido 2-amino-5-yodobenzoico)

65

Intermedio II.17: 2-Amino-5-yodo-N-(*tert*-butilcarbamoilmetil)benzamida (a partir del Intermedio I.5 y ácido 2-amino-5-yodobenzoico)

Intermedio II.18: 2-Amino-5-hidroxi-N-[(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)metil]benzamida (a partir del Intermedio I.12)

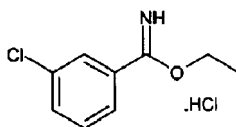
ES 2 346 790 T3

Procedimiento III

Intermedio III.1

5 *Hidrocloruro de 3-clorobenzimidato de de etilo*

10



15

En una solución de 3-clorobenzonitrilo (50 g, 363 mmoles) en etanol anhidro (500 mL), enfriada a 0°C en un baño de hielo, se hizo burbujear HCl (g) a través de un tubo de dispersión de gas durante aproximadamente 20 minutos hasta que se saturó la solución. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Las sustancias volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se trituró con éter anhidro (~200 mL). El sólido de color blanco se recogió mediante filtración y se secó a vacío durante la noche para proporcionar *hidrocloruro de 3-clorobenzimidato de etilo* (Intermedio III.1) (80 g, 363 mmoles, 100%) que se utilizó directamente sin purificación adicional.

20

Datos para el *hidrocloruro de 3-clorobenzimidato de etilo* (Intermedio III.1): RMN ^1H (300 MHz, DMSO): δ 12,0-11,8 (s ancho, 1H), 8,22-8,17 (t, 1H), 8,10-8,04 (dt, 1H), 7,90-7,85 (dt, 1H), 7,71-7,64 (t, 1H), 4,66-4,50 (c, 2H), 1,55-1,40 (t, 3H) ppm.

25

De un modo similar se prepararon:

30

Intermedio III.2: hidrocloruro de 3-metoxibenzimidato de etilo

Intermedio III.3: hidrocloruro de 3-etoxibenzimidato etilo

Intermedio III.4: hidrocloruro de 3,4-difluorobenzimidato de etilo

35

Intermedio III.5: hidrocloruro de 3-cloro-4-fluorobenzimidato de etilo

Intermedio III.6: hidrocloruro de 4-fluoro-3-metoxibenzimidato de etilo

40

Intermedio III.7: 1H-indolo-3-carboximidoato de etilo

Intermedio III.8: hidrocloruro de 2-metilbenzimidato de etilo

Intermedio III.9: hidrocloruro de 4-fluorobenzimidato de etilo

45

Intermedio III.10: hidrocloruro de 3-metilbenzimidato de etilo

Intermedio III.11: tiofeno-2-carboximidoato de etilo

Intermedio III.12: hidrocloruro de 3,5-dimetoxibenzimidato de etilo

50

Intermedio III.13: hidrocloruro de 3-etilbenzimidato de etilo

Intermedio III.14: hidrocloruro de 2,3-diclorobenzimidato etilo

55

Intermedio III.15: 5-clorotiofeno-2-carboximidoato de etilo

Intermedio III.16: ciclohexanocarboximidoato de etilo

Intermedio III.17: hidrocloruro de 3-hidroxibenzimidato de etilo

60

Intermedio III.18: hidrocloruro de 3-fluorobenzimidato etilo

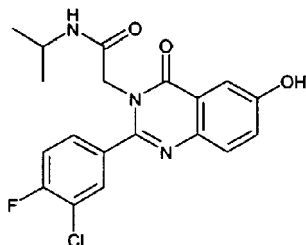
65

ES 2 346 790 T3

Procedimiento IV

Intermedio IV.1

5 2-[2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-hidroxi-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida



10

15

20

Una mezcla de 2-amino-5-hidroxi-N-(isopropilcarbamoilmetil)benzamida (Intermedio II.1) (400 mg, 1,59 mmoles) y 4-fluoro-3-clorobenzimidato de etilo *HCl (Intermedio III.5) (1,14 g, 4,78 mmoles) en etanol (10 mL) se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con porciones adicionales de etanol frío (3 x 20 mL) para proporcionar 2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-hidroxi-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (Intermedio IV.1) (380 mg, 0,97 mmoles, 61%) en forma de un sólido de color blanco.

25

Datos para 2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-hidroxi-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (Intermedio IV.1): EM (ESI) m/z : 390/392 ($[M+H]^+$).

De un modo similar se prepararon:

30

Intermedio IV.2: *N-terc*-Butil-2-[2-(3-clorofenil)-6-hidroxi-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida (a partir de los Intermedios II.6 y III.1)

35

Intermedio IV.3: *N-terc*-Butil-2-[6-hidroxi-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida (a partir de los Intermedios II.6 y III.2)

40

Intermedio IV.4: 2-[6-Hidroxi-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (a partir de los Intermedios II.1 y III.2)

45

Intermedio IV.5: 2-[2-(3,4-Difluorofenil)-6-hidroxi-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (a partir de los Intermedios II.1 y III.4)

50

Intermedio IV.6: *N*-Ciclopropilmetil-2-(6-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-quinazolin-3-il)acetamida (a partir del Intermedio II.2 e hidrocloreuro de benzimidato etilo asequible comercialmente, Fluka USA)

55

Intermedio IV.7: 2-[2-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-6-hidroxi-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (a partir de los Intermedios II.1 y III.6)

60

Intermedio IV.8: 2-[6-Hidroxi-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-fenilacetamida (a partir de los Intermedios II.7 y III.2)

65

Intermedio IV.9: *N*-Bencil-2-[6-hidroxi-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida (a partir de los Intermedios II.8 y III.2)

Intermedio IV.10: 2-[6-Bromo-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (a partir de los Intermedios II.4 y III.2)

Intermedio IV.11: 2-[7-Cloro-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (a partir de los Intermedios II.5 y III.2)

Intermedio IV.12: *N-terc*-Butil-2-[2-(3-clorofenil)-6-yodo-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida (a partir de los Intermedios II.9 y III.1)

Intermedio IV.13: 2-[2-(3-Etoxifenil)-6-hidroxi-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (a partir de los Intermedios II.1 y III.3)

Intermedio IV.14: 2-[2-(3-Clorofenil)-6-hidroxi-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (a partir de los Intermedios II.1 y III.1)

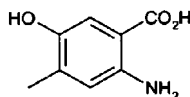
ES 2 346 790 T3

- Intermedio IV.15: 2-[6-Hidroxi-7-metoxi-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida (a partir de los Intermedios II.12 y III.2)
- 5 Intermedio IV.16: 2-[6-Hidroxi-2-(3-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida (a partir de los Intermedios II.10 y III.2)
- Intermedio IV.17: 2-[7-Cloro-6-hidroxi-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida (a partir de los Intermedios II.11 y III.2)
- 10 Intermedio IV.18: 2-[7-Hidroxi-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N* isopropilacetamida (a partir de los Intermedios 11,3 y III.2)
- Intermedio IV.19: *N*-Ciclopropilmetil-2-[6-hidroxi-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida (a partir de los Intermedios II.2 y III.2)
- 15 Intermedio IV.20: 2-[6-Hidroxi-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isobutilacetamida (a partir de los Intermedios II.13 y III.2)
- Intermedio IV.21: *N*-Ciclopentil-2-(6-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida (a partir del Intermedio II.14 e hidrocloreuro de benzimidato de etilo asequible comercialmente, Fluka USA)
- 20 Intermedio IV.22: *N*-Alil-2-(6-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida (a partir del Intermedio II.15 e hidrocloreuro de benzimidato de etilo asequible comercialmente, Fluka USA)
- Intermedio IV.23: 2-(6-Hidroxi-4-oxo-2-fenil-4*H*-quinazolin-3-il)-*N*-isobutilacetamida (a partir del Intermedio II.13 e hidrocloreuro de benzimidato de etilo asequible comercialmente, Fluka USA)
- 25 Intermedio IV.24: 2-[6-Yodo-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida (a partir de los Intermedios II.16 y III.2)
- 30 Intermedio IV.25: 2-[2-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-6-hidroxi-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-*tert*-butilacetamida (a partir de los Intermedios II.6 y III.6)
- Intermedio IV.26: 2-[6-Yodo-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-*tert*-butilacetamida (a partir de los Intermedios II.17 y III.6)
- 35 Intermedio IV.27: 2-[6-Hidroxi-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida (a partir de los Intermedios II.18 y III.2)

40 Procedimiento V

Intermedio V.1

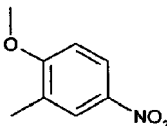
45 *Ácido 2-amino-5-hidroxi-4-metilbenzoico*



50

a) *1-Metoxi-2-metil-4-nitrobenzeno*

55



60

A una solución de 2-metil-4-nitrofenol (10,2 g, 67 mmoles) en acetonitrilo (250 mL) se le añadió carbonato de potasio (27,6 g, 200 mmoles) y yoduro de metilo (4,1 mL, 66 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se eliminó mediante filtración y el producto filtrado se evaporó a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en diclorometano (250 mL). La solución se lavó con NaOH (ac.) 2N (200 mL), salmuera (100 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para producir *1-metoxi-2-metil-4-nitrobenzeno* (9,5 g, 57 mmoles, 85%).

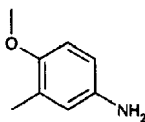
65

ES 2 346 790 T3

Datos para *1-metoxi-2-metil-4-nitrobenceno*: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,12 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,27 (s, 3H) ppm.

5 b) *4-Metoxi-3-metil-fenilamina*

10



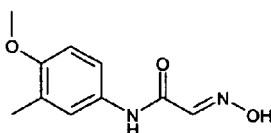
15 Se añadió paladio sobre carbono al 10% (Pd/C al 10%) (1,5 g) a una solución de *1-metoxi-2-metil-4-nitrobenceno* (9,5 g, 57 μ moles) en metanol (100 mL). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm.) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de CELITETM y el producto filtrado se evaporó a vacío para producir *4-metoxi-3-metilfenilamina* (8,0 g, 57 μ moles, 100%).

20 Datos para *4-metoxi-3-metilfenilamina*: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,67 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,29 (s ancho, 2H, amina NH_2), 2,18 (s, 3H) ppm; EM (ESI) m/z : 138 ($[M+H]^+$).

25

c) *2-Hidroxiimino-N-(4-metoxi-3-metilfenil)acetamida*

30



35 Se añadieron hidrato de cloral (11,5 g, 70 μ moles) y sulfato de sodio anhidro (60 g, 422 μ moles) a agua agitada vigorosamente (300 mL). Se añadió una suspensión preparada mezclando hidrócloruro de hidroxilamina (23,0 g, 331 μ moles) y *4-metoxi-3-metilfenilamina* (10,0 g, 73 μ moles) con ácido clorhídrico acuoso (2,4 M, 250 mL) a la mezcla anterior. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 20 min y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 h. Se formó un precipitado y se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con agua y se secó para producir *2-hidroxiimino-N-(4-metoxi-3-metilfenil)acetamida* (6,7 g, 32 μ moles, 44%).

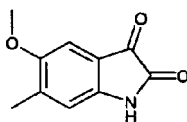
40

Datos para *2-hidroxiimino-N-(4-metoxi-3-metilfenil)acetamida*: EM (ESI) m/z : 209 ($[M+H]^+$).

45

d) *5-Metoxi-6-metil-1H-indolo-2,3-diona*

50



55 La *2-hidroxiimino-N-(4-metoxi-3-metilfenil)acetamida* (0,5 g, 2,4 μ moles) se añadió en porciones a ácido metanosulfónico concentrado (1,5 mL). La *2-hidroxiimino-N-(4-metoxi-3-metilfenil)acetamida* se añadió a lo largo de un período de 45 min con el fin de mantener la temperatura de reacción entre 65 y 70°C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 10 min y después se vertió sobre hielo (10 g). La solución acuosa resultantes se extrajo con acetato de etilo (3 x 50mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con éter de petróleo:acetato de etilo (20:1, v/v) como eluyente para proporcionar *5-metoxi-6-metil-1H-indolo-2,3-diona* (350 mg, 1,8 μ moles, 77%).

60

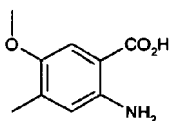
Datos para *5-metoxi-6-metil-1H-indolo-2,3-diona*: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,62 (s ancho, 1H, NH amida), 7,04 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,29 (s, 3H) ppm.

65

ES 2 346 790 T3

e) 2-amino-5-metoxi-4-metilbenzoico ácido

5



10

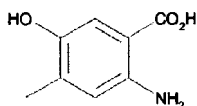
15 Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (H₂O₂) al 10% (80 mL) a una solución con agitación de 5-metoxi-6-metil-1H-indolo-2,3-diona (4,7 g, 24,6 mmoles) en NaOH 3N (ac.) (100 mL). La solución de H₂O₂ se añadió a lo largo de un período de 1,5 h con el fin de mantener la temperatura por debajo de 35°C. La solución se aciduló después a pH 4 con ácido sulfúrico 2,5M. Se formó un precipitado y se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con agua y se secó para dar *ácido 2-amino-5-metoxi-4-metilbenzoico* (2,7 g, 14,9 mmoles, 61%).

20

Datos para *ácido 2-amino-5-metoxi-4-metilbenzoico*: RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD): δ 7,40 (s, 1H), 7,00 (s, 1H) 3,80 (s, 3H) 2,19 (s, 3H) ppm; EM (ESI) *m/z*: 182 ([M+H]⁺).

f) *Ácido 2-amino-5-hidroxi-4-metilbenzoico*

25



30

35 El *ácido 2-amino-5-metoxi-4-metilbenzoico* (2,7 g, 14,9 mmoles, 61%) y ácido yodhídrico acuoso (40%, 80 mL) se calentaron a reflujo durante 36 h. La capa acuosa se evaporó a vacío y el residuo se lavó con éter para producir *ácido 2-amino-5-hidroxi-4-metilbenzoico* (Intermedio V.1) (2,5 g, 14,9 mmoles, 100%).

35

Datos para *ácido 2-amino-5-hidroxi-4-metilbenzoico* (Intermedio V.1): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD): δ 7,43 (s, 1H), 6,97 (s, 1H) 2,23 (s, 3H) ppm; EM (ESI) *m/z*: 168 ([M+H]⁺).

40

De un modo similar se preparó:

Intermedio V.2: *Ácido 2-amino-4-cloro-5-hidroxibenzoico*

45

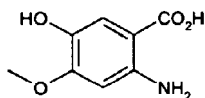
Procedimiento VI

Intermedio VI.1

50

Ácido 2-amino-5-hidroxi-4-metoxibenzoico

55



60

A una solución de *ácido 3-hidroxi-4-metoxi-6-nitrobenzoico* (Journal of Natural Product, 1986, 49 (3), 445-448) (10,0 g, 46,9 mmoles) en metanol (150 mL) se le añadió Pd/C al 10% (0,1 eq.). La reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm.) a temperatura ambiente durante 5 h. La solución se filtró y el producto filtrado se evaporó para proporcionar *ácido 2-amino-5-hidroxi-4-metoxibenzoico* (Intermedio V1.1) (7,0 g, 38,3 mmoles, 82%).

65

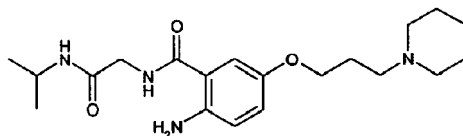
Datos para *ácido 2-amino-5-hidroxi-4-metoxibenzoico* (Intermedio V1.1): EM (ESI) *m/z*: 184 ([M+H]⁺).

ES 2 346 790 T3

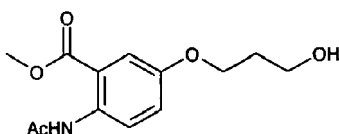
Procedimiento VII

Intermedio VII.1

5 *2-Amino-N-(isopropilcarbamoilmetil)-5-(3-piperidin-1-ilpropoxi)benzamida*

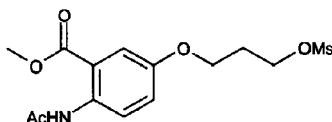


15 a) *Éster metílico de ácido 2-acetilamino-5-(3-hidroxi-propoxi)benzoico*



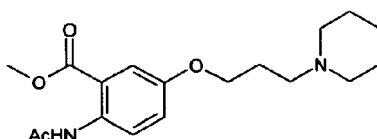
25 Una mezcla de éster metílico de ácido 2-acetilamino-5-hidroxi-benzoico (2,0 g, 9,6 mmoles), 3-bromopropan-1-ol (1,04 mL, 11,5 mmoles) y K_2CO_3 (6,6 g, 47,8 mmoles) en acetonitrilo (50 mL) se calentó a temperatura de reflujo durante 4,5 h. La mezcla se enfrió, se filtró a través de un lecho de CELIT[®] y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo:hexano (2:1, v/v) como eluyente. Esto proporcionó *éster metílico de ácido 2-acetilamino-5-(3-hidroxi-propoxi)benzoico* (992 mg, 8,8 mmoles, 92%) Datos para *éster metílico de ácido 2-acetilamino-5-(3-hidroxi-propoxi)benzoico*. RMN H^1 (300 MHz, d^6 -DMSO): δ 10,2 (s ancho, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,82 (m, 2H) ppm.

35 b) *Éster metílico de ácido 2-acetilamino-5-(3-metanosulfoniloxi-propoxi)benzoico*



45 A una solución de éster metílico de ácido 2-acetilamino-5-(3-hidroxi-propoxi)benzoico (689 mg, 2,6 mmoles) en diclorometano (25 mL) enfriada a 0°C se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (1 mL, 12,9 mmoles) y trietilamina (3,6 mL, 25,8 mmoles). La mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con HCl 1N (ac.) (1 x 50 mL), $NaHCO_3$ sat. (ac.) (1 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. El éster metílico de ácido 2-*acetilamino-5-(3-metanosulfoniloxi-propoxi)benzoico* bruto obtenido de este modo se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

55 c) *Éster metílico de ácido 2-acetilamino-5-(3-piperidin-1-ilpropoxi)benzoico*



65 Una mezcla de éster metílico de ácido 2-acetilamino-5-(3-metanosulfoniloxi-propoxi)benzoico bruto, piperidina (1,28 mL, 12,9 mmoles) y K_2CO_3 (1,07 g, 7,7 mmoles) en acetonitrilo (12 mL) se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h. Esta mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo bruto se repartió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel

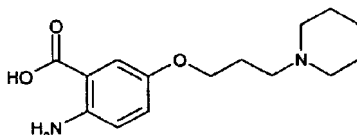
ES 2 346 790 T3

de sílice con diclorometano:metanol: NH₄OH (ac.) (180:19:1, v/v) como eluyente para proporcionar *éster metílico de ácido 2-acetilamino-5-(3-piperidin-1-ilpropoxi)benzoico* (526 mg, 1,6 mmoles, 61% a partir de éster metílico de ácido 2-acetilamino-5-(3-hidroxipropoxi)benzoico).

5 Datos para *éster metílico de ácido 2-acetilamino-5-(3-piperidin-1-ilpropoxi)benzoico*. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 10,77 (s ancho, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,48 (t, 2H), 2,41(m ancho, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,73-1,4 (m, 8H) ppm.

10 d) *Ácido 2-amino-5-(3-piperidin-1-ilpropoxi)benzoico*

15



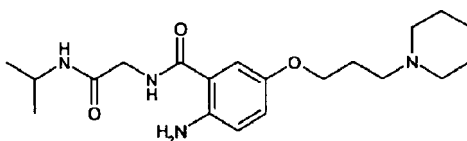
20 El éster metílico de ácido 2-acetilamino-5-(3-piperidin-1-ilpropoxi)benzoico (1,34 g, 4,0 mmoles) se trató con HCl (ac.) 6N (20 mL) y se calentó a temperatura de reflujo durante 8 h. La mezcla se enfrió después y se concentró a vacío para proporcionar *dihidrocloruro de ácido 2-amino-5-(3-piperidin-1-ilpropoxi)benzoico* (1,4 g, 4,0 mmoles, 100%).

25 Datos para *dihidrocloruro de ácido 2-amino-5-(3-piperidin-1-ilpropoxi)benzoico*: RMN H¹ (300 MHz, D₂O): δ 7,69 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,56 (d ancho, 2H), 3,30 (t aparente, 2H), 2,94 (td, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,85-1,6 (m, 3H), 1,55-1,4 (m, 1H) ppm; EM (ESI) *m/z*: 279 ([M+H]⁺).

30

e) *2-Amino-N-(isopropilcarbamoilmetil)-5-(3-piperidin-1-ilpropoxi)benzamida*

35



40 Una mezcla de dihidrocloruro de ácido 2-amino-5-(3-piperidin-1-ilpropoxi)benzoico (1,3 g, 3,7 mmoles), 2-amino-N-isopropilacetamida*HCl (Intermedio I.1) (557 mg, 3,7 mmoles) y trietilamina (2,1 mL, 14,8 mmoles) en DMF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadieron EDC (851 mg, 4,4 mmoles) y HOBt (600 mg, 4,4 mmoles) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 mL) y Na₂CO₃ (ac.) 2N (100 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 100 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano:metanol: NH₄OH (ac.) (160:39:1, v/v) como eluyente para proporcionar *2-amino-N-(isopropilcarbamoilmetil)-5-(3-piperidin-1-ilpropoxi)benzamida* (Intermedio VII.1) (1,4 g, 3,7 mmoles, 100%).

50 Datos para *2-amino-N-(isopropilcarbamoilmetil)-5-(3-piperidin-1-ilpropoxi)benzamida* (Intermedio VII.1): EM (ESI) *m/z*: 377 ([M+H]⁺).

De un modo similar se prepararon:

55

Intermedio VII.2: 2-Amino-N-(isopropilcarbamoilmetil)-5-(3-morfolin-4-ilpropoxi)benzamida (a partir del Intermedio I.1)

60

Intermedio VII.3: 2-Amino-N-ciclopropilcarbamoilmetil-5-(3-piperidin-1-ilpropoxi)benzamida (a partir del Intermedio 1.8)

Intermedio VII.4: 2-Amino-N-(isopropilcarbamoilmetil)-5-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]benzamida (a partir del Intermedio I.1)

65

Intermedio VII.5: 2-Amino-N-ciclopropilcarbamoilmetil-5-(3-morfolin-4-ilpropoxi)benzamida (a partir del Intermedio 1.8)

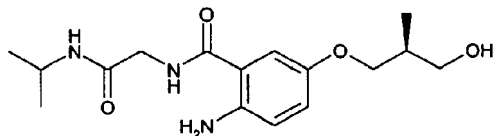
Intermedio VII.6: 2-Amino-N-[(ciclopropilmetilcarbamoil)metil]-5-(3-morfolin-1-ilpropoxi)benzamida (a partir del Intermedio 1.7)

ES 2 346 790 T3

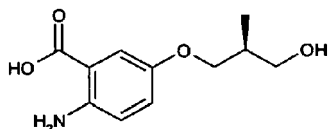
Procedimiento VIII

Intermedio VIII.1

5 *2-Amino-5-[(S)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropoxil-N-(isopropilcarbamoilmetil)benzamida*



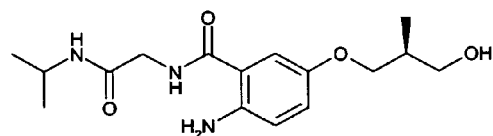
15 a) *Ácido 2-amino-5-[(S)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropoxilbenzoico*



25 El éster metílico de ácido 2-acetilamino-5-[(S)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropoxil]benzoico (1,00 g, 3,6 mmoles) preparado como en el Procedimiento VII (Etapa a) se disolvió en HCl (ac.) 6 N (10 mL) y dioxano (5 mL) y se calentó a temperatura de reflujo durante 8 h. La mezcla se enfrió después y se concentró a vacío proporcionando *ácido 2-amino-5-[(S)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropoxil]benzoico* (936 mg, 3,6 mmoles, 100%) en forma de la sal hidrocioruro.

30 Datos para *hidrocioruro de ácido 2-amino-5-[(S)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropoxil]benzoico*: RMN H^1 (300 MHz, D_2O): δ 7,39 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,40 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 0,95 (d, 3H) ppm; EM (ESI), m/z : 226 ($[M+H]^+$).

35 b) *2-Amino-5-[(S)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropoxil-N-(isopropilcarbamoilmetil)benzamida*



40 Una mezcla de hidrocioruro de ácido 2-amino-5-[(S)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropoxil]benzoico (200 mg, 0,76 mmoles), 2-amino-N-isopropilacetamida*HCl (Intermedio I.1) (105 mg, 0,70 mmoles) y trietilamina (0,23 mL, 1,68 mmoles) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadieron EDC (176 mg, 0,92 mmoles) y HOBt (124 mg, 0,92 mmoles) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y $NaHCO_3$ sat. (ac.) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a vacío. La *2-amino-5-[(S)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropoxil]-N-(isopropilcarbamoilmetil)benzamida* bruta (Intermedio VIII.1) se utilizó directamente en la siguiente reacción.

De un modo similar se prepararon:

- 55 Intermedio VIII.2: 2-Amino-N-[(ciclopropilmetilcarbamoil)metil]-5-[(S)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropoxil]benzamida (a partir del Intermedio 1.7)
- Intermedio VIII.3: 2-Amino-5-(3-hidroxiopropoxi)-N-(isopropilcarbamoilmetil)benzamida (a partir de éster metílico de ácido 2-acetilamino-5-(3-hidroxiopropoxi)benzoico y el Intermedio I.1)
- 60 Intermedio VIII.4: 2-Amino-N-etilcarbamoilmetil-5-[(S)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropoxil]benzamida (a partir del Intermedio 1.3)
- Intermedio VIII.5: 2-Amino-5-[(S)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropoxil]-N-propilcarbamoilmetilbenzamida (a partir del Intermedio I.4)
- 65 Intermedio VIII.6: 2-Amino-N-[(ciclopropilmetilcarbamoil)metil]-5-(3-hidroxiopropoxi)benzamida (a partir de éster metílico de ácido 2-acetilamino-5-(3-hidroxiopropoxi)benzoico y el Intermedio 1.7)

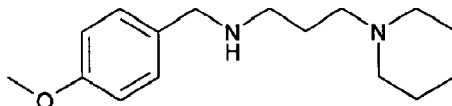
ES 2 346 790 T3

Procedimiento IX

Intermedio IX.1

5 N-(4-Metoxibencil)-3-piperidin-1-ilpropan-1-amina

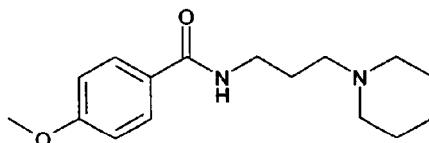
10



15

a) 4-Metoxi-N-(3-piperidin-1-ilpropil)benzamida

20



25

A una solución de *N*-3-aminopropilpiperidina (1,4 g, 10 mmoles) en diclorometano (20 mL) se le añadió DIEA (1,9 mL, 11 mmoles) seguido de la adición lenta de cloruro de 4-metoxibenzoilo (1,9 g, 11 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se lavó con KOH (ac.) 1 N (1 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL). La fase orgánica se secó (K₂CO₃) y se concentró a vacío para proporcionar 4-metoxi-*N*-(3-piperidin-1-ilpropil)benzamida (1,9 g, 6,9 mmoles, 69%) en forma de un aceite.

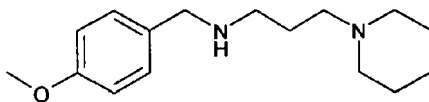
30

Datos para 4-metoxi-*N*-(3-piperidin-1-ilpropil)benzamida: EM (ESI) *m/z*: 277 ([M+H]⁺).

35

b) N-(4-Metoxibencil)-3-piperidin-1-ilpropan-1-amina

40



45

A una solución de 4-metoxi-*N*-(3-piperidin-1-ilpropil)benzamida (1,9 g, 6,9 mmoles) en THF (15 mL) se le añadió borano*THF (1M en THF, 10 mL, 10 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 18 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se sofocó con HCl/dioxano 4N (2 mL). La mezcla producto se lavó con éter dietílico (2 x 50 mL) y se alcalinizó con 40% (p/p) KOH (ac.). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL) y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con metanol:diclorometano (1:9, v/v) como eluyente para proporcionar *N*-(4-metoxibencil)-3-piperidin-1-ilpropan-1-amina (Intermedio IX.1) (400 mg, 1,5 mmoles, 22%).

50

Datos para *N*-(4-metoxibencil)-3-piperidin-1-ilpropan-1-amina (Intermedio IX.1): EM (ESI) *m/z*: 263 ([M+H]⁺).

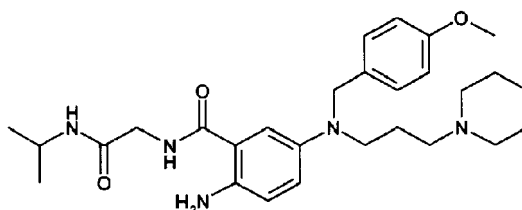
Procedimiento X

Intermedio X.1

55

2-Amino-N-(isopropilcarbamoilmetil)-5-[metil-(3-piperidin-1-ilpropil)amino]benzamida

60

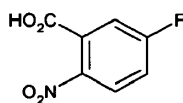


65

ES 2 346 790 T3

a) *Ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico*

5



10 A una solución de ácido 3-fluorobenzoico (7,9 g, 56 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (50 mL) enfriada a 0°C se le añadió ácido nítrico humeante (4,7 g, 67 mmoles) gota a gota. Después de la adición la solución se templó a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 1 h. La solución se vertió en agua (750 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para producir ácido 5-*fluoro-2-nitrobenzoico* en forma de un sólido de color amarillo pálido (9,6 g, 52 mmoles, 93%).

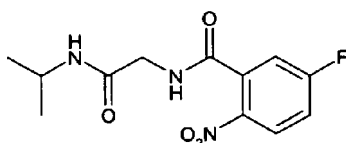
15

Datos para *ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico*: RMN H¹ (300MHz, d⁶-DMSO): δ 7,66 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 8,17 (m, 1H) ppm.

20

b) 5-*Fluoro-N-(isopropilcarbamoilmetil)-2-nitrobenzamida*

25



30

35 A una solución de ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico (2,3 g, 12,4 mmoles) en diclorometano (20 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (3,2 g, 2,2 mL, 24,8 mmoles) gota a gota. Al cabo de 1 h la solución se concentró hasta sequedad. Se disolvió 2-amino-*N*-isopropilacetamida (Intermedio I.1) (0,30 g, 2,6 mmoles) en diclorometano (20 mL) y se añadió diisopropiletilamina (DIEA) (6,8 mL, 38,9 mmoles). Se añadió gota a gota el cloruro de ácido en diclorometano (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con NaOH (ac.) 1 N, HCl (ac.) 1 N y salmuera. Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para producir 5-*fluoro-N-(isopropilcarbamoilmetil)-2-nitrobenzamida* (2,7 g, 9,5 mmoles, 81%) en forma de un sólido de color amarillo.

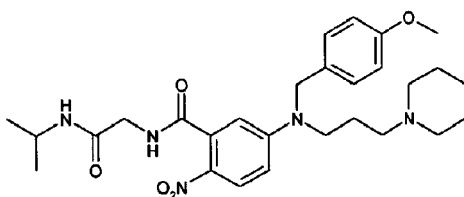
40

Datos para 5-*fluoro-N-(isopropilcarbamoilmetil)-2-nitrobenzamida*: EM (ESI) *m/z*: 284 ([M+H]⁺).

45

c) *N-(isopropilcarbamoilmetil)-5-[metil-[(4-metoxibencil)(3-piperidin-1-ilpropil)amino]-2-nitrobenzamida*

50



55

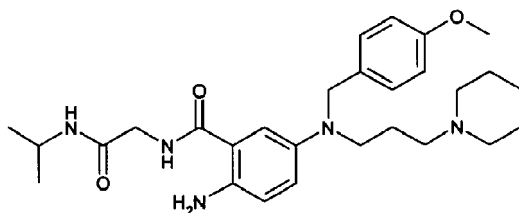
60 A una solución de 5-*fluoro-N-(isopropilcarbamoilmetil)-2-nitrobenzamida* (0,28 g, 1,0 mmoles) y *N*-(4-metoxibencil)-3-piperidin-1-ilpropan-1-amina (Intermedio IX.1) (0,40 g, 1,5 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) se le añadió K₂CO₃ (exceso) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con metanol:diclorometano (1:9, v/v) como eluyente para proporcionar *N-(isopropilcarbamoilmetil)-5-[metil[(4-metoxibencil)(3-piperidin-1-ilpropil)amino]-2-nitrobenzamida* (165 mg, 0,31 mmoles, 31%) en forma de una espuma de color amarillo.

65

Datos para *N-(isopropilcarbamoilmetil)-5-[metil[(4-metoxibencil)(3-piperidin-1-ilpropil)amino]-2-nitrobenzamida*: EM (ESI) *m/z*: 526 ([M+H]⁺).

ES 2 346 790 T3

d) 2-Amino-N-(isopropilcarbamoilmetil)-5-[(4-metoxibencil)(3-piperidin-1-ilpropil)amino]benzamida



A una solución de N-(isopropilcarbamoilmetil)-5-[metil-[(4-metoxibencil)-(3-piperidin-1-ilpropil)amino]-2-nitrobenzamida (0,16 g, 0,31 mmoles) en etanol (7 mL) se le añadió dihidrato de cloruro de estaño (200 mg, 0,90 mmoles). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 18 h. La mezcla se concentró a vacío, se disolvió en diclorometano y se lavó con NaOH (ac.) 1 N y salmuera. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con metanol: diclorometano (1:9, v/v) como eluyente para producir 2-amino-N-(isopropilcarbamoilmetil)-5-[(4-metoxibencil)(3-piperidin-1-ilpropil)amino]benzamida (Intermedio X.1) (0,08 g, 0,16 mmoles, 52%) en forma de una espuma de color pardo.

Datos para 2-amino-N-(isopropilcarbamoilmetil)-5-[(4-metoxibencil)(3-piperidin-1-ilpropil)amino]benzamida (Intermedio X.1): EM (ESI) m/z : 496 ($[M+H]^+$).

De un modo similar se prepararon:

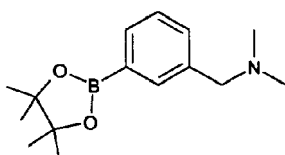
Intermedio X.2: 2-Amino-N-(isopropilcarbamoilmetil)-5-[metil(3-piperidin-1-ilpropil)amino]benzamida (a partir del Intermedio I.1 y metil(3-piperidin-1-ilpropil)amina)

Intermedio X.3: 2-Amino-N-(isopropilcarbamoilmetil)-5-(3-piperidin-1-ilpropilsulfanil)benzamida (a partir del Intermedio I.1 y 3-piperidin-1-ilpropano-1-tiol)

Procedimiento XI

Intermedio XI.1

Dimetil-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)bencil]amina



A una solución de éster de pinacol de ácido 3-bromometilfenilborónico (Combi Block Inc., 297 mg, 1,0 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) se le añadió dimetilamina (solución 2M en metanol, 2,0 mmoles) seguido de la adición de K_2CO_3 (691 mg, 5,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El acetonitrilo se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío para dar dimetil-[3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)bencil]amina (Intermedio XI.1) en forma de un aceite viscoso (200 mg, 0,77 mmoles, 77%).

Datos para dimetil-[3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)bencil]amina (Intermedio XI.1): RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD): δ 7,70 (m, 2H), 7,30-7,45 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,36 (s, 12H) ppm; EM (ESI), m/z : 262 ($[M+H]^+$).

De un modo similar se preparó:

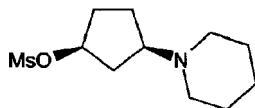
Intermedio XI.2: 1-[3-(4,4,5,5-Tetrametil[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)bencil]piperidina

ES 2 346 790 T3

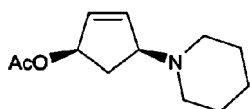
Procedimiento XII

Intermedio XII.1

5 *Metanosulfonato de (1S,3R)-3-piperidin-1-ilciclopentilo*



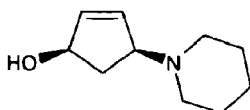
10 a) *Acetato de (1R,4S)-4-piperidin-1-ilciclopent-2-en-1-ilo*



15 A una solución de acetato de (1R,4R)-4-[(metilsulfonyl)oxi]ciclopent-2-en-1-ilo (1,0 g, 4,54 mmoles) (para su preparación véase: Borchering, D. R., *et al.* J. Med. Chem. 1996, 39, 2615-2620) en DMF (10 mL) se le añadió piperidina (2,25 mL, 22,7 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano: metanol (9:1, v/v) como eluyente para proporcionar acetato de (1R,4R)-4-[(metilsulfonyl)oxi]ciclopent-2-en-1-ilo (654 mg, 3,13 mmoles, 69%).

20 Datos para acetato de (1R,4R)-4-[(metilsulfonyl)oxi]ciclopent-2-en-1-ilo: RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 6,09 (ddd, 1H), 5,89 (ddd, 1H), 5,55 (ddd, 1H), 3,72 (ddd, 1H), 2,50-2,35 (m, 5H), 2,03 (s, 3H), 1,72 (dt, 1H), 1,58 (m, 4H), 1,41 (m, 2H) ppm; EM (ESI), m/z: 210 ([M+H]⁺).

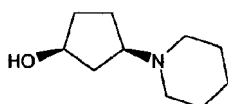
30 b) *(1R,4S)-4-Piperidin-1-il-ciclopent-2-en-1-ol*



35 A una solución de acetato de (1R,4R)-4-[(metilsulfonyl)oxi]ciclopent-2-en-1-ilo (164 mg, 0,78 mmoles) en metanol (2,0 mL), se le añadió K₂CO₃ (37 mg, 0,27 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío para producir (1R,4S)-4-piperidin-1-ilciclopent-2-en-1-ol (103 mg, 0,61 mmoles, 78%) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

40 Datos para (1R,4S)-4-piperidin-1-ilciclopent-2-en-1-ol: RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 5,92 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,81 (s ancho, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,45-2,27 (m, 5H), 1,65-1,50 (m, 5H), 1,4 (m, 2H) ppm; EM (ESI) m/z: 168 ([M+H]⁺).

55 c) *(1S,3R)-3-Piperidin-1-ilciclopentanol*

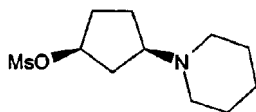


60 A una solución de (1R,4S)-4-piperidin-1-ilciclopent-2-en-1-ol (50 mg, 0,30 mmoles) en metanol (1 mL), se le añadió una cantidad catalítica de óxido de platino (IV) (PtO₂). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm.) durante 4 h. La mezcla se filtró y disolvente se evaporó a vacío para proporcionar (1S,3R)-3-piperidin-1-ilciclopentanol (32 mg, 0,19 mmoles, 63%). Éste se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

65 Datos para (1S,3R)-3-piperidin-1-ilciclopentanol. EM (ESI) m/z: 170 ([M+H]⁺).

ES 2 346 790 T3

d) Metanosulfonato de (1S,3R)-3-piperidin-1-ilciclopentilo

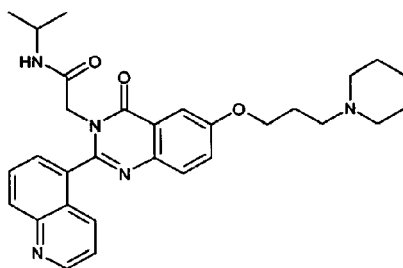


A una solución de 3-piperidin-1-il-ciclopentanol (150 mg, 0,89 mmoles) en diclorometano (2,5 mL) a 0°C se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (206 μ L, 2,66 mmoles) y trietilamina (370 μ L; 2,66 mmoles). La mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó después con acetato de etilo y se lavó con HCl (ac.) 1 N, NaHCO₃ (ac.) sat. y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. El metanosulfonato de (1S,3R)-3-piperidin-1-ilciclopentilo bruto (Intermedio XII.1) (90 mg, 0,36 mmoles, 41%) se utilizó sin purificación adicional. Datos para metanosulfonato de (1S,3R)-3-Piperidin-1-ilciclopentilo: EM (ESI) m/z : 248 ([M⁺H]⁺).

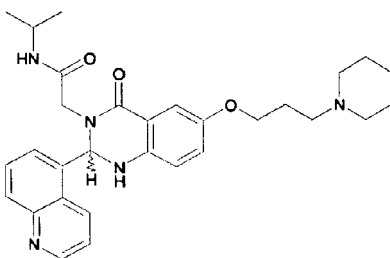
Síntesis de los Ejemplos de Acuerdo con la Invención

Ejemplo 1a

N-Isopropil-2-[4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2-quinolin-5-il-4H-quinazolin-3-il]acetamida



a) *N*-Isopropil-2-[4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2-quinolin-5-il-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]acetamida

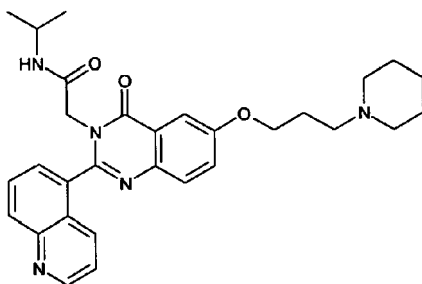


Una solución de 2-amino-*N*-(isopropilcarbamoilmetil)-5-(3-piperidin-1-ilpropoxi)benzamida (Intermedio VII.1) (50,5 mg, 0,13 mmoles), 5-quinolinocarboxaldehído (25 mg, 0,16 mmoles) y ácido acético (glacial, 2 gotas, cat.) en etanol anhidro (1,5 mL) se calentó a 85°C en un vial sellado durante 19 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en cloroformo (2 mL). Se añadieron resinas MP-carbonato (Argonaut Technologies, cargando 2,89 mmoles/g, 170 mg, 0,49 mmoles) y PS-TsNHNH₂ (Argonaut Technologies, cargando 3,96 mmoles/g, 125 mg, 0,50 mmoles) para captar el ácido y el aldehído que no habían reaccionado, respectivamente, y la suspensión resultante se agitó durante 20 h utilizando un aparato de sacudimiento orbital. La mezcla se filtró y la resina se lavó con cloroformo (3 x 1 mL). Los productos filtrados combinados se utilizaron directamente en la Etapa b), y se retiró una muestra para el análisis EM.

Datos para *N*-Isopropil-2-[4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2-quinolin-5-il-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]acetamida: EM (ESI) m/z : 516 ([M+H]⁺), 1030 ([2M+H]⁺), 1053 ([2M+Na]⁺).

ES 2 346 790 T3

b) *N*-Isopropil-2-[4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2-quinolin-5-il-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Se añadió dióxido de manganeso (55 mg, 0,63 mmoles) a la solución de cloroformo producida en la Etapa a). La suspensión oscura resultante se calentó a 60°C en un vial sellado durante 2,5 h. La mezcla se filtró a través de CELITE® y el producto filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (placa de 500 μm) con metanol:diclorometano:NH₄OH (ac.) (20:179:1, v/v) como eluyente para proporcionar *N*-isopropil-2-[4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2-quinolin-5-il-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida (Ejemplo 1a) (28 mg, 0,05 mmoles, 40% a partir de 2-amino-*N*-(isopropilcarbamoilmetil)-5-(3-piperidin-1-ilpropoxi)benzamida) en forma de un sólido de color blanquecino.

Datos para *N*-isopropil-2-[4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2-quinolin-5-il-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida (Ejemplo 1a): RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,98 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,42 (ddd, 2H), 5,31 (d, 1H), 4,38 (cAB, 2H), 4,19-4,17 (m, 2H), 3,92 (septete, 1H), 2,55 (t, 2H), 2,48-2,42 (m ancho, 3H), 2,10-1,05 (t, 2H), 1,65-1,61 (m, 5 H), 1,50-1,44 (m, 2H), 1,06 (d, 3H), 1,01 (d, 3H) ppm; EM (ESI) *m/z*: 514 ([M+H]⁺), 1027 ([2M+H]⁺), 1049 ([2M+Na]⁺).

Los siguientes compuestos (Ejemplos 1b-1q) se prepararon de una manera similar:

Ejemplo 1b: 2-[2-(3-Isopropoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 521 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio VII.1)

Ejemplo 1c: *N*-Isopropil-2-[4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2-(3-propoxifenil)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 521 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio VII.1)

Ejemplo 1d: 2-[2-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 511 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio VII.1)

Ejemplo 1e: *N*-Isopropil-2-[4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2-(3-trifluorometilfenil)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 531 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio VII.1)

Ejemplo 1f: *N*-Isopropil-2-[4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 517 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio VII.1)

Ejemplo 1g: 2-[2-(3-yodofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 589/590 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio VII.1)

Ejemplo 1h: *N*-Isopropil-2-[2-(6-metoxipiridin-2-il)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 494 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio VII.1)

Ejemplo 1i: 2-[2-(3-Ciclopentiloxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 547 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio VII.1)

Ejemplo 1j: *N*-Isopropil-2-[4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2-pirimidin-5-il-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 465 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio VII.1)

Ejemplo 1k: *N*-Isopropil-2-[4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2-(3-pin-ol-1-ilfenil)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 528 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio VII.1)

Ejemplo 1l: éster metílico de ácido 3-[3-(isopropilcarbamoilmetil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-3,4-dihidroquinazolin-2-il]benzoico, EM (ESI) *m/z*: 521 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio VII.1)

Ejemplo 1m: 2-[2-(3-Dimetilaminofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 506 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio VII.1)

ES 2 346 790 T3

Ejemplo 1n: 2-[2-(3-Cianofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida, EM (ESI) m/z : 488 ($[M+H]^+$) (a partir del Intermedio VII.1)

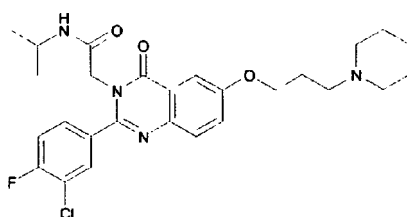
Ejemplo 1o: 2-[2-(3-Ciclobutoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida, EM (ESI) m/z : 533 ($[M+H]^+$) (a partir del Intermedio VII.1)

Ejemplo 1p: N-Isopropil-2-[4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2-(3-trifluorometoxifenil)-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) m/z : 547 ($[M+H]^+$) (a partir del Intermedio VII.1)

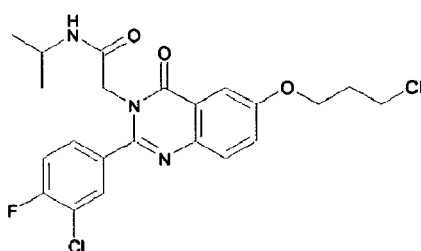
Ejemplo 1q: 2-[2-(1H-Indol-6-il)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida, EM (ESI) m/z : 502 ($[M+H]^+$) (a partir del Intermedio VII.1)

Ejemplo 2a

Hidrocloruro de 2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida



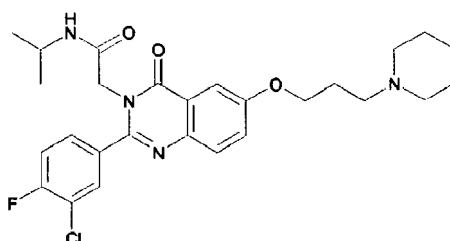
a) 2-[2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida



Una mezcla de 2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-hidroxi-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (Intermedio IV.1) (373 mg, 0,96 mmoles), 3-bromo-1-cloropropano (0,28 mL, 2,87 mmoles) y K_2CO_3 (662 mg, 4,80 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) se calentó a temperatura de reflujo durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en agua helada (40 mL). El sólido de color blanco resultante se recogió mediante filtración y se lavó con porciones adicionales de agua fría (3 x 20 mL) seguido de lavado con éter dietílico frío (3 x 10 mL) y hexano frío (2x10 mL) para eliminar el 3-bromo-1-cloropropano residual. De esta manera se obtuvo 2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (391 mg, 0,84 mmoles, 87%).

Datos para 2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida: EM (ESI) m/z : 466/468 ($[M+H]^+$).

b) Hidrocloruro de 2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida



ES 2 346 790 T3

A una suspensión de 2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(3-cloropropoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (120 mg, 0,26 mmoles) en acetonitrilo (1 mL) se le añadieron K₂CO₃ (178 mg, 1,29 mmoles), piperidina (0,76 mL, 0,77 mmoles) y yoduro de sodio (20 mg, 0,13 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 80°C en un vial tapado herméticamente agitando durante 20 h. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente y se vertió en hielo agua (8 mL). El sólido de color blanco resultante se recogió mediante filtración y la torta del filtro se lavó con éter dietílico frío (3 x 10 mL). El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con metanol:diclorometano (1:9, v/v) como eluyente para proporcionar 2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (120 mg, 0,23 mmoles, 91%). La sal HCl se preparó tratando la base libre con HCl al 5% en etanol (xs.) seguido de eliminación del HCl etanólico a vacío. La sal de HCl resultante se redisolvió en etanol y el etanol se eliminó a vacío (3 x) para ayudar a eliminar el HCl residual. La sal de HCl obtenida de este modo se trituró después con éter dietílico y se recogió mediante filtración proporcionando *hidrocloruro de 2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida* (Ejemplo 2a) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

Datos para *hidrocloruro de 2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida* (Ejemplo 2a): RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD): δ 7,82-7,45 (m, 6H), 4,63 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 3,93 (septete, 1H), 3,63 (d, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,02-1,29 (m, 8H), 1,11 (d, 6H) ppm; EM (ESI) *m/z*: 515/517 ([M+H]⁺).

Los siguientes compuestos (Ejemplos 2b-2ac) se prepararon de una manera similar:

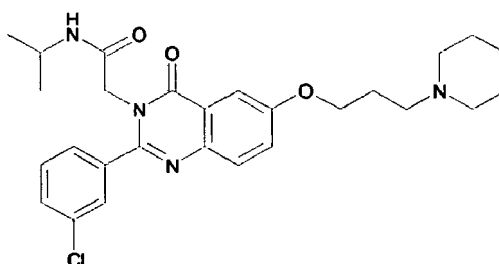
- Ejemplo 2b: *N-terc*-Butil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 493 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.3)
- Ejemplo 2c: *N-terc*-Butil-2-[2-(3-clorofenil)-4-oxo-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 497/499 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.2)
- Ejemplo 2d: *N-terc*-Butil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 507 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.3)
- Ejemplo 2e: 2-[2-(3,4-Difluorofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 499 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.5)
- Ejemplo 2f: *N-terc*-Butil-2-[2-(3-clorofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 511/513 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.2)
- Ejemplo 2g: 2-[2-(3-Etoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 507 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.13)
- Ejemplo 2h: *N*-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 493 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.4)
- Ejemplo 2i: 2-[2-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 511 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.7)
- Ejemplo 2j: *N-terc*-Butil-2-[2-(3-clorofenil)-6-(3-dimetilaminopropoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 471/473 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.2)
- Ejemplo 2k: *N-terc*-Butil-2-[6-(3-dimetilaminopropoxi)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 467 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.3)
- Ejemplo 2l: *N-terc*-Butil-2-[6-(3-dietilaminopropoxi)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 495 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.3)
- Ejemplo 2m: *N-terc*-Butil-2-[2-(3-clorofenil)-6-(3-dietilaminopropoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 499/501 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.2)
- Ejemplo 2n: 2-{2-(3-Clorofenil)-6-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]-4-oxo-4H-quinazolin-3-il}-N-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 513/515 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.14)
- Ejemplo 2o: 2-{2-(3-Clorofenil)-6-[3-(3-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]-4-oxo-4H-quinazolin-3-il}-N-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 513/515 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.14)
- Ejemplo 2p: 2-{2-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-6-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]-4-oxo-4H-quinazolin-3-il}-N-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 527 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.7)

ES 2 346 790 T3

- Ejemplo 2q: 2-{2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]-4-oxo-4H-quinazolin-3-il}-N-isopropilacetamida, EM (ESI) m/z : 531/533 ($[M+H]^+$) (a partir del Intermedio IV.1)
- 5 Ejemplo 2r: N-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(4-piperidin-1-ilbutoxi)-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) m/z : 507 ($[M+H]^+$) (a partir del Intermedio IV.4)
- Ejemplo 2s: N-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoksi)-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) m/z : 479 ($[M+H]^+$) (a partir del Intermedio IV.4)
- 10 Ejemplo 2t: 2-[2-(3-Metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-fenilacetamida, EM (ESI) m/z : 527 ($[M+H]^+$) (a partir del Intermedio IV.8)
- Ejemplo 2u: N-Bencil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) m/z : 541 ($[M+H]^+$) (a partir del Intermedio IV.9)
- 15 Ejemplo 2v: N-Isopropil-2-[7-metoxi-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) m/z : 523 ($[M+H]^+$) (a partir del Intermedio IV.15)
- Ejemplo 2w: N-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) m/z : 507 ($[M+H]^+$) (a partir del Intermedio IV.16)
- 20 Ejemplo 2x: 2-[7-Cloro-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida, EM (ESI) m/z : 527/529 ($[M+H]^+$) (a partir del Intermedio IV.17)
- 25 Ejemplo 2y: N-terc-Butil-2-{2-(3-clorofenil)-6-[3-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)propoxi]-4-oxo-4H-quinazolin-3-il}acetamida, EM (ESI) m/z : 541 ($[M+H]^+$) (a partir del Intermedio IV.2)
- Ejemplo 2z: N-Isopropil-2-{2-(3-metoxifenil)-6-[3-(4-metilpiperidin-1-il)propoxi]-4-oxo-4H-quinazolin-3-il}acetamida, EM (ESI) m/z : 507 ($[M+H]^+$) (a partir del Intermedio IV.4)
- 30 Ejemplo 2aa: 2-[6-[3-(4,4-Dimetilpiperidin-1-il)propoxi]-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida, EM (ESI) m/z : 521 ($[M+H]^+$) (a partir del Intermedio IV.4)
- 35 Ejemplo 2ab: 2-[6-[3-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)propoxi]-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida, EM (ESI) m/z : 523 ($[M+H]^+$) (a partir del Intermedio IV.4)
- Ejemplo 2ac: 2-[2-(3-Metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida, EM (ESI) m/z : 533 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios IV.27)
- 40

Ejemplo 3a

45 *Hidrocioruro de 2-[2-(3-clorofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida*



60 Una mezcla de 2-amino-N-(isopropilcarbamoilmetil)-5-(3-piperidin-1-ilpropoxi)benzamida (Intermedio VII.1) (1,40 g, 3,72 mmoles) y 3-clorobenzimidato de etilo *HCl (Intermedio III.1) (2,46 g, 11,16 mmoles) en etanol anhidro (20 mL) se calentó a 80°C en un tubo sellado a presión durante 16 h. Éste se enfrió después y se concentró a vacío. El residuo bruto se repartió entre diclorometano:2-propanol (3:1 [v/v], 80 mL) y agua (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano:2-propanol adicional (3:1 [v/v], 3 x 80 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El aceite de color ámbar obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano:metanol:NH₄OH (ac.) (170:29:1, v/v) como eluyente para proporcionar un sólido pegajoso de color amarillo claro (1,74 g). Éste se purificó adicionalmente mediante re-

65 cristalización en etanol:hexano para proporcionar un sólido de color blanco (410 mg, 0,82 mmoles, 22%). Se obtuvo una segunda cosecha como sigue: el producto filtrado se concentró a vacío y el aceite bruto se repartió entre HCl (ac.)

ES 2 346 790 T3

1 N (20 mL) y acetato de etilo (10 mL) y se lavó con adicional acetato de etilo (10 mL). La fase acuosa se alcalinizó con NaOH (ac.) 3N para dar un precipitado de color blanco que se recogió mediante filtración y se lavó con agua fría. El residuo se recrystalizó en etanol (ac.) al 90% proporcionando producto adicional en forma de un sólido de color blanco (254 mg, 0,52 mmoles, 14%). Ambos lotes se combinaron para proporcionar 2-[2-(3-clorofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (664 mg, 1,34 mmoles, 36%). La 2-[2-(3-Clorofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida se trató con HCl 4N en metanol (4 mL, preparado mediante la adición de AcCl (4 mmoles) a metanol (10 mL) gota a gota a 0°C) y se concentró a vacío. El sólido cristalino de color blanco resultante se trituró con éter dietílico frío, se recogió mediante filtración y se secó a vacío proporcionando hidrocioruro de 2-[2-(3-clorofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (Ejemplo 3a) (743 mg, 1,39 mmoles, 37%).

Datos para 2-[2-(3-clorofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (base libre): pf = 206-208,5°C (desc.); RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD): δ 7,68-7,45 (m, 7H), 4,59 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,93 (septete, 1H), 2,75-2,55 (m, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,53 (m, 2H), 1,11 (d, 6H) ppm; EM (ESI) m/z : 497/499 ($[M+H]^+$). Datos para hidrocioruro de 2-[2-(3-clorofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (Ejemplo 3a): RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD): δ 7,76-7,56 (m, 7H), 4,65 (s, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,93 (septete, 1H), 3,63 (d ancho, 2H), 3,39-3,30 (m, 2H, parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 3,01 (t ancho, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,03-1,50 (m, 6H), 1,11 (d, 6H) ppm; EM (ESI) m/z : 497/499 ($[M+H]^+$).

Los siguientes compuestos (Ejemplos 3b-3v) se prepararon de una manera similar:

- Ejemplo 3b: N-Ciclopropilmetil-2-[2-(3-metoxifenil)-6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) m/z : 507 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios VII.6 y III.2)
- Ejemplo 3c: N-Ciclopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida hidrocioruro, EM (ESI) m/z : 493 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios VII.5 y III.2)
- Ejemplo 3d: 2-[2-(3-Clorofenil)-6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-ciclopropilmetilacetamida, EM (ESI) m/z : 511/513 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios VII.6 y III.1)
- Ejemplo 3e: N-Ciclopropilmetil-2-[6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-4-oxo-2-o-tolil-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) m/z : 491 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios VII.6 y III.8)
- Ejemplo 3f: N-Ciclopropilmetil-2-[2-(4-fluorofenil)-6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) m/z : 495 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios VII.6 y III.9)
- Ejemplo 3g: N-Ciclopropil-2-[6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-4-oxo-2-m-tolil-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) m/z : 477 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios VII.5 y III.10)
- Ejemplo 3h: N-Ciclopropilmetil-2-[6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-4-oxo-2-tiofen-2-il-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) m/z : 483 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios VII.6 y III.11)
- Ejemplo 3i: 2-[2-(3-Clorofenil)-6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida, EM (ESI) m/z : 499/501 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios VII.2 y III.1)
- Ejemplo 3j: 2-[2-(3-Clorofenil)-6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-ciclopropilacetamida, EM (ESI) m/z : 497/499 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios VII.5 y III.1)
- Ejemplo 3k: N-Ciclopropilmetil-2-[2-(3,5-dimetoxifenil)-6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) m/z : 537 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios VII.6 y III.12)
- Ejemplo 3l: 2-[2-(3-Etilfenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida, EM (ESI) m/z : 491 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios VII.1 y III.13)
- Ejemplo 3m: N-Ciclopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) m/z : 491 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios VII.3 y III.2)
- Ejemplo 3n: 2-[2-(2,3-Diclorofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida, EM (ESI) m/z : 531/533 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios VII.1 y III.14)
- Ejemplo 3o: N-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) m/z : 508 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios VII.4 y III.2)
- Ejemplo 3p: 2-[2-(5-Clorotiofen-2-il)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida, EM (ESI) m/z : 503/505 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios VII.1 y III.15)

ES 2 346 790 T3

Ejemplo 3q: 2-[2-Ciclohexil-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida, EM (ESI) m/z : 469 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios VII.1 y III.16)

Ejemplo 3r: N-Isopropil-2-[6-[(4-metoxibencil)-(3-piperidin-1-ilpropil)amino]-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) m/z : 612 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios X.1 y III.2)

Ejemplo 3s: N-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-6-[metil(3-piperidin-1-il-propil)amino]-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) m/z : 506 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios X.2 y III.2)

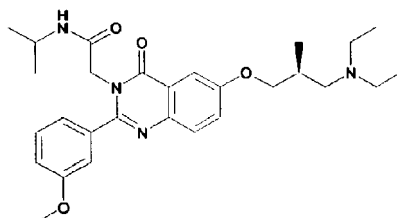
Ejemplo 3t: N-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropilsulfanil)-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) m/z : 509 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios X.3 y III.2)

Ejemplo 3u: N-Ciclopropilmetil-2-[2-(3-hidroxifenil)-6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) m/z : 493 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios VII.6 y III.17)

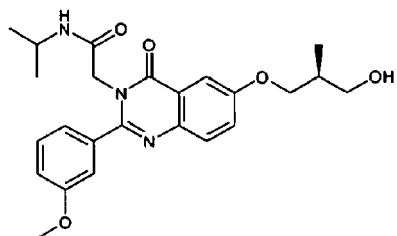
Ejemplo 3v: N-Ciclopropilmetil-2-[2-(1H-indol-3-il)-6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-acetamida, EM (ESI) m/z : 517 ($[M+H]^+$) (a partir de los Intermedios VII.6 y III.7)

Ejemplo 4a

(S)-(+)-2-[6-(3-Dietilamino-2-metilpropoxi)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida



a) *(S)-(+)-2-[6-(3-Hidroxi-2-metilpropoxi)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida*



Método A

A una solución de 2-[6-hidroxi-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (Intermedio IV.4) (1,80 g, 4,9 mmoles) en acetonitrilo anhidro (50 mL) se le añadió S-(+)-3-bromo-2-metil-1-propanol (2,25 g, 1,52 mL, 14,7 mmoles) y K_2CO_3 (3,39 g, 24,5 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 21 h. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo (100 mL) y agua (300 mL) y se formó un precipitado de color blanco. La filtración a vacío, seguido de secado (horno de vacío, 80°C) proporcionó *(S)-(+)-2-[6-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida* (1,07 g, 2,4 mmoles, 50%) en forma de un sólido de color blanco.

Datos para *(S)-(+)-2-[6-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida*: RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,68-7,63 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 3H), 4,59 (s, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,69-3,58 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,10 (d, 9H) ppm.

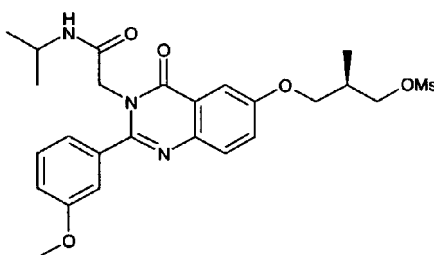
Método B

Una mezcla de *(S)-(+)-2-amino-5-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)-N-(isopropilcarbamoilmetil)benzamida* bruta (Intermedio VIII.1) (223 mg, 0,70 mmoles) (preparada en el Procedimiento VIII) y 3-metoxibenzimidato de etilo*HCl (Intermedio III.2) (449 mg, 2,08 mmoles) en etanol anhidro (5 mL) se calentó a 80°C en un vial de centelleo tapado herméticamente durante 16 h. Esto se enfrió después y se concentró a vacío. El residuo bruto se repartió entre dicloro-

ES 2 346 790 T3

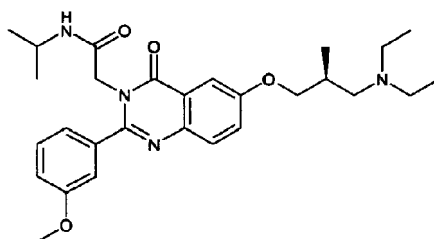
metano/2-propanol (3:1, v/v) y agua y la capa acuosa se extrajo con diclorometano/2-propanol adicional (3:1, v/v). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El sólido bruto obtenido de este modo se suspendió en acetato de etilo frío y se recogió mediante filtración proporcionando (S)-(+)-2-[6-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (145 mg, 0,33 mmoles, 43% a partir de 2-amino-5-[(S)-(+)-3-hidroxi-2-metilpropoxi]benzoico ácido) en forma de un sólido de color pardo claro.

b) Éster 3-[3-(isopropilcarbamoilmetil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-iloxi]-2-metilpropílico de ácido (R)-(-)-metanosulfónico



A una suspensión de (S)-(+)-2-[6-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (0,96 g, 2,18 mmoles) en diclorometano (100 mL) enfriada a -78°C en argón se le añadió cloruro de metanosulfonilo (2,50 g, 1,7 mL, 21,90 mmoles) gota a gota a lo largo de 5 min, seguido de adición gota a gota (10 min) de trietilamina (2,21 g, 3,10 mL, 21,9 mmoles). La mezcla de reacción se templó a -30°C a lo largo de 60 min templando después a temperatura ambiente a lo largo de 15 min tiempo después del cual se encontró que se había completado la mezcla reacción (verificación mediante HPLC). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 mL), se vertió en hielo agua (100 mL) y la fase orgánica se lavó con HCl (ac.) 1 N (2 x 200 mL), NaHCO_3 (ac.) sat. (1 x 200 mL) y salmuera (1 x 200 mL). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío para proporcionar éster 3-[3-(isopropilcarbamoilmetil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-iloxi]-2-metilpropílico de ácido (R)-(-)-metanosulfónico en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,13 g, 2,18 mmoles, 100%, pureza 91% mediante CL-MS).

c) (S)-(+)-2-[6-(3-Dietilamino-2-metilpropoxi)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida



A una solución de éster 3-[3-(isopropilcarbamoilmetil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-iloxi]-2-metilpropílico de ácido (R)-(-)-metanosulfónico (1,13 g, 2,18 mmoles) en acetonitrilo anhidro (40 mL) se le añadió carbonato de potasio (1,51 g, 10,95 mmoles) seguido de dietilamina (3,20 g, 4,53 mL, 43,80 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C en un tubo a presión. Al cabo de 2 días (reacción completa mediante HPLC), la mezcla de reacción se concentró a vacío hasta sequedad y el residuo se repartió entre agua (100 mL) y acetato de etilo (150 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 150 mL) y con diclorometano (5 x 100 mL). La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), el disolvente se evaporó a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de metanol:diclorometano (1:19, v/v) a metanol:diclorometano (1:4, v/v) como eluyente. El sólido resultante se recrystalizó en éter dietílico:hexano para proporcionar (S)-(+)-2-[6-(3-dietilamino-2-metilpropoxi)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (Ejemplo 4a) (0,69 g, 1,40 mmoles, 65% a partir de (S)-(+)-2-[6-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida) en forma de un sólido de color blanco.

Datos para 2-[6-(3-dietilamino-2-metilpropoxi)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (Ejemplo 4a): P.f. $161-163^\circ\text{C}$; RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,68-7,63 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 3H), 4,59 (s, 2H), 4,10-4,04 (m, 2H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,67 (m, 6H), 2,24 (m, 1H), 1,10 (señales solapadas, 15H) ppm; EM (ESI) m/z : 495 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

ES 2 346 790 T3

Los siguientes compuestos (Ejemplos 4b-4v) se prepararon de una manera similar:

Método A

- 5 Ejemplo 4b: (S)-(+)-*N*-Ciclopropilmetil-2-[6-(2-metil-3-morfolin-4-ilpropoxi)-4-oxo-2-fenil-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 491 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.6)
- Ejemplo 4c: (S)-(+)-2-[2-(3-Clorofenil)-6-(2-metil-3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 497/499 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.14)
- 10 Ejemplo 4d: (S)-(+)-*N*-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-7-(2-piperidin-1-iletoxi)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 479 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.18)
- Ejemplo 4e: (S)-(+)-*N*-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-7-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 493 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.18)
- 15

Método B

- 20 Ejemplo 4f: (S)-(+)-2-[6-(3-Dimetilamino-2-metilpropoxi)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 467 ([M+H]⁺) (a partir de los Intermedios VIII.1 y III.2)
- Ejemplo 4g: (S)-(+)-2-[2-(3-Fluorofenil)-6-(2-metil-3-morfolin-4-ilpropoxi)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 497 ([M+H]⁺) (a partir de los Intermedios VIII.1 y III.18)
- 25 Ejemplo 4h: (S)-(+)-2-[6-(3-Dimetilamino-2-metilpropoxi)-2-(3-fluorofenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 455 ([M+H]⁺) (a partir de los Intermedios VIII.1 y III.18)
- Ejemplo 4i: (S)-(+)-2-[6-(3-Azetidin-1-il-2-metilpropoxi)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 479 ([M+H]⁺) (a partir de los Intermedios VIII.1 y III.2)
- 30 Ejemplo 4j: (S)-(+)-2-[2-(3-Fluorofenil)-6-(2-metil-3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 481 ([M+H]⁺) (a partir de los Intermedios VIII.1 y III.18)
- 35 Ejemplo 4k: (S)-(+)-*N*-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-6-(2-metil-3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 493 ([M+H]⁺) (a partir de los Intermedios VIII.1 y III.2)
- Ejemplo 4l: (S)-(+)-*N*-Etil-2-[2-(3-metoxifenil)-6-(2-metil-3-piperidin-1-ilpropoxi)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 493 ([M+H]⁺) (a partir de los Intermedios VIII.4 y III.2)
- 40 Ejemplo 4m: (S)-(+)-2-[2-(3-Clorofenil)-6-(2-metil-3-piperidin-1-ilpropoxi)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-propilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 511/513 ([M+H]⁺) (a partir de los Intermedios VIII.5 y III.1)
- Ejemplo 4n: (S)-(+)-2-[2-(3-Metoxifenil)-6-(2-metil-3-piperidin-1-ilpropoxi)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-propilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 507 ([M+H]⁺) (a partir de los Intermedios VIII.5 y III.2)
- 45 Ejemplo 4o: (S)-(+)-2-[2-(3-Fluorofenil)-6-(2-metil-3-piperidin-1-ilpropoxi)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 495 ([M+H]⁺) (a partir de los Intermedios VIII.1 y III.18)
- 50 Ejemplo 4p: *N*-Ciclopropilmetil-2-{6-[3-(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)propoxi]-4-oxo-2-fenil-4*H*-quinazolin-3-il}acetamida, EM (ESI) *m/z*: 523 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio VIII.6)
- Ejemplo 4q: 2-[6-(3-Azepan-1-ilpropoxi)-4-oxo-2-fenil-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-ciclopropilmetilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 489 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio VIII.6)
- 55 Ejemplo 4r: *N*-Ciclopropilmetil-2-[4-oxo-2-fenil-6-(3-tiomorfolin-4-ilpropoxi)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 493 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio VIII.6)
- Ejemplo 4s: (S)-(+)-2-[6-(3-Dietilamino-2-metilpropoxi)-2-(3-fluorofenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 483 ([M+H]⁺) (a partir de los Intermedios VIII.1 y III.18)
- 60 Ejemplo 4t: *N*-Ciclopropilmetil-2-{6-[3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)propoxi]-4-oxo-2-fenil-4*H*-quinazolin-3-il}acetamida, EM (ESI) *m/z*: 473 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio VIII.6)
- 65 Ejemplo 4u: 2-{6-[3-(4-Cianopiperidin-1-il)propoxi]-4-oxo-2-fenil-4*H*-quinazolin-3-il}-*N*-ciclopropilmetilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 500 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio VIII.6)

ES 2 346 790 T3

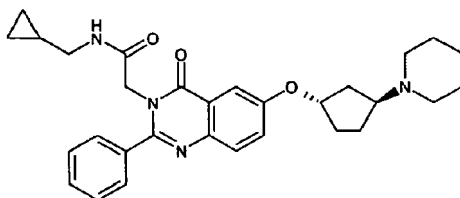
Ejemplo 4v: Éster etílico de ácido 1-(3-{3-[(Ciclopropilmetilcarbamoil)metil]-4-oxo-2-fenil-3,4-dihidroquinazolin-6-iloxi}propil)piperidina-4-carboxílico, EM (ESI) m/z : 547 ($[M+H]^+$) (a partir del Intermedio VIII.6)

5

Ejemplo 5a

N-Ciclopropilmetil-2-[4-oxo-2-fenil-6-((1*S*,3*S*)-3-piperidin-1-ilciclopentiloxi)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida

10



15

20 Una mezcla de metanosulfonato de (1*S*,3*R*)-3-piperidin-1-ilciclopentilo bruto (Intermedio XII.1) (90 mg, 0,4 mmoles), *N*-ciclopropilmetil-2-(6-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida (Intermedio IV.6) (71 mg, 0,2 mmoles) y Cs_2CO_3 (326 mg, 1,0 mmoles) en DMSO (0,3 mL) se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla se enfrió después y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con metanol:diclorometano (1:9, v/v) como eluyente para proporcionar *N*-ciclopropilmetil-2-[4-oxo-2-fenil-6-((1*S*,3*S*)-3-piperidin-1-ilciclopentiloxi)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida (Ejemplo 5a) (14 mg, 0,029 mmoles, 14%).

25

Datos para *N*-ciclopropilmetil-2-[4-oxo-2-fenil-6-((1*S*,3*S*)-3-piperidin-1-ilciclopentiloxi)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida (Ejemplo 5a: RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,66-7,40 (m, 8H), 4,94-4,92 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,04-3,02 (d, 2H), 2,80-2,78 (m, 1H), 2,62-2,58 (m ancho, 5H), 2,1-1,9 (m, 3H), 1,8-1,7 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 4H), 1,56-1,4 (m, 2H), 0,95-0,89 (m, 1H), 0,52-0,46 (m, 2H), 0,21-0,16 (m, 2H) ppm; EM (ESI) m/z : 501 ($[M+H]^+$).

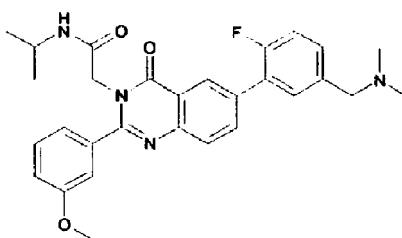
30

Ejemplo 6a

35

2-[6-(5-Dimetilaminometil-2-fluorofenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida

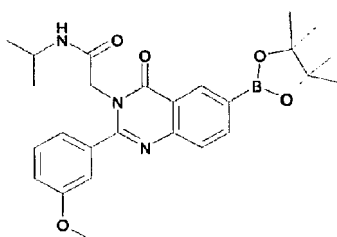
40



45

50 a) *N*-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida

55



60

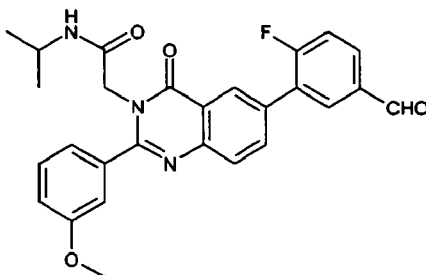
65 Se añadieron sucesivamente bis(pinacolato)diboro (0,59 g, 2,33 mmoles), acetato de potasio de (0,34 g, 3,50 mmoles) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (95 mg, 0,12 mmoles) a una solución desgasificada de 2-[6-bromo-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida (Intermedio IV.10) (0,50 g, 1,16 mmoles) en DMF anhidra (50 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 24 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo de color pardo se repartió

ES 2 346 790 T3

entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo:diclorometano (3:7, v/v) como eluyente para dar *N-isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4H-quinazolin-3-il]acetamida* (0,51 g, 1,07 mmoles, 92%).

Datos para *N-isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4H-quinazolin-3-il]acetamida*: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 5,74 (d ancho, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,37 (s, 12H), 1,15 (d, 6H) ppm; EM (ESI) m/z : 478 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

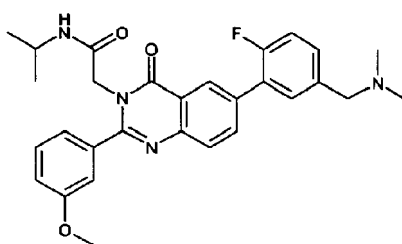
b) *2-[6-(2-Fluoro-5-formilfenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida*



A una solución de *N-isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4H-quinazolin-3-il]acetamida* (70 mg, 0,15 mmoles) en DMF (3 mL) se le añadió 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (70 mg, 0,34 mmoles), seguido de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio ($\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$) (24 mg, 0,02 mmoles) y K_3PO_4 (ac.) 2M (0,38 mL, 0,76 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C en argón durante 20 h, después se enfrió a temperatura ambiente y la DMF se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice con metanol:diclorometano (1:9, v/v) como eluyente para proporcionar *2-[6-(2-fluoro-5-formilfenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida* (19,3 mg, 0,04 mmoles, 27% rendimiento).

Datos para *2-[6-(2-fluoro-5-formilfenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida*: RMN ^1H (CDCl_3) δ 10,05 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 5,52 (d ancho, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,16 (d, 6H) ppm; EM (ESI) m/z : 474 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

c) *2-[6-(5-Dimetilaminometil-2-fluorofenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida*



A una solución de *2-[6-(2-fluoro-5-formilfenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida* (19 mg, 0,04 mmoles) en dicloroetano (2 mL) y acético ácido (0,05 mL) se le añadió dimetilamina (2M en acetonitrilo, 0,50 mL, 1,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (70 mg, 0,33 mmoles) en forma de un sólido agitando a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó a vacío, el residuo se repartió entre acetato de etilo y NaOH (ac.) 1 N, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se sometió a purificación mediante HPLC preparativa para proporcionar *2-[6-(5-dimetilaminometil-2-fluorofenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida* (Ejemplo 6a) (10 mg, 0,02 mmoles, 50%).

Datos para *2-[6-(5-dimetilaminometil-2-fluorofenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida* (Ejemplo 6a): RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,48 (s ancho, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,52-7,38 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,93 (septete, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,92 (s, 6H), 1,05 (d, 6H) ppm; EM (ESI) m/z : 503 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

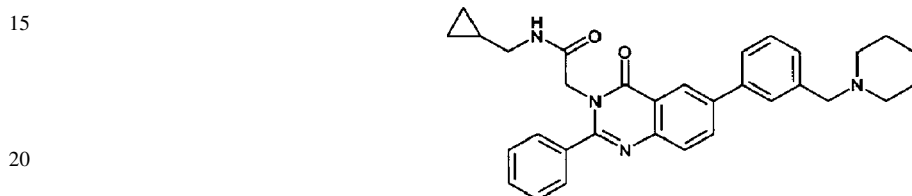
ES 2 346 790 T3

Los siguientes compuestos (Ejemplos 6b-6c) se prepararon de una manera similar: Ejemplo 6b: 2-[6-(6-Dimetilaminometilpiridin-2-il)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida, EM (ESI) m/z : 486 ($[M+H]^+$) (a partir del Intermedio IV.10)

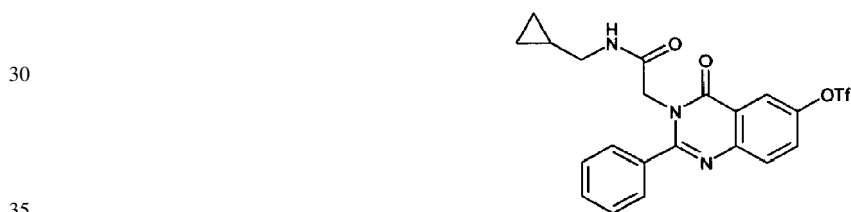
5 Ejemplo 6c: 2-[6-(4-Dimetilaminometilpiridin-2-il)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida, EM (ESI) m/z : 486 ($[M+H]^+$) (a partir del Intermedio IV.10)

10 Ejemplo 7a

N-Ciclopropilmetil-2-[4-oxo-2-fenil-6-(3-piperidin-1-ilmetilfenil)-4H-quinazolin-3-il]acetamida



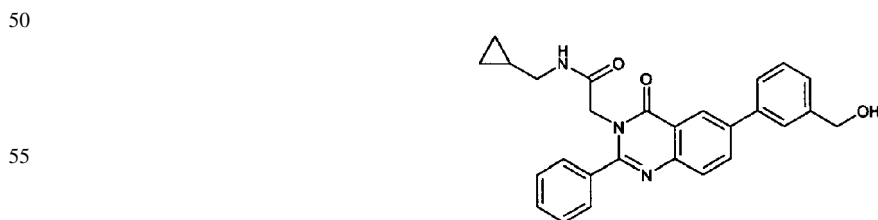
25 a) Éster 3-[(ciclopropilmetilcarbamoil)metil]-4-oxo-2-fenil-3,4-dihidroquinazolin-6-ílico de ácido trifluorometanosulfónico



La *N*-ciclopropilmetil-2-(6-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-quinazolin-3-il)acetamida (Intermedio IV.6) (0,35 g, 1,0 mmoles) se disolvió en piridina seca (7 mL). La solución se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,5 ml, 3 mmoles. Al cabo de 1 h la mezcla se concentró, se disolvió en diclorometano y se lavó con NaHCO₃ (ac.) saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para producir éster 3-[(ciclopropilmetilcarbamoil)metil]-4-oxo-2-fenil-3,4-dihidroquinazolin-6-ílico de ácido trifluorometanosulfónico (0,33 g, 0,68 mmoles, 68%) en forma de un sólido de color amarillo.

45 Datos para éster 3-[(ciclopropilmetilcarbamoil)metil]-4-oxo-2-fenil-3,4-dihidroquinazolin-6-ílico de ácido trifluorometanosulfónico. EM (ESI) m/z . 486 ($[M+H]^+$).

b) N-Ciclopropilmetil-2-[6-(3-hidroximetilfenil)-4-oxo-2-fenil-4H-quinazolin-3-il]acetamida



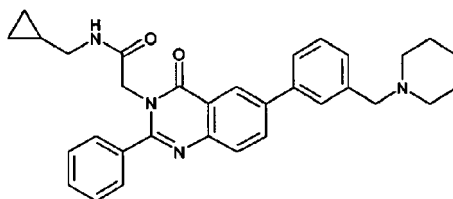
60 A éster 3-[(ciclopropilmetilcarbamoil)metil]-4-oxo-2-fenil-3,4-dihidroquinazolin-6-ílico de ácido trifluorometanosulfónico (100 mg, 0,2 mmoles) en acetona (2 mL) y agua (1 mL) se le añadió ácido 3-hidroxifenilborónico (60 mg, 0,4 mmoles), K₂CO₃ (exceso), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (23 mg, 10% en moles). La solución se calentó a 60°C durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y el material sólido se recogió mediante filtración, se lavó con acetona y se secó a vacío para dar *N*-ciclopropilmetil-2-[6-(3-hidroximetilfenil)-4-oxo-2-fenil-4H-quinazolin-3-il]acetamida (60 mg, 0,14 mmoles, 68%).

65 Datos para *N*-ciclopropilmetil-2-[6-(3-hidroximetilfenil)-4-oxo-2-fenil-4H-quinazolin-3-il]acetamida: EM (ESI) m/z : 440 ($[M+H]^+$).

ES 2 346 790 T3

c) *N*-Ciclopropilmetil-2-[4-oxo-2-fenil-6-(3-piperidin-1-ilmetilfenil)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida

5



10

15 A *N*-ciclopropilmetil-2-[6-(3-hidroximetilfenil)-4-oxo-2-fenil-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida (10 mg, 0,02 mmoles) en diclorometano (1 mL) se le añadió trietilamina en exceso (~250 μ L) y cloruro de metanosulfonilo (~150 μ L). Al cabo de 1h la mezcla se concentró hasta sequedad. El sólido resultante se suspendió en diclorometano (1 mL) y se añadió piperidina en exceso (0,5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se concentró a vacío, se disolvió en diclorometano y se lavó con NaOH (ac.) 1 N y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró a vacío y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de metanol:diclorometano (1:19, v/v) a metanol:diclorometano (1:9, v/v) como eluyente. Esto proporcionó *N*-ciclopropilmetil-2-[4-oxo-2-fenil-6-(3-piperidin-1-ilmetilfenil)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida (Ejemplo 7a) (4 mg, 0,01 mmoles, 36%) en forma de un sólido de color tostado.

20 Datos para *N*-ciclopropilmetil-2-[4-oxo-2-fenil-6-(3-piperidin-1-ilmetilfenil)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida (Ejemplo 7a): RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,55 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,70-7,4 (m, 9H), 5,95 (t, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,59 (s ancho, 2H), 3,16 (dd, 2H), 2,46 (m ancho, 4H), 1,62 (m ancho, 4H), 1,45 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,52 (m, 2H), 0,21 (m, 2H) ppm; EM (ESI) *m/z*: 507 ([M+H]⁺).

25

Los siguientes compuestos (Ejemplos 7b-7aa) se prepararon de una manera similar:

30 Ejemplo 7b: *N*-Ciclopropilmetil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilmetilfenil)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 537 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.19)

Ejemplo 7c: 2-[2-(3-Clorofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilmetilfenil)-4*H* quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 529/531 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.14)

35

Ejemplo 7d: *N*-Isobutil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilmetilfenil)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 539 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.20)

40 Ejemplo 7e: *N*-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilmetilfenil)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 525 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.4)

Ejemplo 7f: *N*-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-pirrolidin-1-ilmetilfenil)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 511 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.4)

45 Ejemplo 7g: 2-[2-(3-Clorofenil)-4-oxo-6-(3-pirrolidin-1-ilmetilfenil)-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 515/517 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.14)

Ejemplo 7h: 2-[6-(3-Azetidin-1-ilmetilfenil)-4-oxo-2-fenil-4*H*-quinazolin-3-il]-*N* ciclopentilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 493 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.21)

50

Ejemplo 7i: 2-[2-(3-Clorofenil)-6-(3-dietilaminometilfenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 517/519 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.14)

Ejemplo 7j: 2-[6-(3-Dietilaminometilfenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 513 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.4)

55

Ejemplo 7k: 2-[6-(3-Dimetilaminometilfenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 485 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.4)

60 Ejemplo 7l: 2-[2-(3-Clorofenil)-6-(3-dimetilaminometilfenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 489/491 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.14)

Ejemplo 7m: 2-[6-(3-Dimetilaminometil-4-metoxifenil)-4-oxo-2-fenil-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isobutilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 499 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.23)

65

Ejemplo 7n: 2-[6-(3-Dimetilaminometilfenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isobutilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 499 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.20)

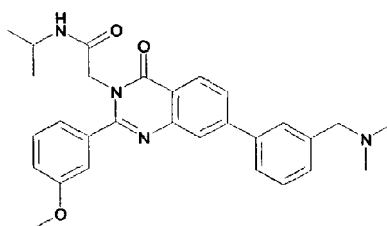
ES 2 346 790 T3

- Ejemplo 7o: 2-(2-(3-Clorofenil)-6-{3-[(isopropilmetilamino)metil]fenil}-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 517/519 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.14)
- 5 Ejemplo 7p: 2-[6-{3-[(Isobutilmetilamino)metil]fenil}-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 527 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.4)
- Ejemplo 7q: *N*-Isopropil-2-[6-{3-[(isopropilmetilamino)metil]fenil}-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 513 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.4)
- 10 Ejemplo 7r: 2-[6-{3-[(Etilmetilamino)metil]fenil}-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 499 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.4)
- Ejemplo 7s: 2-(2-(3-Clorofenil)-6-{3-[(etilmetilamino)metil]fenil}-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 503/505 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.14)
- 15 Ejemplo 7t: 2-[2-(3-Clorofenil)-6-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 531/533 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.14)
- Ejemplo 7u: *N*-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-6-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 527 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.4)
- 20 Ejemplo 7v: 2-[2-(3-Clorofenil)-6-[3-(4-hidroxipiperidin-1-ilmetil)fenil]-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 545/547 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.14)
- 25 Ejemplo 7w: 2-[6-[3-(4-Hidroxipiperidin-1-ilmetil)fenil]-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 541 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.4)
- Ejemplo 7x: *N*-Alil-2-[4-oxo-2-fenil-6-(3-piperidin-1-ilmetilfenil)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 493 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.22)
- 30 Ejemplo 7y: *N*-*terc*-Butil-2-[6-(3-dimetilaminometilfenil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 517 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.25)
- 35 Ejemplo 7z: *N*-*terc*-Butil-2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-pirrolidin-1-ilmetilfenil)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 543 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.25)
- Ejemplo 7aa: 2-[6-(3-Dimetilaminometilfenil)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida, EM (ESI) *m/z*: 503 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.7)
- 40

Ejemplo 8a

2-[7-(3-Dimetilaminometilfenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida

45



55 Un matraz secado al horno se cargó con 2-[7-cloro-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida (Intermedio IV.11) (38,5 mg, 0,10 mmoles), dimetil-[3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)encil]amina (Intermedio XI.1) (40 mg, 0,15 mmoles) y K₃PO₄ (69 mg, 0,33 mmoles) seguido de una mezcla de DMF:H₂O (4:1, 5 mL) y SE purgó con argón durante un mínimo de 10 minutos. Se añadió catalizador de Pd CombiPhos® (CombiPhos Catalysts Inc., Princeton, NJ) (1% en moles) y la mezcla se calentó a 80°C durante 18 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en metanol, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 2-[7-(3-dimetilaminometilfenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida (Ejemplo 8a) en forma de un aceite incoloro.

60

65 Datos para 2-[7-(3-dimetilaminometilfenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida (Ejemplo 8a): RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (d, 1H), 7,99-7,79 (solapamiento de 4H), 7,67 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,20-7,15 (solapamiento de 3H), 4,62 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,92 (s, 6H), 1,11 (d, 6H) ppm; EM (ESI) *m/z*: 485 ([M+H]⁺).

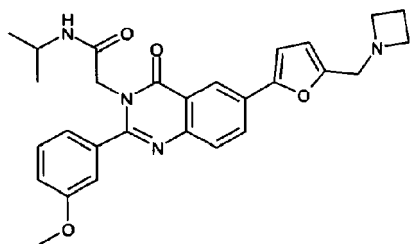
ES 2 346 790 T3

El Ejemplo 8b se preparó de una manera similar:

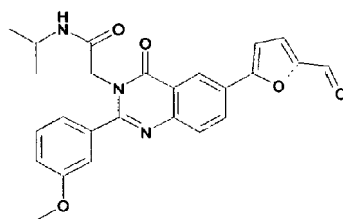
Ejemplo 8b: *N*-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-7-(3-piperidin-1-ilmetilfenil)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 525 ([M+H]⁺) (a partir de los Intermedios IV.11 y XI.2)

Ejemplo 9a

2-[6-(5-Azetidin-1-ilmetilfuran-2-il)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida



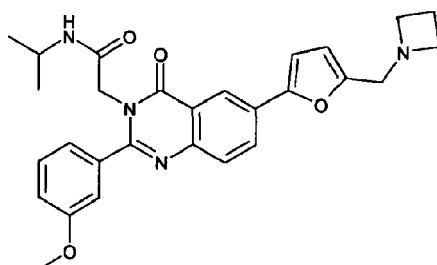
a) 2-[6-(5-Formilfuran-2-il)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida



Se añadieron ácido 2-formilfuran-5-borónico (118 mg, 0,84 mmoles) (Frontier Scientific), tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) (136 mg, 0,72 mmoles) (Frontier Scientific), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (75 mg, 10% en moles) a una solución de 2-[6-yodo-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida (Intermedio IV.24) en tetrahidrofurano (10 mL) en Argón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentró a vacío. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con metanol:diclorometano (1:19, v/v) como eluyente para dar 2-[6-(5-formilfuran-2-il)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida (90 mg, 0,20 mmoles, 31%).

Datos para 2-[6-(5-Formilfuran-2-il)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida: EM (ESI) *m/z*: 446 ([M+H]⁺).

b) 2-[6-(5-Azetidin-1-ilmetilfuran-2-il)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida



A una solución de 2-[6-(5-formilpiridin-3-il)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida (45 mg, 0,10 mmoles) en metanol (2 mL) se le añadió hidrócloruro de azetidina (15 mg, 0,16 mmoles), trietilamina (50 μ L, exceso) y ortoformiato de trimetilo (2 mL). La mezcla se calentó a 60°C durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cianoborohidruro de sodio (50 mg, exceso). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró después a vacío, el residuo bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con NaOH (ac.) 1 N (1 x 20 mL). La capa orgánica se concentró a vacío y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol:diclorometano (1:19, v/v) a meta-

ES 2 346 790 T3

nol:diclorometano (1:9, v/v) como eluyente. El compuesto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-[6-(5-azetidín-1-ilmetilfuran-2-il)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (Ejemplo 9a) en forma de la sal TFA (5 mg, 0,01 mmoles, 10%).

5 Datos para 2-[6-(5-Azetidin-1-ilmetilfuran-2-il)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (Ejemplo 9a): RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,48 (t ap., 1H), 7,18 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,27 (m, 4H), 3,93 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,70-2,40 (m, 2H), 1,12 (d, 6H) ppm; EM (ESI) m/z : 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10 El Ejemplo 9b se preparó de una manera similar:

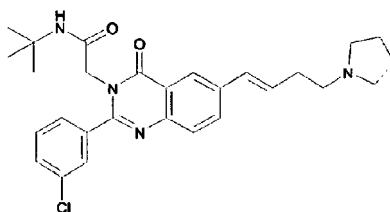
Ejemplo 9b: 2-[6-(5-Dimetilaminometilpiridin-3-il)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida, EM (ESI) m/z : 486 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) (a partir del Intermedio IV.24 y éster de pinacol de ácido 5-formilpiridino-3-borónico (Frontier Scientific))

15

Ejemplo 10a

20 N-terc-Butil-2-[2-(3-clorofenil)-4-oxo-6-(4-pirrolidin-1-ilbut-1-enil)-4H-quinazolin-3-il]acetamida

20

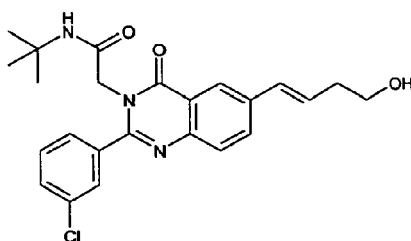


25

30

a) N-terc-Butil-2-[2-(3-clorofenil)-6-(4-hidroxibut-1-enil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida

35



40

45

Una solución de acetato de paladio (II) (82 mg, 0,37 mmoles, 10% en moles) y tris (*o*-tolil)fosfina (145 mg, 0,48 mmoles) en acetonitrilo anhidro (40 mL) se purgó con argón durante 5 minutos. Se añadió trietilamina (5,10 mL, 36,60 mmoles), seguido de *N-terc*-butil-2-[2-(3-clorofenil)-6-yodo-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida (Intermedio IV.12) (1,81 g, 3,66 mmoles) y 3-buten-1-ol (1,57 mL, 18,30 mmoles). La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 18 h. La suspensión de color verde resultante se concentró a vacío, y el residuo se trató con acetato de etilo (100 mL) y se filtró. El precipitado de color negro se lavó con acetato de etilo (2 x 50 mL), y los productos filtrados combinados se lavaron con HCl (ac.) 1 N (2 x 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron (MgSO_4) y se concentraron para dar el producto bruto en forma de una espuma de color amarillo-naranja. La trituración con éter proporcionó *N-terc*-butil-2-[2-(3-clorofenil)-6-(4-hidroxibut-1-enil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida (766 mg, 1,74 mmoles, 48%) en forma de un polvo blanquecino.

50

55

Datos para *N-terc*-butil-2-[2-(3-clorofenil)-6-(4-hidroxibut-1-enil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,24 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,59-7,40 (m, 3H), 6,62 (d, 1H), 6,39 (dt, 1H), 5,54 (s ancho, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,81 (t, 2H), 2,55 (dt, 2H), 2,16 (s, 1H), 1,35 (s, 9H) ppm; EM (ESI) m/z : 440/442 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

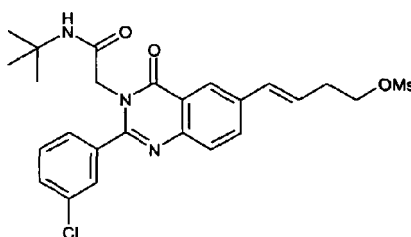
60

65

ES 2 346 790 T3

b) Éster 4-[3-(*terc*-butilcarbamoilmetil)-2-(3-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il]but-3-enílico de ácido metanosulfónico

5



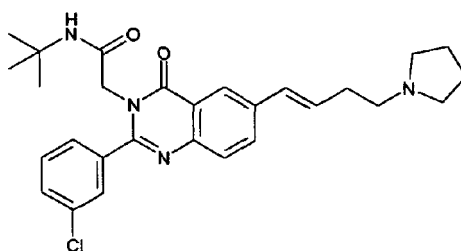
10

15 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (114 μ L, 1,46 mmoles) a una solución agitada de *N*-*terc*-butil-2-[2-(3-clorofenil)-6-(4-hidroxibut-1-enil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida (536 mg, 1,22 mmoles) y trietilamina (510 μ L, 3,66 mmoles) en diclorometano seco (12 mL) a 0°C. El baño refrigerante se eliminó al cabo de 2 h, y la mezcla se agitó durante 3 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 mL), y se lavó con HCl (ac.) 1 N (25 mL), NaHCO₃ (ac.) sat. (25 mL) y salmuera (25 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄)
 20 y se concentró a vacío para proporcionar éster 4-[3-(*terc*-butilcarbamoilmetil)-2-(3-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il]but-3-enílico de ácido metanosulfónico (528 mg, 1,02 mmoles, 84%) en forma de una espuma de color amarillo.

25 Datos para éster 4-[3-(*terc*-butilcarbamoilmetil)-2-(3-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il]but-3-enílico de ácido metanosulfónico. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,24 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,55 (ddd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,38 (dt, 1H), 5,50 (s ancho, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,73 (dt, 2H), 1,35 (s, 9H) ppm; EM (ESI) *m/z*: 518/520 ([M+H]⁺), 1035/1039 ([2M+H]⁺).

30 c) *N*-*terc*-butil-2-[2-(3-clorofenil)-4-oxo-6-(4-pirrolidin-1-ilbut-1-enil)-4H-quinazolin-3-il]acetamida

35



40

45 Una suspensión de éster 4-[3-(*terc*-butilcarbamoilmetil)-2-(3-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il]but-3-enílico de ácido metanosulfónico (528 mg, 1,02 mmoles), pirrolidina (260 μ L, 3,06 mmoles), y K₂CO₃ (705 mg, 5,10 mmoles) en acetonitrilo seco (5 mL) se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h. La mezcla se repartió entre agua (10 mL) y acetato de etilo (10 mL). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el producto bruto en forma de una espuma de color rojo-pardo. La cromatografía sobre gel de sílice con metanol:diclorometano:NH₄OH (ac.) (2:37:1, v/v) como eluyente proporcionó *N*-*terc*-butil-2-[2-(3-clorofenil)-4-oxo-6-(4-pirrolidin-1-ilbut-1-enil)-4H-quinazolin-3-il]acetamida (Ejemplo 10a) (308 mg, 0,62 mmoles, 61%) en forma de una espuma de color amarillo.

50

55 Datos para *N*-*terc*-butil-2-[2-(3-clorofenil)-4-oxo-6-(4-pirrolidin-1-ilbut-1-enil)-4H-quinazolin-3-il]acetamida (Ejemplo 10a): RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,55 (dt, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,41 (dt, 1H), 5,55 (s ancho, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,65-2,46 (m, 8H), 1,83-2,46 (m, 4H), 1,35 (s, 9H) ppm; EM (ESI) *m/z*: 493/495 ([M+H]⁺), 985/989 ([2M+H]⁺).

Los siguientes compuestos (Ejemplos 10b-10d) se prepararon de una manera similar:

60

Ejemplo 10b: *N*-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-6-(4-morfolin-4-ilbut-1-enil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 491 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.24)

65

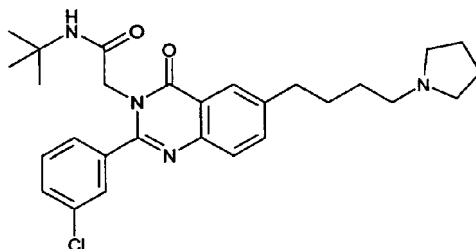
Ejemplo 10c: *N*-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(4-piperidin-1-ilbut-1-enil)-4H-quinazolin-3-il]acetamida, EM (ESI) *m/z*: 489 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.24)

Ejemplo 10d: *N*-isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(4-pirrolidin-1-ilbut-1-enil)-4H-quinazolin-3-il]acetamida: EM (ESI) *m/z*: 475 ([M+H]⁺) (a partir del Intermedio IV.24)

ES 2 346 790 T3

Ejemplo 11a

N-terc-Butil-2-[2-(3-clorofenil)-4-oxo-6-(4-pirrolidin-1-ilbutil)-4H-quinazolin-3-il]acetamida



Una solución de *N-terc-butil-2-[2-(3-clorofenil)-4-oxo-6-(4-pirrolidin-1-ilbut-1-enil)-4H-quinazolin-3-il]acetamida* (Ejemplo 10a) (303 mg, 0,62 mmoles) en metanol seco (6 mL) se purgó (5 min) con argón, y se añadió Pd/C al 10% (24 mg, catalítico). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm.) durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de CELITE®, y la torta del filtro se lavó con metanol (3 x 10 mL). Los productos filtrados se evaporaron a presión reducida para proporcionar *N-terc-butil-2-(2-(3-clorofenil)-4-oxo-6-(4-pirrolidin-1-ilbutil)-4H-quinazolin-3-il]acetamida* (Ejemplo 11a) (223 mg, 0,45 mmoles, 73%) en forma de una espuma de color amarillo.

Datos para *N-terc-butil-2-(2-(3-clorofenil)-4-oxo-6-(4-pirrolidin-1-ilbutil)-4H-quinazolin-3-il]acetamida* (Ejemplo 11a): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,12 (d, 1H), 7,68-7,61 (m, 3H), 7,56-7,40 (m, 3H), 5,54 (s ancho, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,49-2,45 (m, 5H), 1,80-1,55 (m, 9H), 1,35 (s, 9H) ppm; EM (ESI) m/z : 495/497 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Los siguientes compuestos (Ejemplos 11b-11e) se prepararon de una manera similar:

Ejemplo 11b: *N-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(4-pirrolidin-1-ilbutil)-4H-quinazolin-3-il]acetamida*, EM (ESI) m/z : 477 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) (a partir del Ejemplo 10d)

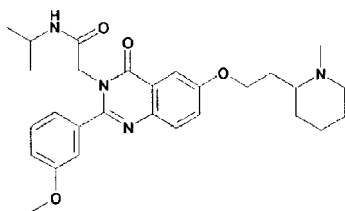
Ejemplo 11c: *N-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-6-(4-morfolin-4-ilbutil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida*, EM (ESI) m/z : 493 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) (a partir del Ejemplo 10b)

Ejemplo 11d: *N-terc-Butil-2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-6-(4-piperidin-1-ilbutil)-4H-quinazolin-3-il]acetamida*, EM (ESI) m/z : 523 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) (a partir del *N-terc-butil-2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-6-(4-piperidin-1-ilbut-1-enil)-4H-quinazolin-3-il]acetamida* preparada de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo 10a a partir del Intermedio IV.26)

Ejemplo 11e: *N-terc-Butil-2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-6-(4-pirrolidin-1-ilbutil)-4H-quinazolin-3-il]acetamida*, EM (ESI) m/z : 509 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) (a partir del *N-terc-butil-2-[2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-6-(4-pirrolidin-1-ilbut-1-enil)-4H-quinazolin-3-il]acetamida* preparada de acuerdo con el procedimiento utilizado para preparar el Ejemplo 10a a partir del Intermedio IV.26)

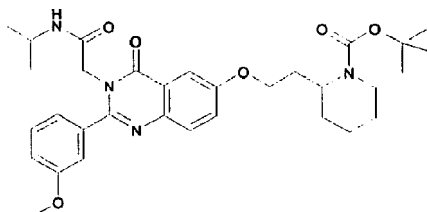
Ejemplo 12a

N-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-6-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etoxi]-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida



ES 2 346 790 T3

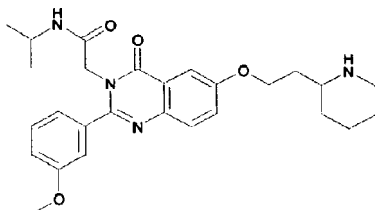
a) Éster *terc*-butílico de ácido 2-{2-[3-(Isopropilcarbamoilmetil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-iloxi]etil}piperidina-1-carboxílico



Una mezcla de 2-[6-hidroxi-2-(3-metoxi-fenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida (Intermedio IV.4) (200 mg, 0,55 mmoles), *N*-Boc-2-piperidinetanol (250 mg, 1,09 mmoles) y trifenilfosfina unida a resina (-3 mmoles/g, 543 mg, 1,63 mmoles) en diclorometano (4,5 mL) y DMF (0,5 mL) se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota agitando azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (0,21 mL, 1,09 mmoles). La mezcla de reacción se dejó templando a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 16 h. La mezcla se filtró después y se concentró a vacío. El residuo bruto se disolvió en diclorometano (100 mL) y se lavó con NaOH (ac.) 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo:hexano (2:1, v/v) proporcionó éster *terc*-butílico de ácido 2{2-[3-(isopropilcarbamoilmetil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-iloxi]etil}piperidina-1-carboxílico (65 mg, 0,11 mmoles, 20%).

Datos para éster *terc*-butílico de ácido 2-{2-[3-(isopropilcarbamoilmetil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-iloxi]etil}piperidina-1-carboxílico. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 7,6 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37(m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H), 5,64 (d ancho, 1H, amida NH), 4,52 (s, 2H), 4,09 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,82 (t ancho, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,62 (m, 8H), 1,40 (s, 9H), 1,16 (d, 6H) ppm; EM (ESI) *m/z*: 579 ([M+H]⁺), 523 ([M-t-Bu]⁺).

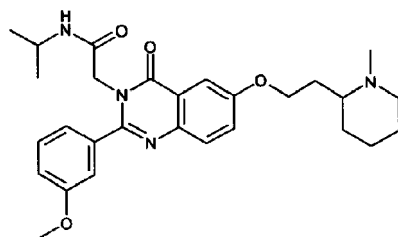
b) *N*-isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(2-piperidin-2-iletoxi)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida



El éster *terc*-butílico de ácido 2-{2-[3-(Isopropilcarbamoilmetil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-iloxi]etil}piperidina-1-carboxílico (65 mg, 0,11 mmoles) se trató con ácido trifluoroacético/diclorometano (1:1 (v/v), 1 mL) y se agitó durante 30 minutos. Las sustancias volátiles se eliminaron a vacío, el residuo se repartió entre diclorometano y NaOH (ac.) 1 N y la fase acuosa se lavó con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La *N*-isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(2-piperidin-2-iletoxi)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida bruta se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Datos para *N*-isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(2-piperidin-2-iletoxi)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida: EM (ESI) *m/z*: 479 ([M+H]⁺).

c) *N*-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-6-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etoxi]-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida



La *N*-isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(2-piperidin-2-iletoxi)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida bruta se trató con formaldehído (ac.) al 37% (0,1 mL) y ácido fórmico (1 mL) y la mezcla resultante se calentó a 95°C durante 5 h. La mezcla se enfrió después y se repartió entre NaOH (ac.) 1 N (20 mL) y diclorometano:2-propanol (3:1 [v/v], 10 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano:2-propanol adicional (3:1 [v/v], 3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando *N*-isopropil-2-[2-(3-metoxife-

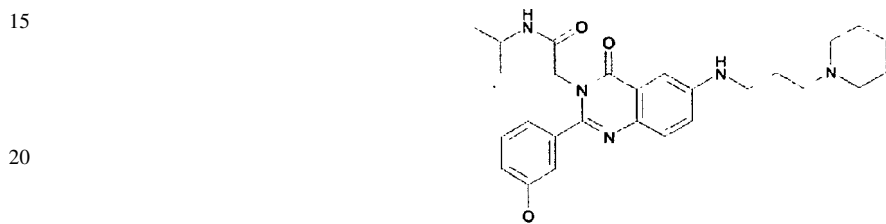
ES 2 346 790 T3

nil)-6-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etoxi]-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida (Ejemplo 12a) (17 mg, 0,04 mmoles, 31% a partir de Éster terc-butílico de ácido 2-(2-[3-(isopropilcarbamoilmetil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-iloxi]etil)piperidina-1-carboxílico, puro en >85% mediante HPLC).

5 Datos para *N-isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-6-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etoxi]-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida* (Ejemplo 12a): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,03 (dd, 1H), 5,64 (d ancho, 1H, amida NH), 4,51 (s, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,07 (septete, 1H), 3,84 (s, 3 H), 2,91 (d ancho, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,2-1,3 (m, 10H), 1,16 (d, 6H) ppm; EM (ESI) m/z : 493 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10 Ejemplo 13a

N-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropilamino)-4H-quinazolin-3-il]acetamida



25 A una solución de *N-isopropil-2-[6-[(4-metoxibencil)-(3-piperidin-1-ilpropil)amino]-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida* (Ejemplo 3r) (44 mg, 0,07 mmoles) en etanol (7 mL) se le añadió Pd/C al 10% (~25 mg, catalítico). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (3,52 kg/cm²) durante 18 h. La mezcla se filtró a través de CELITE® y se concentró a vacío. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con metanol:diclorometano (1:9, v/v) como eluyente. El sólido de color amarillo resultante se purificó adicionalmente utilizando HPLC preparativa para producir *N-isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropilamino)-4H-quinazolin-3-il]acetamida* (Ejemplo 13a) (9 mg, 0,02 mmoles, 24%) en forma de un sólido de color amarillo.

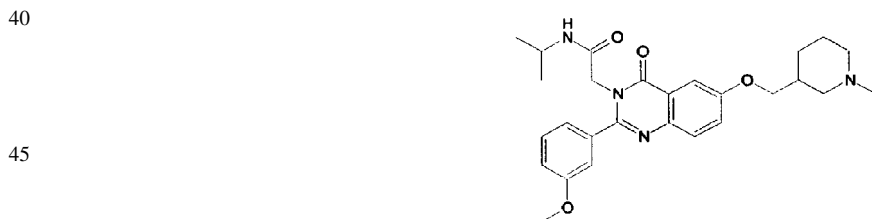
30

Datos para *N-isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropilamino)-4H-quinazolin-3-il]acetamida* (Ejemplo 13a): EM (ESI) m/z : 492 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

35

Ejemplo 14a

N-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-6-(1-metilpiperidin-3-ilmetoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida



50 Una mezcla de 2-[6-hidroxi-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida (IntermedioIV.4) (100 mg, 0,27 mmoles), 3-clorometil-1-metilpiperidina*HCl (50 mg, 0,27 mmoles), carbonato de cesio (443 mg, 1,36 mmoles) y una cantidad catalítica de yoduro de sodio en DMSO (1 mL) se calentó a 85°C durante 16 h. Ésta se enfrió después y se vertió en agua (10 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice con metanol:diclorometano: NH_4OH (ac.) (20:179:1, v/v) como eluyente proporcionó *N-isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-6-(1-metilpiperidin-3-ilmetoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida* (Ejemplo 14a) (82 mg, 0,17 mmoles, 63%).

55

Datos para *N-isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-6-(1-metilpiperidin-3-ilmetoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida* (Ejemplo 14a): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,01 (dd, 1H), 5,58 (d ancho, 1H, amida NH), 4,48 (s, 2H), 4,09 (septete, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,29 (s ancho, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,0-1,6 (m, 6H), 1,14 (d, 6H) ppm; EM (ESI) m/z : 479 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

60

El Ejemplo 14b se preparó de una manera similar:

65 Ejemplo 14b: *N-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(piperidin-3-ilmetoxi)-4H-quinazolin-3-il]acetamida*, EM (ESI) m/z : 459 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) (a partir del Intermedio IV.4).

ES 2 346 790 T3

Ejemplo 15

Se incubaron células de Ovario de Hámster Chino (CHO) que expresan establemente el receptor V_3 humano hasta el equilibrio con el compuesto de ensayo (a una concentración de ensayo final de 10^{-10} mol.L $^{-1}$ a 10^{-5} mol.L $^{-1}$) y AVP[H 3] (a una concentración de ensayo final de $2,5 \times 10^{-9}$ mol.L $^{-1}$). De principio a fin la concentración de dimetilsulfóxido (DMSO) no excedió 0,1% (v/v). Después de lavar con solución salina tamponada con fosfato (PBS) enfriada con hielo, se añadió líquido de centelleo y las placas se contaron en un aparato Topcount NXT.

Se trazó una curva dosis-respuestas sigmoidea (regresión no lineal, pendiente variable) como la concentración de compuesto de ensayo (mol.L $^{-1}$) frente al porcentaje de unión específica de AVP[H 3] y se calculó un valor de K_i . Cada determinación se llevó a cabo por triplicado y se repitió en al menos 3 ocasiones separadas.

La Tabla 1 muestra la actividad de unión obtenida para algunos compuestos representativos de la invención.

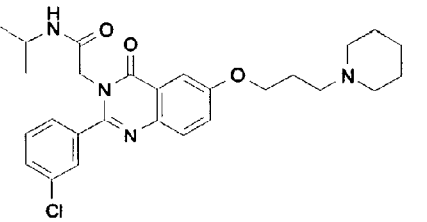
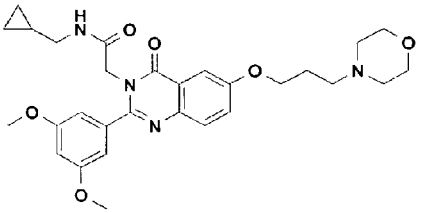
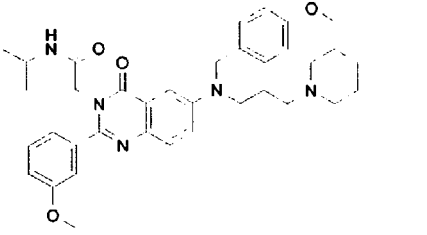
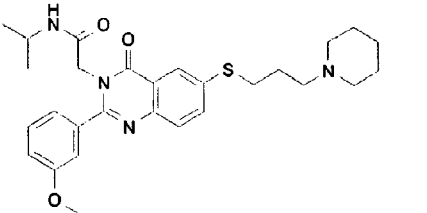
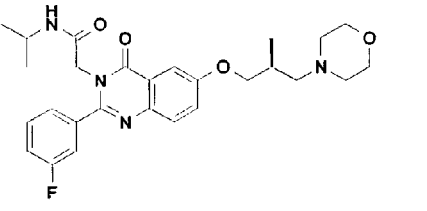
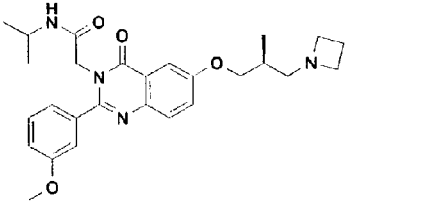
15

TABLA 1

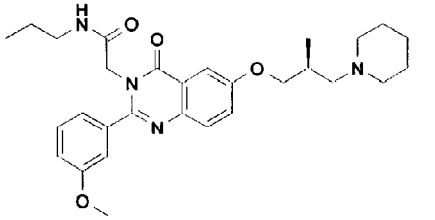
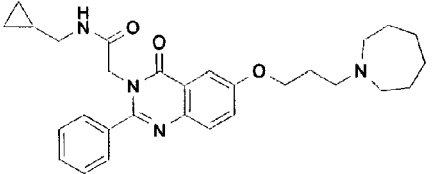
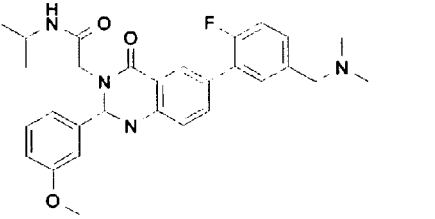
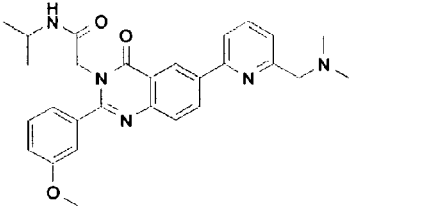
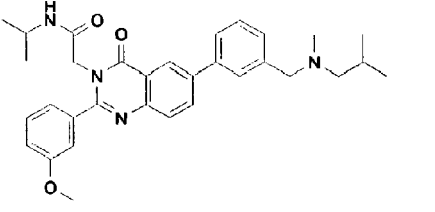
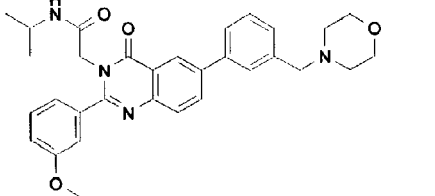
Actividad de unión de V_3 para los compuestos de acuerdo con la invención

20	EJEMPLO 1f: <i>N</i> -Isopropil-2-[4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2-(3,4,5-trifluorofenil)-4 <i>H</i> -quinazolin-3-il]acetamida		++
25	EJEMPLO 1h: <i>N</i> -Isopropil-2-[2-(6-metoxipiridin-2-il)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4 <i>H</i> -quinazolin-3-il]acetamida		+++
30	EJEMPLO 2f: <i>N</i> -terc-Butil-2-[2-(3-clorofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4 <i>H</i> -quinazolin-3-il]acetamida		+++
35	EJEMPLO 2p: 2-[2-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-6-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-3-il]- <i>N</i> -isopropilacetamida		+++
40	EJEMPLO 2w: <i>N</i> -Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4 <i>H</i> -quinazolin-3-il]acetamida		+++
45	EJEMPLO 2p: 2-[2-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-6-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-3-il]- <i>N</i> -isopropilacetamida		+++
50	EJEMPLO 2w: <i>N</i> -Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4 <i>H</i> -quinazolin-3-il]acetamida		+++
55	EJEMPLO 2w: <i>N</i> -Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4 <i>H</i> -quinazolin-3-il]acetamida		+++
60	EJEMPLO 2w: <i>N</i> -Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4 <i>H</i> -quinazolin-3-il]acetamida		+++
65	EJEMPLO 2w: <i>N</i> -Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-7-metil-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4 <i>H</i> -quinazolin-3-il]acetamida		+++

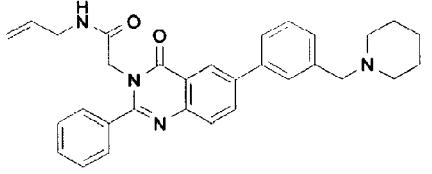
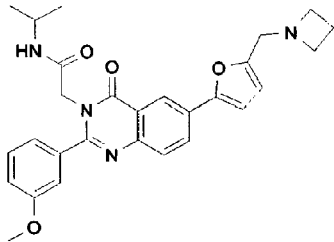
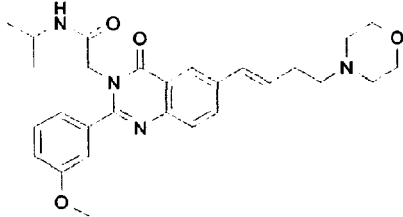
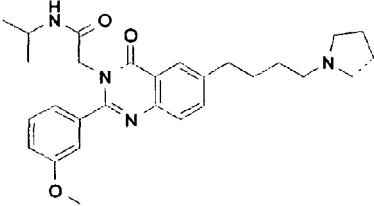
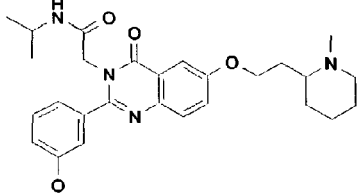
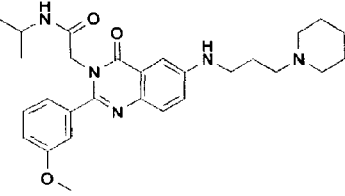
ES 2 346 790 T3

<p>5 10</p> <p>EJEMPLO 3a: 2-[2-(3-Clorofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida hidrocloruro</p>		<p>+++</p>
<p>15 20</p> <p>EJEMPLO 3k: N-Ciclopropilmetil-2-[2-(3,5-dimetoxifenil)-6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida</p>		<p>+++</p>
<p>25 30</p> <p>EJEMPLO 3r: N-Isopropil-2-[6-[(4-metoxibencil)-(3-piperidin-1-ilpropil) amino]-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida</p>		<p>++</p>
<p>35 40</p> <p>EJEMPLO 3t: N-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropilsulfanil)-4H-quinazolin-3-il]acetamida</p>		<p>++</p>
<p>45 50</p> <p>EJEMPLO 4 g: (S)-(+)-2-[2-(3-Fluorofenil)-6-(2-metil-3-morfolin-4-ilpropoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida</p>		<p>+++</p>
<p>55 60</p> <p>EJEMPLO 4i: (S)-(+)-2-[6-(3-Azetidin-1-il-2-metilpropoxi)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida</p>		<p>++</p>

ES 2 346 790 T3

<p>5 10</p> <p>EJEMPLO 4n: (S)-(+)-2-[2-(3-Metoxifenil)-6-(2-metil-3-piperidin-1-ilpropoxi)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-propilacetamida</p>		<p>+++</p>
<p>15 20</p> <p>EJEMPLO 4q: (S)-(+)-2-[6-(3-Azepan-1-ilpropoxi)-4-oxo-2-fenil-4H-quinazolin-3-il]-N-ciclopropilmetilacetamida</p>		<p>+</p>
<p>25 30</p> <p>EJEMPLO 6a: 2-[6-(5-Dimetilaminometil-2-fluorofenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida</p>		<p>+++</p>
<p>35 40</p> <p>EJEMPLO 6b: 2-[6-(6-Dimetilaminometilpiridin-2-il)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida</p>		<p>++</p>
<p>45 50</p> <p>EJEMPLO 7p: 2-[6-{3-[(Isobutilmetilamino)metil]fenil}-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]-N-isopropilacetamida</p>		<p>++</p>
<p>55 60</p> <p>EJEMPLO 7u: N-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-6-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-4-oxo-4H-quinazolin-3-il]acetamida</p>		<p>+++</p>

ES 2 346 790 T3

<p>5 10</p> <p>EJEMPLO 7x: <i>N</i>-Alil-2-[4-oxo-2-fenil-6-(3-piperidin-1-ilmetilfenil)-4<i>H</i>-quinazolin-3-il]acetamida</p>		<p>+</p>
<p>15 20</p> <p>EJEMPLO 9a: 2-[6-(5-Azetidin-1-ilmetilfuran-2-il)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4<i>H</i>-quinazolin-3-il]-<i>N</i>-isopropilacetamida</p>		<p>++</p>
<p>25 30</p> <p>EJEMPLO 10b: <i>N</i>-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-6-(4-morfolin-4-ilbut-1-enil)-4-oxo-4<i>H</i>-quinazolin-3-il]acetamida</p>		<p>++</p>
<p>35 40</p> <p>EJEMPLO 11 b: <i>N</i>-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(4-pirrolidin-1-ilbutil)-4<i>H</i>-quinazolin-3-il]acetamida</p>		<p>++</p>
<p>45 50</p> <p>EJEMPLO 12a: <i>N</i>-isopropil-2-{2-(3-metoxifenil)-6-[2-(1-metilpiperidin-2-il)etoxi]-4-oxo-4<i>H</i>-quinazolin-3-il}acetamida</p>		<p>+</p>
<p>55 60</p> <p>EJEMPLO 13a: <i>N</i>-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropilamino)-4<i>H</i>-quinazolin-3-il]acetamida</p>		<p>+</p>

ES 2 346 790 T3

<p>5 10 15</p>	<p>EJEMPLO 14a: <i>N</i>-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-6-(1-metilpiperidin-3-ilmetoxi)-4-oxo-4<i>H</i>-quinazolin-3-il]acetamida</p>		<p>+</p>
	<p>+++ 0-10nM ++ 10-100nM + 100nM-1µM</p>		

20 La capacidad de los compuestos de la invención para actuar como antagonistas de V3 en un sistema fisiológicamente relevante se determinó midiendo su capacidad para bloquear la liberación de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) a partir de corticotropos de la pituitaria anterior en respuesta al tratamiento con arginina vasopresina (AVP).

25 Se prepararon corticotropos de la pituitaria anterior a partir de ratas Sprague-Dawley hembra adultas y se sembraron en placas de 48 pocillos. Las células se cultivaron durante 4 días antes de la exposición al compuesto. Los compuestos de ensayo se prepararon a 10^{-5} mol.L⁻¹ en DMSO al 100%. Las células se expusieron a una respuesta a la dosis de compuestos de ensayos durante 20 minutos (10^{-8} mol.L⁻¹ 10^{-5} mol.L⁻¹). La concentración final de DMSO en el análisis se mantuvo constante al 0,3%. Las células se expusieron después a AVP a 3×10^{-9} mol.L⁻¹ durante 120 minutos. Los sobrenadantes se cosecharon y se almacenaron a -20°C. Los niveles de ACTH se midieron con posterioridad mediante ELISA siguiendo las instrucciones del fabricante (Immunodiagnostic Systems, UK (Núm. de Cat. DX-SDX018)). Cada tratamiento se llevó a cabo por cuadruplicado y se obtuvo un valor medio para la cantidad de ACTH liberada. El grado de antagonismo se calculó después como un porcentaje de la cantidad de ACTH liberada por el agonista solo después del ajuste de los niveles basales de ACTH. Se calculó una pCI₅₀ ajustando una curva dosis-respuesta Sigmoidea (pendiente variable) con un (ajuste) no lineal de los datos utilizando el paquete de soporte lógico GraphPad Prism. Cada determinación se repitió al menos 3 ocasiones separadas.

35 La Tabla 2 muestra la actividad obtenida para algunos compuestos representativos de la invención.

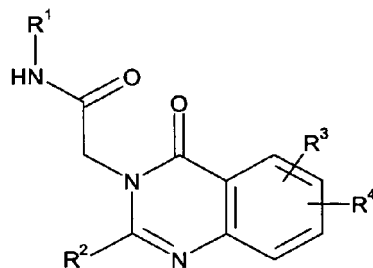
TABLA 2

40 *Antagonismo del receptor V₃ en células de pituitaria anterior de rata aisladas para compuestos de acuerdo con la invención*

<p>45 50</p>	<p>EJEMPLO 2h: <i>N</i>-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4<i>H</i>-quinazolin-3-il]acetamida</p>		<p>++</p>
<p>55 60 65</p>	<p>EJEMPLO 7k: 2-[6-(3-Dimetilaminometilfenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4<i>H</i>-quinazolin-3-il]-<i>N</i>-isopropilacetamida</p>		<p>+</p>
	<p>++ 10-100nM + 100nM-1µM</p>		

REIVINDICACIONES

1. Un derivado 2-(4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida de fórmula I,



fórmula I

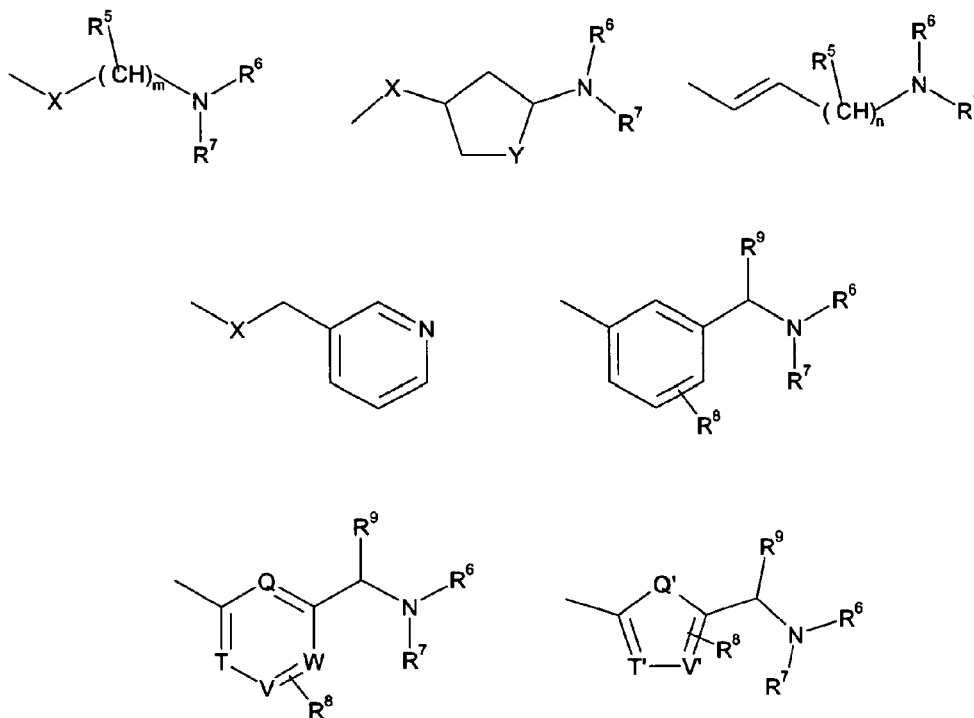
donde

R¹ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₂, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, fenilo o bencilo, estando dichos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y cicloalquil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₂ sustituidos opcionalmente con uno o más halógenos;

R² es un grupo seleccionado entre arilo C₆-C₁₀ y cicloalquilo C₄-C₇ o R² es un sistema anular heteroarílico de 5-10 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, O y S;

R³ es uno o dos sustituyentes seleccionados entre H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ y halógeno, estando sustituidos opcionalmente dichos alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ con uno o más halógenos;

R⁴ es un grupo localizado en la posición 6 o 7 del anillo de quinazolina y se selecciona entre



cada uno de R⁵ es independientemente H o alquilo C₁-C₆ o uno de R⁵ cuando se une junto con uno de R⁶ o R⁷ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros;

ES 2 346 790 T3

R⁶ y R⁷ son independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₂, arilo C₆-C₁₀ o aril(C₆-C₁₀)alquilo C₁-C₂; o R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un radical heteroatómico adicional seleccionado entre O, S y NR¹⁰, estando dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, ciano y COOR¹¹ y estando dicho anillo heterocíclico fusionado opcionalmente en dos átomos de carbono adyacentes a un anillo de fenilo; o uno de R⁶ y R⁷ cuando se une junto con uno de R⁵ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros;

R⁸ es uno o dos sustituyentes seleccionados entre H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ y halógeno o uno de R⁸ cuando se une junto con R⁹ forma un anillo de 5-6 miembros;

R⁹ es H o alquilo C₁-C₆ o R⁹ cuando se une junto con uno de R⁸ forma un anillo de 5-6 miembros;

R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₆ o acilo C₁-C₆;

R¹¹ es H o alquilo C₁-C₆;

m es 2-4;

n es 1-2;

X es CH₂, O, S, SO₂ o NR¹²;

R¹² es H, alquilo C₁-C₆, acilo C₁-C₆ o un grupo aril(C₆-C₁₀)alquilo C₁-C₂, estando dicho grupo aril(C₆-C₁₀)alquilo C₁-C₂ sustituido opcionalmente con metilo o metoxi;

Y es CH₂, (CH₂)₂ o (CH₂)₃;

Q, T, V y W son C o N con la condición de que uno de Q, T, V y W es N y los otros son C;

Q', T' y V' se seleccionan entre C, O, N y S con la condición de que uno de Q', T' y V' es O, N, o S y los otros son C;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. El derivado 2-(4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es isopropilo, iso-butilo, terc-butilo o ciclopropilmetilo.

3. El derivado 2-(4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde R² es arilo C₆-C₁₀, sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵, pirrol, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆ y cicloalquil(C₃-C₆)oxi, estando dichos alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil(C₁-C₆)oxi y cicloalquil(C₃-C₆)oxi sustituidos opcionalmente con uno o más halógenos, donde R¹³ y R¹⁴ son independientemente H o alquilo C₁-C₆ y R¹⁵ es H, alquilo C₁-C₆ o acilo C₁-C₆.

4. El derivado 2-(4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde R² es un sistema anular heteroarílico de 5-10 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, O y S y sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre metilo, alquilo C₁-C₆ y halógeno.

5. El derivado 2-(4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R² es un anillo de fenilo sustituido en la posición 3.

6. El derivado 2-(4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R² es un anillo de fenilo sustituido seleccionado entre 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo y 3,5-dimetoxifenilo.

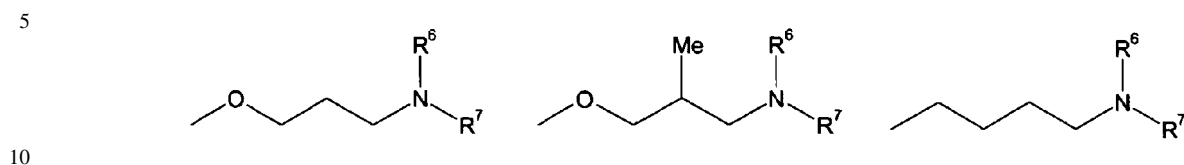
7. El derivado 2-(4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R³ es un sustituyente en la posición 7 del anillo de quinazolina.

8. El derivado 2-(4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde R³ se selecciona entre H, cloro, metilo y metoxi.

9. El derivado 2-(4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o la reivindicación 8, donde R⁴ es un sustituyente en la posición 6 del anillo de quinazolina.

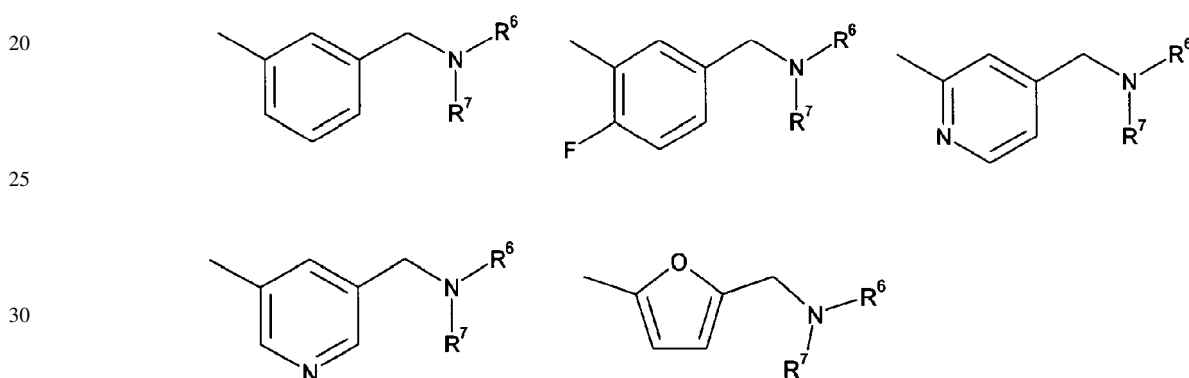
ES 2 346 790 T3

10. El derivado 2-(4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde R⁴ es un grupo seleccionado entre



donde R⁶ y R⁷ tienen los significados definidos previamente.

11. El derivado 2-(4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde R⁴ es un grupo seleccionado entre



35 donde R⁶ y R⁷ tienen los significados definidos previamente.

12. El derivado 2-(4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde R⁶ y R⁷ son independientemente H o alquilo C₁-C₄.

13. El derivado 2-(4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado entre pirrolidina, piperidina, 3-hidroxipiperidina y morfolina.

45 14. Un derivado 2-(4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida seleccionado entre:

2-[2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida;

N-Isopropil-2-[2-(3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4*H*-quinazolin-3-il]acetamida;

50 2-[2-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida;

2-{2-(3-Clorofenil)-6-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi]-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il}-*N*-isopropilacetamida;

55 2-[2-(3-Clorofenil)-4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida;

(*S*)-(+)-2-[2-(3-Clorofenil)-6-(2-metil-3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida;

2-[6-(5-Dimetilaminometil-2-fluorofenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida;

60 2-[6-(3-Dimetilaminometilfenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida;

N-*terc*-Butil-2-[2-(3-clorofenil)-4-oxo-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4*H*-quinazolin-3-il] acetamida y

65 2-[6-(3-Dimetilaminometilfenil)-2-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il]-*N*-isopropilacetamida

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

ES 2 346 790 T3

15. Un derivado 2-(4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso en terapia.

5 16. Una composición farmacéutica que comprende un derivado 2-(4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 mezclado con uno o más farmacéuticamente agentes auxiliares aceptables.

10 17. El uso de un derivado 2-(4-oxo-4*H*-quinazolin-3-il)acetamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos o enfermedades influidos por la modulación de la actividad del eje HPA.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, donde el medicamento es para el tratamiento o la prevención de la depresión.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65