



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 931**

51 Int. Cl.:  
**C07D 239/88** (2006.01)  
**C07D 239/91** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06706934 .4**  
96 Fecha de presentación : **14.02.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1856061**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2007**

54 Título: **Tetrahydro- y dihidroquinazolinonas.**

30 Prioridad: **11.03.2005 EP 05005351**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.05.2011**

73 Titular/es: **MERCK PATENT GmbH**  
**Frankfurter Strasse 250**  
**64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es: **Finsinger, Dirk;**  
**De Meijere, Armin;**  
**Dalai, Suryakanta y**  
**Belov, Vladimir, N.**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 359 931 T3

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

## DESCRIPCIÓN

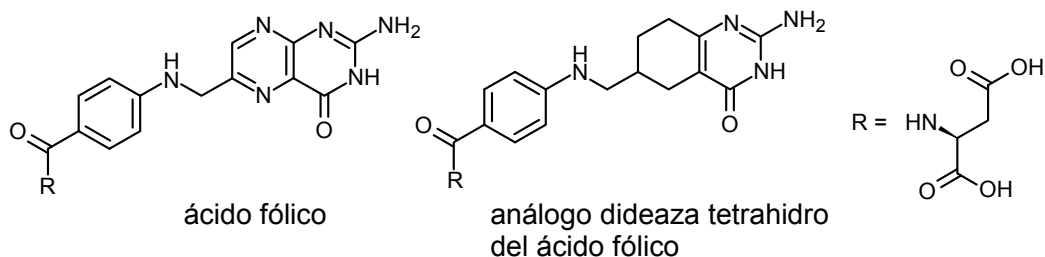
Tetrahidro- y dihidroquinazolinonas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al uso de tetrahidro- y dihidroquinazolinonas de fórmula I como activadores o inhibidores de proteína cinasas, un método para su fabricación, su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, su uso para la fabricación de una composición farmacéutica y nuevas tetrahidro- y dihidroquinazolinonas.

Antecedentes de la invención

10 El ácido fólico, una de las vitaminas B importantes, es un precursor en la biosíntesis del cofactor ácido tetrahidrofólico conjugado. Este último, a su vez, actúa de agente de transferencia tanto de formilo como de hidroximetilo en varios sistemas biológicos (B. R. Baker, L. Goodman, R. Koehler, J. Amer. Chem. Soc. 1958, 80, 5779–5786). El análogo ácido 5,8-dideaza-5,6,7,8-tetrahidrofólico o las tetrahidroquinazolinonas 2-sustituidas han llamado considerablemente la atención en química (A. Gangjee, A. Vasudevan, J. Heterocyclic Chem. 1997, 34, 1669–1676; G. Bernath, J. Kobor, J. Lazar, F. Fülöp, J. Heterocyclic Chem. 1996, 33, 1983–1988; G. Bernath, T. Janaky, G. Goendoes, J. Lazar, Z. Ecsery, Pharmazie 1983, 38, 270–271; T. Nishio, M. Fujisawa, Y. Omote, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1987, 2523–2529) y biología (T. Sekiya, H. Hiranuma, M. Uchide, S. Hata, S. Yamada, Chem. Pharma Bull. 1981, 29, 948–954; F. Claudi, G. Giorgioni, L. Scoccia, R. Ciccocuppo, I. Panocka, Eur. J. Med. Chem. 1997, 32, 651–660).



25 Se ha descubierto un amplio espectro de actividades biológicas de tales compuestos: propiedades antineoplásicas, actividad antimicrobiana contra *Streptococcus faecium*, inhibición de la dihidrofolato reductasa y la timidilato sintasa (M. G. Nair, R. Dhawan, M. Ghazala, T. I. Kalman, R. Ferone, Y. Agumont, R. L. Kisliuk, J. Med. Chem. 1987, 30, 1256–1261), así como la capacidad de ser un buen sustrato de la folilpoliglutamato sintetasa de hígado de ratón parcialmente purificada (A. Rosowsky, R. A. Forsch, R. G. Moran, J. Med. Chem. 1989, 32, 709–715). El documento WO0046214 describe tetrahidroquinazolinonas para el tratamiento de trastornos cardiovasculares. El documento WO042025 describe tetrahidroquinazolinonas para el tratamiento y la prevención de enfermedades cerebrales. El documento WO04034972 describe derivados similares a la quinazolinona como moduladores de la proteína de huso de cinesina.

30 Aunque existen algunas formas conocidas para la preparación de derivados de tetrahidroquinazolinona (Y. Sanemitsu, S. Kawamura, J. Org. Chem. 1993, 58: 414–418; G. Bernath, F. Fülöp, Synthesis, 1985: 1148–1149), ningún otro grupo de investigación ha descrito previamente un método que empiece con la adición de Michael de amidina al análogo de acrilado altamente reactivo 2-cloro-2-ciclopropilidinetato de metilo (M. Limbach, S. Dalai, A. de Meijere, Adv. Synth. Catal. 2004, 346: 760–766. Para obtener una visión general de la química de 1 véase: A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, L. P. Hadjiarapoglou, Topics Curr. Chem. 2000, 207: 149–227). Recientemente hemos descrito un método versátil para la síntesis de pirimidinonas aneladas con ciclobuteno mediante la adición de Michael de amidinas a compuestos de fórmula 1. Sin embargo, la posterior apertura térmica del anillo de ciclobuteno seguida de una reacción de Diels-Alder dio lugar a mezclas imposibles de separar (M. Nötzel, K. Rauch, T. Labahn, A. de Meijere, Org. Lett. 2002, 4, 839–841).

40 Las proteína cinasas están implicadas en rutas de señalización para actividades celulares tan importantes como las respuestas a señales extracelulares y los puntos de regulación del ciclo celular. La inhibición o activación de proteína cinasas específicas proporciona un medio de intervención en estas rutas de señalización, por ejemplo, para bloquear el efecto de una señal extracelular, para liberar a una célula del punto de regulación del ciclo celular, etc. Los defectos en la actividad de las proteína cinasas se asocian con diversas afecciones patológicas o clínicas, en las

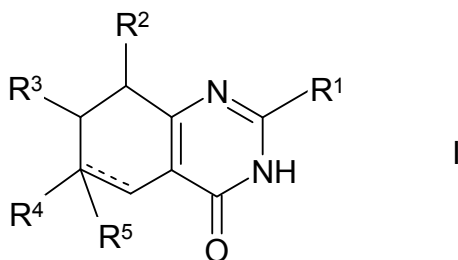
5 que existe un defecto en la señalización mediada por dichas proteína cinasas. Tales afecciones incluyen las asociadas a defectos en la regulación del ciclo celular o en la respuesta a señales extracelulares, por ejemplo, trastornos inmunológicos, enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencias; trastornos hiperproliferativos, que pueden incluir psoriasis, artritis, inflamación, endometriosis, deformidad cicatricial, cáncer, etc. Por eso, los compuestos que son activos en la modulación de proteína cinasas purificadas (p. ej., existe una modulación en la fosforilación de un sustrato específico en presencia del compuesto) se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades y afecciones que dependen de proteína cinasas como cáncer, crecimiento de tumores, arteriosclerosis, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias y similares, en mamíferos.

10 De este modo, puesto que sigue existiendo una necesidad de agentes terapéuticos ventajosos, un objeto preferido de la presente invención era proporcionar nuevos compuestos farmacéuticamente activos o compuestos para nuevas indicaciones médicas. Un objeto adicional de la presente invención era proporcionar un nuevo método para la preparación de tetrahidro- y dihidroquinazolinonas.

Breve descripción de la invención

15 Sorprendentemente, los compuestos con fórmula general I muestran actividades farmacéuticas ya que actúan como moduladores eficaces (activadores o inhibidores) de una o más proteína cinasas seleccionadas entre el grupo compuesto por Raf, Mek, PKB, Tie2, PDGFR y VEGFR.

Por tanto, una realización de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula I,



20 donde

----- es un enlace simple o doble,

R<sup>1</sup> es Ar<sup>1</sup>, S-A o Het,

R<sup>2</sup> es H o A,

25 R<sup>3</sup> es H, A, CN, COOA, (CH)<sub>n</sub>NHA, (CH)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, (CH)<sub>n</sub>NHCONH<sub>2</sub>, (CH)<sub>n</sub>NHCONHA o (CH)<sub>n</sub>NHCONA<sub>2</sub>,

R<sup>4</sup> es H, SO<sub>2</sub>Ar<sup>2</sup>, A, CN, COOA, (CH)<sub>n</sub>NHA, (CH)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, (CH)<sub>n</sub>NHCONH<sub>2</sub>, (CH)<sub>n</sub>NHCONHA, o (CH)<sub>n</sub>NHCONA<sub>2</sub>,

R<sup>5</sup> es H o A, o no está presente, si ----- es un enlace doble,

30 Ar<sup>1</sup> es fenilo, que opcionalmente está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por Hal, S-A, Ph, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ph, -N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>,

Ar<sup>2</sup> es fenilo, que opcionalmente está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por Hal, A, COOA,

35 A es alquilo o cicloalquilo con 1-12 átomos de C, donde opcionalmente 1-5 átomos de H se sustituyen por F y/o Cl,

- Het es un resto heterocíclico mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático que opcionalmente está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por OOCA, Hal, A,  $(CH_2)_nAr^2$ ,  $(CH_2)_n$ cicloalquilo, OA,  $NH_2$ , NHA,  $NA_2$ ,  $NO_2$ , CN, COOH, COOA,  $CONH_2$ , CONHA,  $CONA_2$ , NHCOA,  $NHCONH_2$ ,  $NHCONA_2$ ,  $NHSO_2A$ , COA,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHA$ ,  $SO_2NA_2$ ,  $SO_2A$ ,  $SOA_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  y  $SCF_3$ , con la condición de que dicho resto heterocíclico contenga 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S, que contenga como mínimo un átomo de N y Het esté unido al sistema cíclico de pirimidinona mediante el N,
- Hal es F, Cl, Br o I,
- n es 0, 1 o 2,
- o las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido mezclas de los mismos en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, caracterizados porque los trastornos se seleccionan entre el grupo compuesto por trastornos hiperproliferativos y no hiperproliferativos.
- Una realización preferida de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I caracterizado porque el compuesto se selecciona entre el grupo compuesto por
- 15 a) 6-bencenosulfonil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona  
 b) 6-bencenosulfonil-2-(p-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona  
 c) 6-bencenosulfonil-2-(o-bromofenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona  
 d) 6-bencenosulfonil-2-(o-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona  
 e) 6-bencenosulfonil-2-[(p-benciloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)ona
- 20 f) 6-bencenosulfonil-2-(o-bifenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona  
 g) 6-bencenosulfonil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona  
 h) 2-fenil-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona  
 i) 2-(p-clorofenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona  
 j) 2-(o-bromofenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- 25 k) 2-(o-fluorofenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona  
 l) 2-(p-benzoiloxifenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona  
 m) 2-(o-bifenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona  
 n) 2-metiltio-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona  
 o) 2-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3)-ona
- 30 p) 2-(p-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3)-ona  
 q) 2-(o-bromofenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3)-ona  
 r) 2-(o-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3)-ona  
 s) 2-[(p-benzoiloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3)-ona  
 t) 2-(o-bifenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3)-ona
- 35 u) 6-bencenosulfonil-6-metil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona

- v) 6-bencenosulfonil-6-etil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona
- w) 6-metil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona
- x) 6-etil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona
- y) 6-metil-2-fenil-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- 5 z) 6-etil-2-fenil-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- aa) 6-bencenosulfonil-7-metil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona
- bb) 6-bencenosulfonil-2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona
- cc) 2-(4-bencilpiperacin-1-il)-6-bencenosulfonil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona
- dd) 6-bencenosulfonil-2-(4-metilpiperacin-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona
- 10 ee) 2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona
- ff) 2-piperacin-1-il-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona
- gg) 2-(morfolin-4-il)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- hh) 2-(4-bencilpiperacin-1-il)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- ii) 2-(4-metilpiperacin-1-il)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona

- 15 y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Las sales adecuadas y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la invención son sales convencionales no tóxicas que incluyen sales de adición de ácido como sales de ácidos orgánicos (p. ej., acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, formato y toluenosulfonato), sales de ácidos inorgánicos (p. ej., clorhidrato, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, nitrato y fosfato), sales con un aminoácido (p. ej., arginina, ácido aspártico y ácido glutámico) o sales de metales como sales de metales alcalinos (p. ej., sal sódica y sal de potasio) y sales de metales alcalinotérreos (p. ej., sal de calcio y sal de magnesio), sales de amonio o sales de bases orgánicas (p. ej., sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de metilpiridina, sal de dicitclohexilamina y sal de N,N'-dibenciletilendiamina).

25 El término «derivados farmacéuticamente utilizables» o «derivados farmacéuticamente aceptables» se considera que significa, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención y los denominados compuestos profármacos. El término se refiere a cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un éster o una amida que, tras su administración a un mamífero, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención o un metabolito activo del mismo. Dichos derivados son evidentes para los expertos en la materia, sin excesiva experimentación, y con referencia a las enseñanzas de Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5ª edición, Vol. 1: Principles and Practice, que se incorpora en este documento por referencia al grado en que muestra los derivados fisiológicamente funcionales.

30 El término «derivados profármacos» se considera que significa, por ejemplo, compuestos de la presente invención que han sido modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que son rápidamente escindidos en el organismo, liberando así principios activos según la invención. Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

40 La invención también se refiere a mezclas de los compuestos según la invención, por ejemplo, mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo, en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Estas son mezclas particularmente preferibles de compuestos estereoisoméricos.

Adicionalmente, la invención comprende las formas polimórficas de los compuestos según la invención, por ejemplo, las formas amorfas y polimorfas cristalinas.

- 5 Según se usa en este documento, el término «solvato» se refiere preferiblemente a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto y un solvente. El término «solvatos» de los compuestos se considera, por tanto, que significa aducciones de moléculas de solvente inertes sobre los compuestos, que se forman debido a sus fuerzas mutuas de atracción. Dichos solventes, para el propósito de la invención, pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Preferiblemente, el solvente usado es un solvente farmacéuticamente aceptable. Entre los ejemplos de solventes idóneos farmacéuticamente aceptables se incluyen, sin limitación, agua, etanol y ácido acético. Más preferiblemente el solvente usado es agua. Los solvatos son, por ejemplo, monohidratos, dihidratos o alcoholatos.
- 10 Algunos de los compuestos descritos en este documento pueden contener uno o más átomos quirales o, por el contrario, pueden ser capaces de existir como dos o más estereoisómeros, que normalmente son enantiómeros y/o diastereoisómeros. En consecuencia, los compuestos de esta invención son mezclas de estereoisómeros, especialmente mezclas de enantiómeros, así como estereoisómeros purificados, especialmente enantiómeros purificados, o mezclas enriquecidas estereoisoméricamente, especialmente mezclas enriquecidas enantioméricamente. También se incluye dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos de la presente invención, así como cualquier mezcla parcial o completamente equilibrada de los mismos. La presente invención también cubre los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores como mezclas con isómeros de los mismos, en los que uno o más centros quirales están invertidos. Además, se entiende que todos los tautómeros y mezclas de tautómeros de los compuestos de la presente invención se incluyen dentro del alcance de los compuestos de la presente invención y, preferiblemente,
- 20 las fórmulas y subfórmulas correspondientes a ellos.
- 25 Los racematos obtenidos se pueden resolver en isómeros mecánica o químicamente mediante métodos conocidos *per se*. Los diastereoisómeros se forman preferiblemente a partir de la mezcla racémica mediante la reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Ejemplos de agentes de resolución adecuados son ácidos ópticamente activos, como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos, como el ácido  $\beta$ -canforsulfónico. También es ventajosa la resolución de enantiómeros con la ayuda de una columna cargada con un agente de resolución ópticamente activo (p. ej., dinitrobenzoilfenilglicina); un ejemplo de eluyente idóneo es una mezcla de hexano/isopropanol/acetonitrilo.
- 30 La resolución por diastereoisómeros también se puede realizar mediante procesos de purificación convencionales, como por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada.
- También es posible, por supuesto, obtener compuestos ópticamente activos de la presente invención mediante los métodos descritos anteriormente usando materias primas que ya son ópticamente activas.
- 35 A menos que se indique lo contrario, se debe entender que la referencia a los compuestos de la presente invención incluye preferiblemente la referencia a las subfórmulas correspondientes a ellos. También se entiende que las siguientes realizaciones, que incluyen usos y composiciones, aunque relatados con respecto a los compuestos de la presente invención, también son preferiblemente aplicables a subfórmulas.
- Según se usa en este documento, los términos «grupo», «resto» y «radical» o «grupos», «restos» y «radicales» se usan normalmente como sinónimos, respectivamente, según la práctica común en la técnica.
- 40 Según se usa en este documento, el término «opcionalmente» significa que el acontecimiento (o acontecimientos) descrito posteriormente puede o no ocurrir, e incluye tanto los acontecimientos que se producen como los acontecimientos que no se producen.
- Según se usa en este documento, el término «sustituido» se refiere preferiblemente a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes mencionados, permitiéndose múltiples grados de sustitución, a menos que se indique lo contrario.
- 45 Son sujeto de la presente invención, especialmente, compuestos de la presente invención en los que uno o más sustituyentes o grupos, preferiblemente la parte principal de los sustituyentes o grupos, tienen un significado que se indica como preferido, más preferido, incluso más preferido o especialmente preferido.
- Según se usa en este documento, el término «halógeno» o «hal» se refiere preferiblemente a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).
- 50 Según se usa en este documento, el término «alquilo» o «A» se refiere preferiblemente a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene de uno a doce átomos de carbono, en la que opcionalmente se sustituyen de 1 a 5 átomos de H por F y/o Cl, permitiéndose múltiples grados de sustitución. Ejemplos de «alquilo» como se

usa en este documento incluyen, aunque sin limitaciones, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo y similares.

5 Según se usa en este documento, el término «cicloalquilo» se refiere preferiblemente a un sistema de anillo cíclico de hidrocarburo no aromático, con uno o más anillos unidos entre sí, teniendo cada anillo preferiblemente entre tres y siete átomos de carbono, que opcionalmente incluye un enlazador alquilo, preferiblemente un enlazador alquilo C<sub>1-6</sub>, a través del cual se puede unir. Opcionalmente, en el «cicloalquilo» se sustituyen de 1 a 5 átomos de H por F y/o Cl, permitiéndose múltiples grados de sustitución. El alquilo o el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> es como se define anteriormente. Como ejemplo, los grupos «cicloalquilo» incluyen, aunque sin limitaciones, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

10 Según se usa en este documento, el término «arilo» o «Ar» se refiere preferiblemente a un anillo de benceno sustituido o a un sistema de anillo de benceno opcionalmente sustituido, en caso de que Ar<sup>1</sup> esté opcionalmente sustituido por Hal, S-A, Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ph, -N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>, en caso de que Ar<sup>2</sup> esté opcionalmente sustituido por Hal, A, COOA, se permiten múltiples grados de sustitución. Entre los ejemplos de grupos «arilo» se incluyen, pero sin limitaciones, fenilo, 2-naftilo, 1-naftilo, bifenilo, antracilo y fenantracilo, así como derivados sustituidos de los mismos.

15 Según se usa en este documento, el término «heterocíclico» o «Het» se refiere preferiblemente a un anillo heterocíclico mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático de tres a doce átomos de carbono, que opcionalmente está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por OOCA, Hal, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>cicloalquilo, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, NHCOA, NHCONH<sub>2</sub>, NHCONA<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, COA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, SOA<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y SCF<sub>3</sub>, con la condición de que dicho resto heterocíclico contenga 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S, que contenga como mínimo un átomo de N y Het esté unido al sistema cíclico de pirimidinona mediante el N. Ejemplos de grupos «heterocíclicos» incluyen, aunque sin limitaciones, tetrahidrofurano, pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, pirrolidina, piperidina, morfolina, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiofeno y similares.

25 La nomenclatura utilizada en este documento para definir los compuestos, especialmente los compuestos según la invención, en general se basa en las normas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, especialmente, para compuestos orgánicos.

30 Uno de los principales mecanismos por el cual la regulación celular se lleva a cabo es mediante la transducción de señales extracelulares a través de la membrana, que a su vez modulan las rutas bioquímicas dentro de la célula. La fosforilación de proteínas representa una vía por la que se propagan las señales intracelulares de molécula a molécula, dando lugar finalmente a una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señales están muy reguladas y a menudo se solapan, como resulta evidente de la existencia de muchas proteína cinasas y fosfatasas. La fosforilación de proteínas se produce predominantemente en restos de serina, treonina o tirosina, por lo que las proteína cinasas se han clasificado según su especificidad por el sitio de fosforilación, es decir, serina/treonina cinasas y tirosina cinasas. Al ser la fosforilación un proceso tan ubicuo dentro de las células y puesto que los fenotipos celulares están en gran medida influenciados por la actividad de estas rutas, actualmente se cree que diversos estados patológicos y/o enfermedades son atribuibles a la activación aberrante o a mutaciones funcionales de los componentes moleculares de las cascadas de cinasas. En consecuencia, se ha prestado considerable atención a la caracterización de estas proteínas y compuestos que son capaces de modular su actividad (para una revisión, véase: Weinstein-Oppenheimer y col. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88: 229-279).

40 Las tirosina cinasas son una clase de enzimas que catalizan la transferencia del fosfato terminal de la adenosina trifosfato a restos tirosina de los sustratos proteicos. Se cree que las tirosina cinasas, a través de la fosforilación del sustrato, tienen una función crucial en la transducción de señales para numerosas funciones celulares. Aunque aún no están claros los mecanismos precisos de la transducción de señales, las tirosina cinasas han demostrado su importancia como factores contribuyentes en la proliferación celular, la carcinogénesis y la diferenciación celular. Las tirosina cinasas se pueden clasificar como tirosina cinasas de tipo receptor o tirosina cinasas de tipo no receptor. Las tirosina cinasas de tipo receptor tienen una parte extracelular, una parte transmembrana y una parte intracelular, mientras que las tirosina cinasas de tipo no receptor son exclusivamente intracelulares.

50 Las tirosina cinasas constan de una gran variedad de receptores transmembrana con diferente actividad biológica. De este modo, se han identificado aproximadamente 20 subfamilias diferentes de tirosina cinasas de tipo receptor. Una subfamilia de tirosina cinasas, conocida como subfamilia HER, está constituida por EGFR, HER2, HER3 y HER4. Entre los ligandos de esta subfamilia de receptores se incluyen el factor de crecimiento epidérmico, TGF- $\alpha$ , anfirregulina, HB-EGF, betacelulina y herregulina. Otra subfamilia de estas tirosina cinasas de tipo receptor es la subfamilia de la insulina, que incluye INS-R, IGF-IR e IR-R. En la subfamilia de PDGF se incluyen los receptores PDGF- $\alpha$  y - $\beta$ , CSFIR, c-kit y FLK-II. Además, existe la familia de FLK, que consta del receptor con dominio inserto cinasa (KDR), la cinasa hepática fetal-1 (FLK-1), la cinasa hepática fetal-4 (FLK-4) y la tirosina cinasa 1 similar a fms (flt-1). Las familias de PDGF y FLK normalmente se tratan juntas debido a las semejanzas entre los dos grupos.

Para una discusión detallada de las tirosina cinasas de tipo receptor, véase Plowman y col., DN & P 7(6): 334-339, 1994, que se incorpora en el presente documento por referencia.

5 Las tirosina cinasas de tipo no receptor constan, asimismo, de varias subfamilias, como Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack y LIMK. Cada una de estas subfamilias se subdivide además en receptores diferentes. Por ejemplo, la subfamilia Src es una de las más grandes. Incluye Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr y Yrk. La subfamilia de enzimas Src se ha asociado a la oncogénesis. Para una discusión más detallada sobre las tirosina cinasas de tipo no receptor, véase Bolen Oncogene, 8: 2025-2031, (1993), que se incorpora en el presente documento por referencia.

10 Tanto las tirosina cinasas de tipo receptor como las de tipo no receptor están implicadas en las rutas de señalización celular que conducen a numerosas situaciones patogénicas, como el cáncer, la psoriasis y las respuestas hiperinmunológicas.

15 Se ha propuesto que diversas tirosina cinasas de tipo receptor y los factores de crecimiento que se unen a ellas, juegan un papel en la angiogénesis, aunque algunas pueden estimular este proceso indirectamente (Mustonen y Alitalo, J. Cell Biol. 129: 895-898, 1995). Una de estas tirosina cinasas de tipo receptor es la cinasa hepática fetal 1, también denominada FLK-1. El análogo humano de FLK-1 es el receptor con dominio inserto cinasa KDR, que también se conoce como receptor 2 del factor de crecimiento de células endoteliales vasculares o VEGFR-2, porque se une a VEGF con alta afinidad. Por último, la versión murina de este receptor se ha denominado también NYK (Oelrichs y col., Oncogene 8 (1): 11-15, 1993). KDR y VEGF son una pareja receptor-ligando que tiene una función vital en la proliferación de células endoteliales vasculares y en la formación y germinación de vasos sanguíneos, conocidas como vasculogénesis y angiogénesis, respectivamente.

20 La angiogénesis se caracteriza por una actividad excesiva del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). VEGF realmente está constituido por una familia de ligandos (Klagsburn y D'Amore, Cytokine & Growth Factor Reviews 7: 259-270, 1996). VEGF se une al receptor de tirosina cinasa transmembrana de alta afinidad KDR y a la tirosina cinasa 1 similar a fms relacionada, también conocida como Flt-1 o receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-1). Los cultivos celulares y experimentos con genes silenciados indican que cada receptor contribuye a aspectos diferentes de la angiogénesis. KDR media en la función mitogénica de VEGF, mientras que Flt-1 parece modular las funciones no mitogénicas, como las asociadas con la adhesión celular. Mediante la inhibición de KDR se modula el nivel de actividad mitogénica de VEGF. De hecho, se ha demostrado que el crecimiento tumoral es susceptible a los efectos angiogénicos de los antagonistas del receptor de VEGF (Kim y col., Nature 362, pág. 841- 844, 1993).

25 Los tumores sólidos pueden, por tanto, tratarse con inhibidores de tirosina, ya que estos tumores dependen de la angiogénesis para la formación de los vasos sanguíneos que son necesarios para sustentar su crecimiento. Entre estos tumores sólidos se incluyen leucemias monocíticas, carcinomas de cerebro, aparato genitourinario, sistema linfático, estómago, laringe y pulmón, como adenocarcinoma de pulmón y carcinoma microcítico de pulmón. Ejemplos adicionales son los carcinomas en los que se observa sobreexpresión o activación de los oncogenes activadores de Raf (por ejemplo, K-Ras y Erb-B). Entre dichos carcinomas se incluyen el carcinoma pancreático y el de mama. Los inhibidores de estas tirosina cinasas son, por tanto, idóneos para la prevención y el tratamiento de enfermedades proliferativas causadas por estas enzimas.

35 La actividad angiogénica de VEGF no se limita a tumores. VEGF es responsable de la actividad angiogénica producida en o cerca de la retina en la retinopatía diabética. Este crecimiento vascular en la retina conduce a la degeneración visual que culmina con la ceguera. Los niveles oculares de ARNm y proteína VEGF se elevan debido a afecciones como la oclusión de la vena retiniana en primates y a niveles de pO<sub>2</sub> reducidos en ratones, lo que conlleva neovascularización. Las inyecciones intraoculares de anticuerpos monoclonales anti-VEGF o inmunofusiones del receptor VEGF inhiben la neovascularización ocular tanto en modelos de primates como de roedores. Independientemente de la causa de la inducción de VEGF en la retinopatía diabética humana, la inhibición del VEGF ocular es adecuada para el tratamiento de esta enfermedad.

40 La expresión de VEGF también aumenta significativamente en regiones hipóxicas de tumores animales y humanos adyacentes a áreas de necrosis. Además, VEGF está regulado por incremento mediante la expresión de los oncogenes Ras, Raf, Scr y p53 mutante (todos ellos importantes en la lucha contra el cáncer). Los anticuerpos monoclonales anti-VEGF inhiben el crecimiento de tumores humanos en ratones desnudos. Aunque las mismas células tumorales continúan expresando VEGF en cultivo, los anticuerpos no reducen su tasa mitótica. De este modo, el VEGF derivado de tumores no funciona como factor mitogénico autocrino. Por consiguiente, VEGF contribuye al crecimiento tumoral *in vivo* estimulando la angiogénesis a través de sus actividades paracrinas quimiotácticas y mitogénicas en las células endoteliales vasculares. Estos anticuerpos monoclonales también inhiben el crecimiento de carcinomas de colon humanos normalmente menos vascularizados en ratones atímicos y reducen el número de tumores originados a partir de células inoculadas.



La expresión de una construcción de unión a VEGF de Flk-1, Flt-1, el homólogo del receptor KDR de ratón truncado para eliminar los dominios citoplásmicos de tirosina cinasa pero que retiene el anclaje a membrana, detiene virtualmente el crecimiento de un glioblastoma trasplantable en ratones, presumiblemente mediante el mecanismo negativo dominante de formación de heterodímeros con receptores VEGF transmembrana de células endoteliales.

5 Las células madre embrionarias, que normalmente crecen como tumores sólidos en ratones desnudos, no producen tumores detectables si se silencian los dos alelos de VEGF. En conjunto, estos datos indican el papel de VEGF en el crecimiento de tumores sólidos. La inhibición de KDR o Flt-1 está implicada en la angiogénesis patológica, siendo estos receptores idóneos para el tratamiento de enfermedades en las que la angiogénesis es parte de la patología global, por ejemplo, la inflamación y la vascularización retiniana diabética, así como diversas formas de cáncer, ya que se sabe que el crecimiento tumoral depende de la angiogénesis (Weidner y col., N. Engl. J. Med., 324, pág. 1-8, 1991).

15 La angiopoyetina 1 (Ang1), un ligando de la tirosina cinasa de tipo receptor específica de endotelio TIE-2, es un nuevo factor angiogénico (Davis y col., Cell, 1996, 87: 1161-1169; Partanen y col., Mol. Cell Biol., 12: 1698-1707 (1992); patentes de EE. UU. Nº 5.521.073; 5.879.672; 5.877.020 y 6.030.831). El acrónimo TIE significa «tirosina cinasa con dominios de homología con Ig y EGF». TIE se utiliza para la identificación de una clase de tirosina cinasas de tipo receptor que se expresan exclusivamente en células endoteliales vasculares y en células hematopoyéticas tempranas. Las cinasas de tipo receptor TIE se caracterizan normalmente por la presencia de un dominio similar a EGF y un dominio similar a la inmunoglobulina (Ig), que consta de unidades plegadas extracelulares estabilizadas mediante puentes disulfuro intercatenarios (Partanen y col. Curr. Topics Microbiol. Immunol., 1999, 237: 159-172). A diferencia de VEGF, que ejerce su función durante las etapas tempranas del desarrollo vascular, Ang1 y su receptor TIE-2 actúan durante las etapas tardías de desarrollo vascular, es decir, durante la transformación vascular (transformación se refiere a la formación de la luz vascular) y maduración (Yancopoulos y col., Cell, 1998:661-664; Peters, K.G., Circ. Res., 1998, 83(3): 342-3; Suri y col., Cell 87, 1171-1180 (1996)).

25 Como consecuencia, se esperaría que la inhibición de TIE-2 interrumpiera la transformación y maduración de un nuevo sistema vascular iniciado por la angiogénesis y debería, así, interrumpirse el proceso de angiogénesis. Además, la inhibición en el sitio de unión al dominio cinasa de VEGFR-2 bloquearía la fosforilación de restos de tirosina y serviría para interrumpir el inicio de la angiogénesis. Debe asumirse, por tanto, que la inhibición de TIE-2 y/o VEGFR-2 debe prevenir la angiogénesis tumoral y servir para frenar o eliminar completamente el crecimiento tumoral. En consecuencia, podría proporcionarse tratamiento para el cáncer y otras enfermedades asociadas con una angiogénesis inapropiada.

35 La presente invención se refiere a métodos para la regulación, modulación o inhibición de TIE-2 en la prevención y/o tratamiento de enfermedades asociadas con una actividad TIE-2 regulada por incremento o alterada. En particular, los compuestos según la invención también pueden emplearse en el tratamiento de determinadas formas de cáncer. Asimismo, los compuestos según la invención se pueden usar para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en determinadas quimioterapias antineoplásicas existentes y/o se pueden usar para restablecer la eficacia de ciertas quimioterapias y radioterapias antineoplásicas existentes.

40 Además, la presente invención se refiere a los compuestos como inhibidores de cinasas Raf. La fosforilación de proteínas es un proceso fundamental para la regulación de las funciones celulares. La acción coordinada tanto de proteína cinasas como de fosfatasas controla los grados de fosforilación y, por consiguiente, la actividad de proteínas diana específicas. Una de las funciones predominantes de la fosforilación de proteínas es en la transducción de señales, donde las señales extracelulares se amplifican y propagan mediante una cascada de acontecimientos de fosforilación y desfosforilación de proteínas, por ejemplo, en la ruta p21<sup>ras</sup>/Raf.

45 El gen p21<sup>ras</sup> se descubrió como un oncogén de los virus de sarcoma de rata Harvey (H-Ras) y Kirsten (K-Ras). En humanos, las mutaciones características en el gen Ras celular (c-Ras) se han asociado con muchos tipos diferentes de cáncer. Se ha demostrado que estos alelos mutantes, que hacen que Ras esté constitutivamente activo, transforman células en cultivo, como por ejemplo, la línea celular murina NIH 3T3.

50 El oncogén p21<sup>ras</sup> es un factor contribuyente principal para el desarrollo y progresión de carcinomas sólidos humanos y está mutado en el 30% de todos los carcinomas humanos (Bolton y col. (1994) Ann. Rep. Med. Chem., 29, 165-74; Bos. (1989) Cancer Res., 49: 4682-9). En su forma normal no mutada, la proteína Ras es un elemento clave de la cascada de transducción de señales dirigida por receptores de factores de crecimiento en casi todos los tejidos (Avruch y col. (1994) Trends Biochem. Sci., 19: 279-83).

55 Bioquímicamente, Ras es una proteína de unión al nucleótido guanina y, alternando entre una forma unida a GTP activada y una forma unida a GDP en reposo, está estrictamente controlada por la actividad GTPasa endógena de Ras y otras proteínas reguladoras. El producto del gen Ras se une al trifosfato de guanosina (GTP) y al difosfato de

- 5 guanosina (GDP) e hidroliza GTP a GDP. Ras está activo en el estado unido a GTP. En los mutantes Ras de células cancerosas, la actividad GTPasa endógena está reducida y, como consecuencia, la proteína transmite señales de crecimiento constitutivas a efectores anterógrados, como por ejemplo, la enzima cinasa Raf. Esto conduce al crecimiento canceroso de las células que portan estos mutantes (Magnuson y col. (1994) *Semin. Cancer Biol.*, 5, 247-53). El protooncogén Ras requiere un protooncogén c-Raf-1 funcionalmente intacto para transducir las señales de crecimiento y diferenciación iniciadas por tirosina cinasas de tipo receptor y no receptor en eucariotas superiores.
- 10 Es necesario que Ras esté activado para la activación del protooncogén c-Raf-1, aunque las etapas bioquímicas a través de las cuales Ras activa la proteína (Ser/Thr) cinasa Raf-1 están ahora bien caracterizadas. Se ha demostrado que la inhibición del efecto de Ras activo por la inhibición de la ruta de señalización de la cinasa Raf mediante la administración de anticuerpos desactivadores frente a la cinasa Raf o mediante la coexpresión de la cinasa Raf dominante negativa o MEK dominante negativa (MAPKK), el sustrato de la cinasa Raf, conduce a la reversión de células transformadas al fenotipo de crecimiento normal (véase Daum y col. (1994) *Trends Biochem. Sci.*, 19, 474-80; Fridman y col. (1994) *J Biol. Chem.*, 269, 30105-8. Kolch y col. (1991) *Nature*, 349, 426-28 y para una revisión Weinstein-Oppenheim y col. *Pharm. & Therap.* (2000), 88, 229-279).
- 15 De forma similar, la inhibición de la cinasa Raf (mediante oligodesoxinucleótidos complementarios) se ha correlacionado *in vitro* e *in vivo* con la inhibición del crecimiento de diversos tipos tumorales humanos (Monia y col., *Nat. Med.* 1996, 2, 668-75).
- 20 Las proteínas cinasas específicas de serina y treonina Raf son enzimas citosólicas que estimulan el crecimiento celular en diversos sistemas celulares (Rapp, U.R. y col. (1988) en *The Oncogene Handbook*; T. Curran, E.P. Reddy y A. Skalka (eds.) Elsevier Science Publishers; Países Bajos, pág. 213-253; Rapp, U.R., y col. (1988) *Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol.* 53: 173-184; Rapp, U.R., y col. (1990) *Inv Curr. Top. Microbiol. Immunol.* Potter y Melchers (eds.), Berlín, Springer-Verlag 166: 129-139).
- Se han caracterizado tres isozimas:
- 25 C-Raf (Raf-1) (Bonner, T.I., y col. (1986) *Nucleic Acids Res.* 14: 1009-1015). A-Raf (Beck, T.W., y col. (1987) *Nucleic Acids Res.* 15: 595-609) y B-Raf (Qkawa, S., y col. (1998) *Mol. Cell. Biol.* 8: 2651-2654; Sithanandam, G. y col. (1990) *Oncogene*: 1775). Estas enzimas difieren en su expresión en varios tejidos. Raf-1 se expresa en todos los órganos y en todas las líneas celulares que se han examinado y A y B-Raf se expresan en los tejidos urogenital y cerebral, respectivamente (Strom, S.M. (1990) *Oncogene* 5: 345-351).
- 30 Los genes Raf son protooncogenes: pueden iniciar la transformación maligna de células cuando se expresan en formas específicamente alteradas. Los cambios genéticos que conducen a la activación oncogénica generan una proteína cinasa constitutivamente activa mediante la eliminación o interferencia con un dominio regulador negativo N-terminal de la proteína (Heidecker, G., y col. (1990) *Mol. Cell. Biol.* 10: 2503-2512; Rapp, U.R., y col. (1987) en *Oncogenes and Cancer*; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima y P. K. Vogt (eds.) Japan Scientific Press, Tokio). La microinyección en células NIH 3T3 de versiones oncogénicamente activadas, pero no de tipo salvaje, de la proteína Raf preparada con vectores de expresión de *Escherichia coli* da lugar a una transformación morfológica y estimula la síntesis de ADN (Rapp, U.R., y col. (1987) en *Oncogenes and Cancer*; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima y P. K. Vogt (ed.) Japan Scientific Press, Tokio; Smith, M. R., y col. (1990) *Mol. Cell. Biol.* 10: 3828-3833).
- 35 En consecuencia, Raf-1 activado es un activador intracelular del crecimiento celular. La proteína serina cinasa Raf-1 es candidata a efector anterógrado de la transducción de señales mitogénicas, puesto que los oncogenes Raf superan la parada de crecimiento resultante de un bloqueo de la actividad celular de Ras debido a una mutación celular (células revertientes Ras) o a la microinyección de anticuerpos anti-Ras (Rapp, U.R., y col. (1988) en *The Oncogene Handbook*, T. Curran, E.P. Reddy y A. Skalka (ed.), Elsevier Science Publishers; Países Bajos, pág. 213-253; Smith, M.R., y col. (1986) *Nature* (London) 320: 540-543).
- 40 La función de c-Raf es necesaria para la transformación mediante diversos oncogenes unidos a membrana y para la estimulación del crecimiento por mitógenos que contiene el suero (Smith, M.R., y col. (1986) *Nature* (London) 320: 540-543). La actividad proteína serina cinasa de Raf-1 se regula mediante mitógenos a través de la fosforilación (Morrison, D.K., y col. (1989) *Cell* 58: 648-657), que también afecta a su distribución subcelular (Olah, Z., y col. (1991) *Exp. Brain Res.* 84: 403; Rapp, U.R., y col. (1988) *Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol.* 53: 173-184. Los factores de crecimiento que activan Raf-1 son el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Morrison, D.K., y col. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 8855-8859), el factor estimulante de colonias (Baccarini, M., y col. (1990) *EMBO J.* 9: 3649-3657), la insulina (Blackshear, P.J., y col. (1990) *J. Biol. Chem.* 265: 12115-12118), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) (Morrison, R.K., y col. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 8855-8859), la interleucina-2 (Turner, B.C., y col. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:1227) y la interleucina-3 y el factor
- 45 estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (Carroll, M.P., y col. (1990) *J. Biol. Chem.* 265: 19812-19817).
- 50
- 55

Después del tratamiento de células con mitógeno, la proteína serina cinasa Raf-1 transitoriamente activada se trasloca al área perinuclear y al núcleo (Olah, Z., y col. (1991) *Exp. Brain Res.* 84: 403; Rapp, U.R., y col. (1988) *Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol.* 53: 173-184). Las células que contienen Raf activado tienen alterado su patrón de expresión génica (Heidecker, G., y col. (1989) en *Genes and signal transduction in multistage carcinogenesis*, N. Colburn (ed.), Marcel Dekker, Inc., Nueva York, pág. 339-374) y los oncogenes Raf activan la transcripción a partir de promotores dependientes de Ap-1/PEA3 en ensayos de transfección transitoria (Jamal, S., y col. (1990) *Science* 344: 463-466; Kaibuchi, K., y col. (1989) *J. Biol. Chem.* 264: 20855-20858; Wasylyk, C., y col. (1989) *Mol. Cell. Biol.* 9: 2247-2250).

Existen al menos dos rutas independientes para la activación de Raf-1 por mitógenos extracelulares: una que incluye a la proteína cinasa C (KC) y una segunda iniciada por proteína tirosina cinasas (Blackshear, P.J., y col. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:12131-12134; Kovacina, K.S., y col. (1990) *J. Biol. Chem.* 265: 12115-12118; Morrison, D.K., y col. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 8855-8859; Siegel, J.N., y col. (1990) *J. Biol. Chem.* 265: 18472-18480; Turner, B.C., y col. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 1227). En cada caso, la activación implica la fosforilación de la proteína Raf-1. La fosforilación de Raf-1 puede ser consecuencia de una cascada de cinasas amplificadas por la autofosforilación o puede estar causada en su totalidad por la autofosforilación iniciada tras la unión de un posible ligando activador al dominio regulador de Raf-1, análogo a la activación de PKC por diacilglicerol (Nishizuka, Y. (1986) *Science* 233: 305-312).

La proteína cinasa PKB (también conocida como AKT y RAC-PK) es un miembro de la familia AKT/PKB de serina/treonina cinasas y se ha demostrado que participa en un grupo diverso de rutas de señalización en neoplasias malignas humanas (Nicholson y col., *Cell. Signal.*, 2002, 14, 381-395). PKB, como otros miembros de la familia AKT/PKB, se localiza en el citosol de células no estimuladas y se trasloca a la membrana celular tras la estimulación. La traslocación de PKB se puede activar por numerosos ligandos, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento de fibroblastos básico, por el estrés celular, como por ejemplo, choque térmico e hiperosmolaridad, así como por insulina (Bos, *Trends Biochem. Sci.*, 1995, 20, 441-442), y otros estudios han demostrado que esta activación se realiza a través de la cinasa PI3 que es sensible a wortmanina (Franke y col., *Science*, 1997, 275, 665-668). Una vez localizada en la membrana plasmática, se ha demostrado que PKB media en varias funciones dentro de la célula, como la apoptosis, los efectos metabólicos de la insulina, la inducción de diferenciación y/o proliferación, la síntesis de proteínas y las respuestas al estrés (Alessi y Cohen, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 1998, 8: 55-62; Downward, *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1998, 10, 262-267).

PKB fue clonada independientemente en 1991 por tres grupos (Bellacosa y col., *Science*, 1991, 254, 274-277; Coffey y Woodgett, *Eur. J. Biochem.*, 1991, 201, 475-481; Jones y col., *Cell Regul.*, 1991, 2, 1001-1009), aunque su asociación con el carcinoma gástrico primario humano había sido reconocida ya en 1987 (Staal y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 1987, 84, 5034-5037). La secuenciación de PKB $\alpha$  mostró la homología dentro de los dominios cinasa con las isozimas PKA (aproximadamente el 68%) y PKC (aproximadamente el 73%) (Jones y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1991, 88, 4171-5), un hecho que llevó a rebautizarla como PKB. Existen tres isoformas celulares de PKB y dos variantes de ajuste (PKB $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\beta$ 1,  $\gamma$ 1; Brazil y col. *Trends in Bio Sci*, 2001, 26, 657-663). Se descubrió que PKB $\alpha$  está amplificada o sobreexpresada en adenocarcinomas gástricos y en una línea celular de cáncer de mama (Staal y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1987, 84, 5034-7; Jones y col., *Cell Regul.*, 1991, 2, 1001-9). PKB $\beta$  está amplificada o sobreexpresada en el 3% de cánceres de mama (Bellacosa y col., *Int. J. Cancer*, 1995 64, 280-5), el 12% de cánceres de páncreas (Cheng y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1996, 93, 3636-41) y el 15% de cánceres de ovario (Bellacosa y col., *Int. J. Cancer*, 1995, 64, 280-5; Cheng y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89, 9267-71).

PKB $\gamma$  está sobreexpresada en el cáncer de mama deficiente en receptores de estrógenos y en líneas celulares de próstata independientes de andrógenos (Nakatani y col., *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 21528-32).

Se ha propuesto que PKB es un gen que está implicado en el reordenamiento cromosómico en la banda cromosómica 14q32. Se sabe que este locus sufre reordenamiento en neoplasias malignas de células T humanas, como por ejemplo, leucemias prolinfocíticas y leucemias infantiles de linaje mixto (Staal y col., *Genomics*, 1988, 2, 96-98).

PKB también tiene su función en la prevención de la «muerte celular programada» o apoptosis mediante la fosforilación inhibitoria de ASK-1, Bad, caspasa-9 y FKHR (para una revisión, véase Nicholson y col., *Cell Signalling* 2001, 14, 281-395). Se ha demostrado que PKB proporciona una señal de supervivencia (para una revisión, véase Lawlor y col., *J. of Cell Science* 2001, 114, 2903-2910) a las células para protegerlas de diversos agentes, como la radiación UV (Dudek y col., *Science*, 1997, 275, 661-665), la privación de IGF-1 procedente de las células neurales, la pérdida de adhesión a la matriz celular, el estrés y el choque térmico (Alessi y Cohen, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 1998, 8: 55-62).

5 La fosfatasa específica doble PTEN (fosfatasa y homólogo de tensina deletado en el cromosoma diez) aumenta el nivel de PtdIns(3, 4, 5)P<sub>3</sub> en la célula mediante la desfosforilación de dicho compuesto. PtdIns(3, 4, 5)P<sub>3</sub> se une al dominio PH (dominio de homología de Pleckstrin) de PKB. Esta unión es un paso esencial para la traslocación a membrana y la activación de PKB. PTEN es un gen supresor tumoral mutado en una gran proporción de líneas celulares de glioblastoma y melanoma, carcinomas de próstata avanzados y carcinomas de endometrio. Además, está deletado en > 80% de los pacientes con afecciones hereditarias, como, por ejemplo, la enfermedad de Cowden, la enfermedad de Lhermitte-Duclose y el síndrome de Bannayan-Zonana. Los pacientes muestran muchos aspectos similares, como múltiples tumores benignos (hamartomas) y mayor susceptibilidad a neoplasias malignas de mama y tiroides (Di Cristofano y col. Cell, 2000, 100, 387-390).

10 Las líneas celulares de ratones PTEN<sup>+/-</sup> heterocigotos (los ratones PTEN<sup>-/-</sup> heterocigotos no son viables) muestran un aumento de los niveles de PtdIns(3, 4, 5)P<sub>3</sub> paralelo a la mayor actividad PKB, con reducción concomitante de la sensibilidad a la apoptosis (Di Cristofano y col. Nat. Genet. 1998, 19, 348-355; Stambolic y col., Cell, 1998, 95, 29-39, Myers y col., Proc. Natl. Acad. Si. U.S.A., 1998, 96: 13513-13518).

15 PKB también es capaz de estimular la progresión del ciclo celular inhibiendo al inhibidor del ciclo celular p21 (Zhou y col.; Nat. Cell Biol., 2002, 3: 245-252).

Estos hallazgos pueden explicar la sobreexpresión de PKB observada en células cancerosas, lo que permite la supervivencia y proliferación preferenciales de los carcinomas evitando su progresión normal a la apoptosis.

20 Actualmente no existen agentes terapéuticos conocidos que inhiban eficazmente la actividad de PKB. Por consiguiente, sigue existiendo una necesidad desde hace tiempo de agentes adicionales que sean capaces de inhibir eficazmente la función de PKB para la activación de proteínas proapoptóticas en todo tipo de cánceres como agentes quimioterapéuticos.

La identificación de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de proteína cinasas y que pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento de diversas enfermedades es, por tanto, deseable y un objetivo de la presente invención.

25 De este modo, una realización preferida adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos.

Una realización preferida adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, que están causados, mediados y/o propagados por proteína cinasas.

30 Normalmente, los trastornos discutidos en el presente documento se dividen en dos grupos: trastornos hiperproliferativos y no hiperproliferativos. En este contexto, la infección o enfermedades infecciosas, psoriasis, artritis, inflamación, endometriosis, deformidad cicatricial, hiperplasia prostática benigna, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes e inmunodeficiencias deben ser consideradas como trastornos no cancerosos, de los cuales la infección, artritis, inflamación, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes e inmunodeficiencias son normalmente considerados trastornos no hiperproliferativos. En este contexto, el cáncer cerebral, cáncer de pulmón, cáncer espinocelular, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer hepático, cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer esofágico, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, linfoma, leucemia crónica y leucemia aguda deben ser considerados como trastornos cancerosos, todos los cuales se consideran normalmente trastornos hiperproliferativos.

35 Así, una realización preferida de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, caracterizada porque los trastornos se seleccionan entre el grupo compuesto por trastornos hiperproliferativos y no hiperproliferativos.

En una realización preferida de la presente invención el trastorno no es canceroso.

45 Por tanto, los compuestos de fórmula I se pueden utilizar para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos que se seleccionan entre el grupo compuesto por psoriasis, artritis, artritis reumatoide, inflamación, endometriosis, deformidad cicatricial, infecciones, infección por *Helicobacter pylori*, infección por el virus Influenza A, hiperplasia prostática benigna, inmunodeficiencias, enfermedad autoinmune, enfermedades inmunológicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis, aterosclerosis, restenosis, enfermedad vascular, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal y trastornos de la angiogénesis, trastornos proliferativos de células mesangiales, nefropatía diabética, retinopatía diabética,

50

nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplante de órganos, glomerulopatías, trastornos metabólicos y enfermedades neurodegenerativas.

5 Las infecciones según la invención incluyen, aunque sin limitaciones, las infecciones causadas por microorganismos patógenos, como bacterias, hongos, virus y protozoos, por ejemplo, gripe (Pleschka, S. y col. *Nature Cell Biol.* 2001, 3, páginas 301-305), retrovirus, por ejemplo, infección por VIH (Yang, X. y col. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, páginas 27981-27988; Popik, W., y col., *Mol Cell Biol.* 1996, 16, páginas 6532-6541), hepatitis B (Benn, J., y col., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1995, 92, páginas 11215-11219), hepatitis C (Aoki y col. *J. Virol.* 2000, 74, páginas 1736-1741), papilomavirus, parainfluenza, rinovirus, adenovirus, *Helicobacter pylori* e infecciones víricas y bacterianas de la piel (p. ej., herpes labial, verrugas, varicela, molusco contagioso, herpes zóster, furúnculos, celulitis, erisipelas, impétigo, 10 tiña, pie de atleta y dermatofitosis).

Además, una realización preferida de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, caracterizada porque los trastornos se seleccionan entre el grupo compuesto por trastornos hiperproliferativos.

15 Existen muchos trastornos asociados con una desregulación de la proliferación celular. Entre las afecciones de interés se incluyen, aunque sin limitaciones, las siguientes. Los compuestos en cuestión son útiles para el tratamiento de diversas afecciones en las que existe proliferación y/o migración de células de músculo liso y/o células inflamatorias dentro de la capa íntima de un vaso, lo que origina un flujo sanguíneo restringido a través de dicho vaso, por ejemplo, lesiones oclusivas de la neointima. Entre las vasculopatías oclusivas de interés se incluyen la 20 aterosclerosis, vasculopatía coronaria del injerto tras un trasplante, estenosis de injerto de vena, estenosis de injerto protésico perianastomótico, restenosis tras angioplastia o colocación de endoprótesis y similares.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula I muestran preferiblemente propiedades antiangiogénicas. Así, los compuestos de la presente invención se pueden emplear ventajosamente en el tratamiento de una o más enfermedades que afectan a mamíferos y que se caracterizan por proliferación celular en el área de trastornos asociados con neovascularización y/o permeabilidad vascular, como trastornos proliferativos de vasos sanguíneos como artritis y restenosis; trastornos fibróticos como cirrosis hepática y aterosclerosis; trastornos proliferativos de células mesangiales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplante de órgano y glomerulopatías, además de trastornos metabólicos como psoriasis, diabetes mellitus, curación de heridas crónicas, inflamación y enfermedades neurodegenerativas. 25

30 El proceso de angiogénesis es el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, generalmente capilares, a partir de la vasculatura preexistente. La angiogénesis implica (i) activación de células endoteliales; (ii) aumento de la permeabilidad vascular; (iii) posterior disolución de la membrana basal y extravasación de componentes plasmáticos que conducen a la formación de una matriz extracelular provisional de gel de fibrina; (iv) proliferación y movilización de células endoteliales; (v) reorganización de las células endoteliales movilizadas para formar capilares funcionales, (vi) formación de asas capilares y (vii) depósito de membrana basal y reclutamiento de células perivasculares hacia 35 los vasos recién formados.

La angiogénesis normal se activa durante el crecimiento tisular, desde el desarrollo embrionario hasta la madurez, y luego entra en un periodo de relativa quiescencia durante la edad adulta.

40 La angiogénesis normal también se activa durante la curación de heridas y en determinados estadios del ciclo reproductor femenino. La angiogénesis inapropiada o patológica se ha asociado con varios estados patológicos como diversas retinopatías, enfermedad isquémica, aterosclerosis, trastornos inflamatorios crónicos, artritis reumatoide y cáncer. El papel de la angiogénesis en estados patológicos se discute, por ejemplo, en Fan y col., *Trends in Pharmacol. Sci.* 16:54 66; Shawver y col., *DOT Vol. 2*, N° 2 febrero 1997; Folkmann, 1995, *Nature Medicine* 1:27-31.

45 En el caso del cáncer se ha demostrado que el crecimiento de tumores sólidos depende de la angiogénesis (véase Folkman, J., *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, 82, 4-6). En consecuencia, marcar como objetivo las rutas proangiogénicas es una estrategia ampliamente perseguida para proporcionar nuevos agentes terapéuticos en estas áreas de enormes necesidades médicas incumplidas.

50 En el proceso de angiogénesis están implicadas varias proteína cinasas. Los factores de crecimiento endotelial (p. ej., el factor de crecimiento endotelial vascular, VEGF) activan tirosina cinasas de tipo receptor (p. ej., VEGFR-2) y envían señales a través de la cascada de cinasas Ras/Raf/Mek/Erk. La activación de VEGFR-2 por VEGF es un paso crítico en la ruta de transducción de señales que inicia la angiogénesis de tumores. La expresión de VEGF puede ser constitutiva para las células tumorales y también puede regularse por incremento en respuesta a ciertos estímulos. Uno de dichos estímulos es la hipoxia, donde la expresión de VEGF está regulada por incremento tanto en el tumor como en los tejidos asociados del hospedador. El ligando de VEGF activa VEGFR-2 mediante la unión

- con su sitio de unión a VEGF extracelular. Esto conduce a la dimerización de receptores VEGFR y a la autofosforilación de restos tirosina en el dominio cinasa intracelular de VEGFR-2. El dominio cinasa funciona transfiriendo un fosfato desde ATP a los restos tirosina, proporcionando así sitios de unión para la señalización de proteínas posteriores en la cascada a VEGFR-2, dando lugar finalmente al inicio de la angiogénesis (McMahon, G., *The Oncologist*, Vol. 5, No. 90001, 3-10, abril 2000).
- 5 Los ratones con una alteración dirigida en el gen B-raf mueren por defectos vasculares durante el desarrollo (Wojnowski, L., y col. 1997, *Nature genetics* 16, páginas 293-296). Estos ratones muestran defectos en la formación del sistema vascular y en la angiogénesis, por ejemplo, vasos sanguíneos dilatados y aumento de muerte apoptótica de células endoteliales diferenciadas.
- 10 Las enfermedades en las que existe hiperproliferación y remodelación o reparación tisular o tejido reproductivo, por ejemplo, carcinoma uterino, testicular o de ovario, endometriosis, carcinoma espinocelular o carcinoma epitelial glandular de cuello del útero, etc., se reducen en número de células mediante la administración de los compuestos en cuestión. El crecimiento y la proliferación de células neurales también es de interés.
- 15 Las células tumorales se caracterizan por el crecimiento descontrolado, invasión de tejidos circundantes y diseminación metastásica a sitios distantes. El crecimiento y la expansión requieren la capacidad, no solo de proliferar, sino también de modular por disminución la muerte celular (apoptosis) y activar la angiogénesis para producir una neovascularización tumoral.
- Una realización preferida de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, caracterizada porque el trastorno es cáncer.
- 20 Por tanto, una realización preferida de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula general I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, caracterizada porque los trastornos se seleccionan entre el grupo compuesto por carcinomas, por ejemplo, melanoma, cáncer cerebral, cáncer de pulmón, carcinoma de pulmón no microcítico, carcinoma transicional o espinocelular de vías urinarias, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer de duodeno, cáncer ductal, cáncer de endometrio, cáncer de estómago, cáncer colorrectal, cáncer hepático, cáncer renal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer esofágico, cáncer ginecológico, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, mucosa bucal displásica, poliposis, cáncer bucal invasivo, etc.; neoplasias malignas neurológicas, por ejemplo, neuroblastoma, gliomas, etc.; neoplasias malignas hematológicas, por ejemplo, leucemia aguda infantil, linfomas no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, células T cutáneas malignas, micosis fungoide, linfoma cutáneo de células T no MF, papulosis linfomatoide, hiperplasia linfoide cutánea rica en células T, pénfigo vesicular, lupus eritematoso discoide, liquen plano, etc. y similares.
- 25 Los tumores de tejido neural son de particular interés, por ejemplo, gliomas, neuromas, etc. Algunos cánceres de particular interés son los cánceres de mama, que son principalmente de los subtipos adenocarcinoma. El carcinoma ductal *in situ* es el tipo más frecuente de cáncer de mama no invasivo. En el carcinoma ductal *in situ*, las células malignas no metastatizan a través de las paredes de los conductos dentro del tejido adiposo de la mama. El carcinoma ductal infiltrante (o invasivo) (CDI) metastatiza a través de la pared del conducto e invade el tejido adiposo de la mama. El carcinoma lobular infiltrante (o invasivo) (CLI) es similar al CDI en que tiene la posibilidad de metastatizar en cualquier sitio del organismo. Aproximadamente del 10 al 15% de los cánceres de mama invasivos son carcinomas lobulares invasivos.
- 30 También es de interés el carcinoma de pulmón no microcítico. El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) está constituido por tres subtipos generales de cáncer de pulmón. El carcinoma epidermoide normalmente se inicia en uno de los conductos bronquiales más grandes y crece de forma relativamente lenta. El tamaño de estos tumores puede oscilar desde muy pequeño a bastante grande. El adenocarcinoma empieza creciendo cerca de la superficie externa del pulmón y puede variar en cuanto a tamaño y velocidad de crecimiento. Algunos de los adenocarcinomas de crecimiento lento se describen como cánceres de células alveolares. El carcinoma de células grandes se inicia cerca de la superficie del pulmón, crece rápidamente y, por lo general, ha crecido bastante cuando se diagnostica. Otras formas menos frecuentes de cáncer de pulmón son carcinoide, cilindroma, mucoepidermoide y mesotelioma maligno.
- 35 El melanoma es un tumor maligno de melanocitos. Aunque la mayoría de los melanomas se originan en la piel, también pueden hacerlo a partir de superficies mucosas o en otros sitios a los que migran las células de la cresta neural. Los melanomas se producen predominantemente en adultos y más de la mitad de los casos se originan en áreas aparentemente normales de la piel. El pronóstico se ve afectado por factores clínicos e histológicos, así como por la localización anatómica de la lesión. El grosor y/o nivel de invasión del melanoma, el índice mitótico, los linfocitos infiltrantes del tumor y la ulceración o hemorragia en el sitio primario también afectan al pronóstico. La
- 40 La estadificación clínica se basa en si el tumor se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales o a sitios distantes.
- 45
- 50
- 55

En el caso de enfermedades clínicamente confinadas al sitio primario, cuanto mayor es el grosor y la profundidad de la invasión local del melanoma, mayor es la posibilidad de metástasis de ganglios linfáticos y peor es el pronóstico. El melanoma puede diseminarse por extensión local (a través de los vasos linfáticos) y/o por rutas hematógenas a sitios distantes. Cualquier órgano puede estar afectado por metástasis, aunque los pulmones y el hígado son los sitios más frecuentes.

Otras enfermedades hiperproliferativas de interés se refieren a la hiperproliferación epidérmica, remodelación y reparación tisular. Por ejemplo, la inflamación cutánea crónica en la psoriasis se asocia con queratinocitos epidérmicos hiperplásicos, así como con células mononucleares infiltrantes, como células T CD4+ de memoria, neutrófilos y macrófagos.

La proliferación de células inmunes se asocia con varios trastornos autoinmunes y linfoproliferativos. Son enfermedades de interés la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y la diabetes mellitus dependiente de insulina. Las pruebas sugieren que las anomalías en la apoptosis intervienen en la patogénesis del lupus eritematoso sistémico (LES). Otras afecciones linfoproliferativas son el trastorno hereditario de apoptosis de linfocitos, que es un síndrome linfoproliferativo autoinmune, así como diversas leucemias y linfomas. Los síntomas de alergias a agentes medioambientales y alimentarios, así como la enfermedad inflamatoria intestinal, también puede aliviarse por los compuestos de la invención.

Para el uso en los métodos en cuestión, los compuestos en cuestión se pueden formular con agentes farmacéuticamente activos diferentes a los compuestos según la invención, especialmente otros fármacos antimetastásicos, antineoplásicos o antiangiogénicos. Entre los compuestos angiostáticos de interés se incluyen angiostatina, endostatina, péptidos carboxilo terminales del colágeno alfa (XV), etc. Los agentes citotóxicos y citostáticos de interés incluyen adriamicina, aleran, Ara-C, BICNU, busulfán, CNNU, cisplatino, citoxán, daunorrubicina, DTIC, 5-FU, hidrea, ifosfamida, metotrexato, mitramicina, mitomicina, mitoxantrona, mostaza nitrogenada, velban, vincristina, vinblastina, VP-16, carboplatino, fludarabina, gemcitabina, idarrubicina, irinotecán, leustatina, navelbina, taxol, taxotere, topotecán, etc. Por ejemplo, en el caso de afecciones óseas, las combinaciones que podrían ser favorables incluyen aquellas con bifosfonatos antirresorción, como alendronato y risedronato; bloqueantes de integrinas (como se define con más detalle más adelante), como antagonistas de  $\alpha_v\beta_3$ ; estrógenos conjugados usados en terapia hormonal de sustitución, como PREMPRO<sup>®</sup>, PREMARIN<sup>®</sup> y ENDOMETRION<sup>®</sup>; moduladores selectivos de receptores de estrógenos (MSRE), como raloxifeno, droloxifeno, CP-336,156 (Pfizer) y lasofoxifeno; inhibidores de la catepsina K; e inhibidores de la bomba de protones dependiente de ATP.

Los presentes compuestos también son idóneos para la combinación con agentes antineoplásicos conocidos. Estos fármacos antineoplásicos conocidos incluyen los siguientes: moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores retinoides, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa y otros inhibidores de la angiogénesis. Los presentes compuestos son particularmente idóneos para su administración al mismo tiempo que la radioterapia. Se han descrito en la técnica los efectos sinérgicos de la inhibición de VEGF en combinación con la radioterapia (véase el documento WO00/61186).

Por tanto, una realización preferida de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula general I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, caracterizada porque una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según la presente invención se administra en combinación con un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores retinoides, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteína proteasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de receptores de factores de crecimiento e inhibidores de la angiogénesis.

Adicionalmente, una realización preferida de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula general I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, caracterizada porque una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según la presente invención se administra en combinación con radioterapia y con un compuesto seleccionado entre el grupo formado por moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores retinoides, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteína proteasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de receptores de factores de crecimiento e inhibidores de la angiogénesis.

«Moduladores de receptores de estrógenos» se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de estrógenos al receptor, independientemente del mecanismo. Entre los ejemplos de moduladores de receptores de estrógenos se incluyen tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-

dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646.

5 «Moduladores de receptores de andrógenos» se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de andrógenos al receptor, independientemente del mecanismo. Entre los ejemplos de moduladores de receptores de andrógenos se incluyen finasterida y otros inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

10 «Moduladores de receptores retinoides» se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de retinoides al receptor, independientemente del mecanismo. Entre los ejemplos de tales moduladores de receptores retinoides se incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico,  $\alpha$ -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenil retinamida.

«Agentes citotóxicos» se refiere a compuestos que dan lugar a la muerte celular, principalmente a través de la acción directa sobre la función celular, o inhibiendo o interfiriendo con la mitosis celular, y que incluyen agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercalantes, inhibidores de microtubulina e inhibidores de la topoisomerasa.

15 Entre los ejemplos de agentes citotóxicos se incluyen, aunque sin limitaciones, tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fote-  
mustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida,  
20 nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irfulveno, dexifosfamida, cis-aminodichloro(2-metilpiridina) platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de  
(trans,trans,trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis[diamina(cloro)platino (II)], diarizidinil-  
espermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina,  
daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-  
desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755 y 4-  
desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (véase el documento WO 00/50032).

25 Entre los ejemplos de inhibidores de la microtubulina se incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-  
desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina,  
RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-  
metoxifenil)bencenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolin-L-prolina-t-  
butilamida, TDX258 y BMS188797.

30 Algunos ejemplos de inhibidores de topoisomerasa son topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán,  
6-etoxipropionil-3',4'-O-exobenciliden- chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridin-2- (6H)-  
propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]-  
piran[3',4':b,7]indolizina[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)-campotecina,  
35 BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-  
desoxietopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida,  
asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-  
5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxi-  
benzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-  
40 dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-  
9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-  
hidroxi-7H-inden[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Entre los «agentes antiproliferativos» se incluyen oligonucleótidos complementarios de ARN y ADN, como G3139,  
ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001 y antimetabolitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina,  
45 doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de  
fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-  
metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-  
desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina,  
ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il(S)-etil]-  
50 2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-  
formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diaza-tetraciclo(7.4.1.0.0)tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol,  
dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosil citosina y 3-aminopiridin-2-  
carboxaldehído de tiosemicarbazona. Los «agentes antiproliferativos» también incluyen anticuerpos monoclonales  
frente a factores de crecimiento, aparte de los enumerados entre los «inhibidores de la angiogénesis», como  
55 trastuzumab y genes supresores tumorales, como p53, que se puede administrar a través de transferencia génica  
mediada por virus recombinantes (véase la patente de EE. UU. N° 6.069.134, por ejemplo).

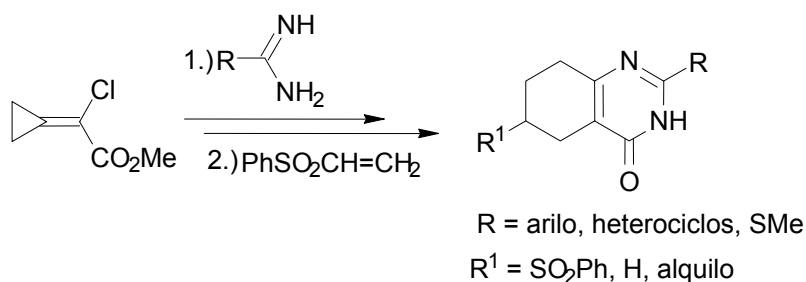


Sorprendentemente, el problema de preparar tales derivados de tetra- y dihidroquinazolinona se solucionó escogiendo fenilvinilsulfona (R. V. C. Carr, L. Paquette, J. Amer. Chem. Soc. 1980, 102, 853–855; R. V. C. Carr, R. V. Williams, L. Paquette, J. Org. Chem. 1983, 48, 4976–4986) como dienófilo, que sufre una reacción de Diels-Alder regioselectiva y proporciona aductos idóneos para la posterior derivatización. Aunque esta sulfona se ha utilizado como dienófilo en una reacción de Diels-Alder intramolecular con un anillo de ciclobuteno (E. J. Bush, D. W. Jones, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, 3531–3536; E. J. Bush, D. W. Jones, T. P. Mark, Tett. Lett. 1994, 35, 9755–9758; T. Kametani, Y. Suzuki, T. Honda, Chem. Pharma. Bull. 1986, 34, 4971–4977), nunca se ha conseguido una adición intermolecular regioselectiva al anillo de ciclobuteno.

Por tanto, la presente invención se refiere a la síntesis de tetra- y dihidroquinazolinonas 2-arilo, 2-amino y 2-aril-6-alquilo sustituidas mediante una adición regioselectiva de fenilvinilsulfona a pirimidinonas aneladas con ciclobuteno y posterior alquilación en CH(SO<sub>2</sub>Ph) seguido de la eliminación reductiva del grupo sulfonilo.

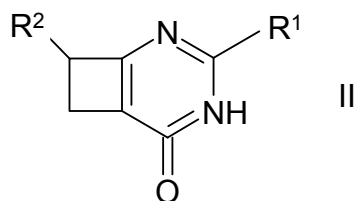
En condiciones básicas (Et<sub>3</sub>N, dioxano), la amidinas (véase la fórmula 2) sufren adición de Michael a 2-cloro-2-ciclopropilidenacetato de metilo (véase la fórmula 1) limpiamente, seguido de una reacción de apertura del anillo de ciclopropilo para proporcionar pirimidinonas aneladas con ciclobuteno (véase la fórmula 3) con rendimientos del 68–83%. La reacción térmica de apertura del anillo de este último a 175°C seguida de la cicloadición de Diels-Alder regioselectiva con fenilvinilsulfona proporciona derivados de 2-aril-6-(fenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinona (véase la fórmula 5) con rendimientos del 43-83%. La eliminación básica del grupo sulfonilo y la posterior hidrogenación conduce a derivados de 2-ariltetrahidroquinazolinona (véase la fórmula 7) con rendimientos excelentes. La desprotonación en el centro sulfona, la alquilación y la eliminación del grupo sulfona, seguido de hidrogenación proporciona tetrahidroquinazolinonas 2,6-disustituidas (véanse las fórmulas 10 a-b). La sustitución nucleófila del grupo SMe de la fórmula 3g con aminas secundarias produce 2-aminotetrahidroquinazolinonas (véanse las fórmulas 14 a-c).

En conclusión, las pirimidinonas aneladas con ciclobuteno (véanse las fórmulas 3a-g) preparadas mediante adición de Michael de amidinas a 2-cloro-2-ciclopropilidinaacetato de metilo (véase la fórmula 1) sufren una apertura térmica del anillo y una reacción de Diels-Alder regioselectiva con fenilvinilsulfona. Hemos eliminado con éxito el grupo sulfona mediante un procedimiento de dos etapas con reacciones de eliminación básica del PhSO<sub>2</sub>H e hidrogenación. Hemos desarrollado un método para transformar nitrilos aromáticos en derivados 2-aril-6-alquil-tetrahidroquinazolinona (véanse las fórmulas 10a-b) en 5 etapas simples con buenos rendimientos globales utilizando el elemento estructural de ciclopropilo de 5 carbonos del 2-cloro-2-ciclopropilidinaacetato de metilo (véase la fórmula 1).

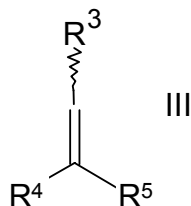


Por eso, una realización preferida de la presente invención es un método para la fabricación de un compuesto según la fórmula I,

a) donde es un enlace simple, caracterizado porque un compuesto de fórmula II,



donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III,



donde  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido anteriormente, o

5 b) donde  $\overset{\text{-----}}{\text{C}=\text{C}}$  es un enlace doble, caracterizado porque  $R^4\text{-H}$  se elimina de un compuesto de fórmula I, donde  $R^4$  es  $\text{SO}_2\text{Ar}^2$  y  $\overset{\text{-----}}{\text{C}-\text{C}}$  es un enlace simple, o

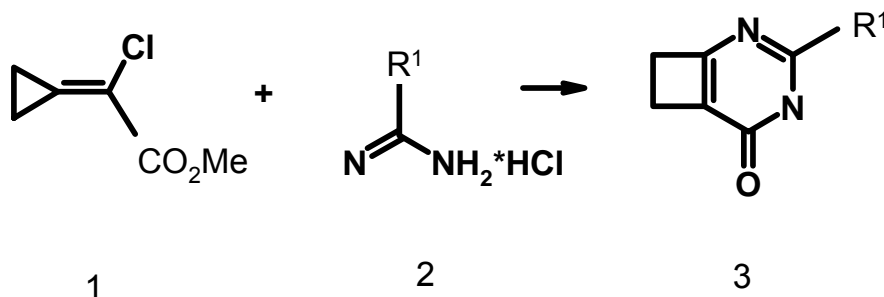
c) donde  $\overset{\text{-----}}{\text{C}-\text{C}}$  es un enlace simple, caracterizado porque en un compuesto de fórmula I, donde  $\overset{\text{-----}}{\text{C}=\text{C}}$  es un enlace doble, dicho enlace doble se transforma en un enlace simple mediante hidratación, o

d) caracterizado porque un resto  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y/o  $R^5$ , como se define en la fórmula I, se convierte en otro resto  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y/o  $R^5$ , mediante, p. ej.,

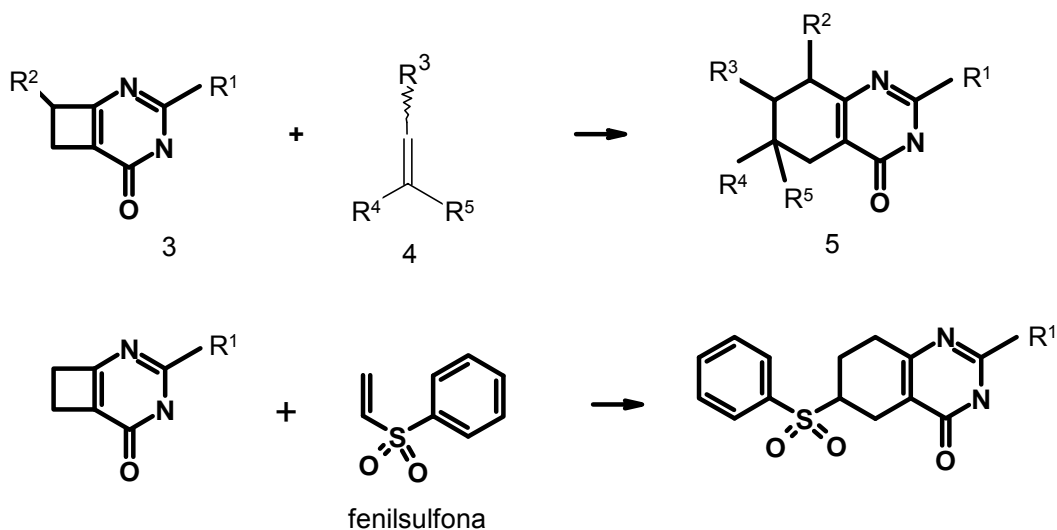
- 10 i. introducción de un grupo alquilo,  
 ii. conversión de un resto S-A en un resto Het, o

caracterizado porque un compuesto de fórmula I se aísla y/o trata con un ácido o base, para obtener la sal del mismo.

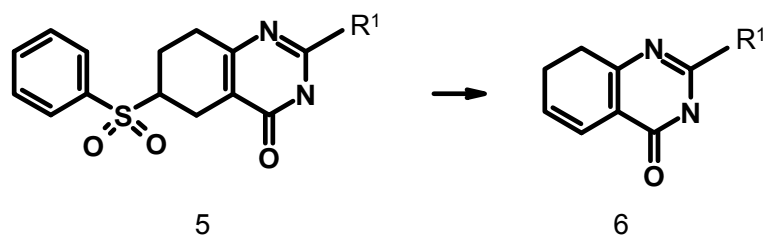
15 En una primera etapa un compuesto según la fórmula 3 se obtiene agitando una solución de 2-cloro-2-ciclopropilidinaacetato de metilo (véase la fórmula 1) con un exceso de amidinas según la fórmula 2 en presencia de una base amina orgánica. Los solventes son preferentemente éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, las bases utilizadas son preferentemente diisopropildietilamina, trietilamina, la temperatura es preferentemente la temperatura ambiente.



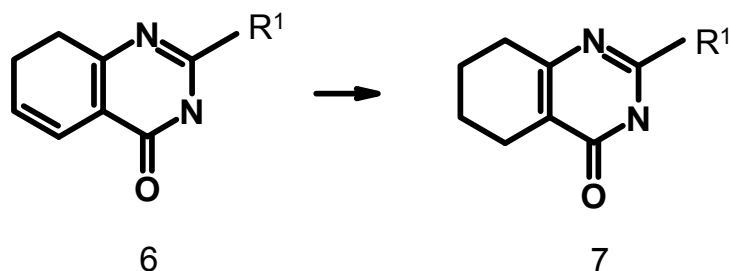
20 A continuación, los compuestos de fórmula 5 se obtienen agitando un compuesto de fórmula 3 con un exceso de un compuesto de fórmula 4 (p. ej. fenilsulfona) en un tubo sellado a temperaturas de entre 100°C y 200°C.



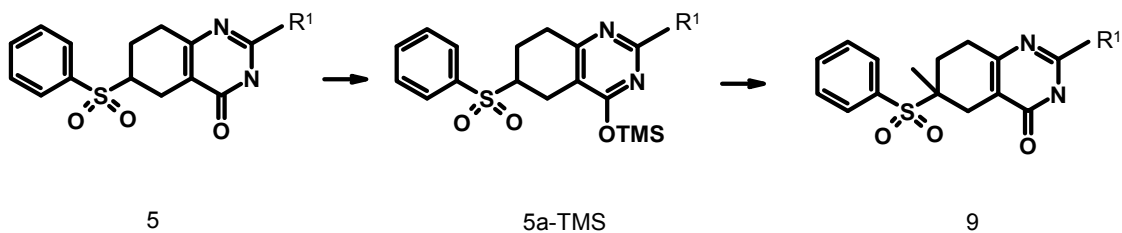
- 5 Se obtiene un compuesto según la fórmula 6 por adición de un exceso de base orgánica, como DBU o terc-butilato de potasio, a una suspensión de una sulfona según la fórmula 5 en un solvente adecuado y agitando la solución obtenida a temperatura ambiente. El solvente se escoge entre cloroformo, diclorometano, hexano, tetrahidrofurano o dioxano, preferentemente entre tetrahidrofurano o diclorometano.



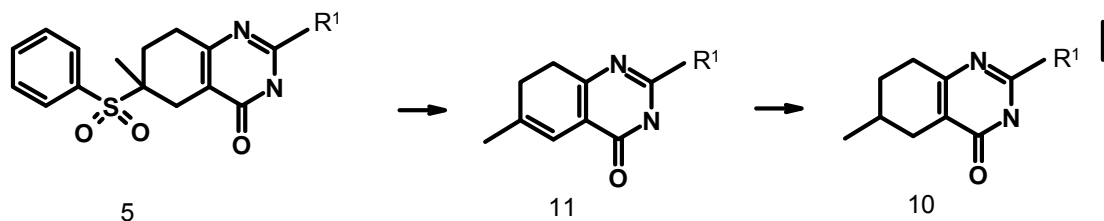
- 10 Un compuesto según la fórmula 6 puede transformarse en un compuesto según la fórmula 7 mediante el tratamiento con hidrógeno gaseoso en condiciones anhidras en solventes como metanol, etanol, isopropanol, butanol, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano o dioxano utilizando catálisis heterogénea, como paladio o platino fijado sobre un soporte sólido, como alúmina o carbón vegetal, que se elimina tras la finalización de la reacción mediante filtración a través de un relleno de Celite.



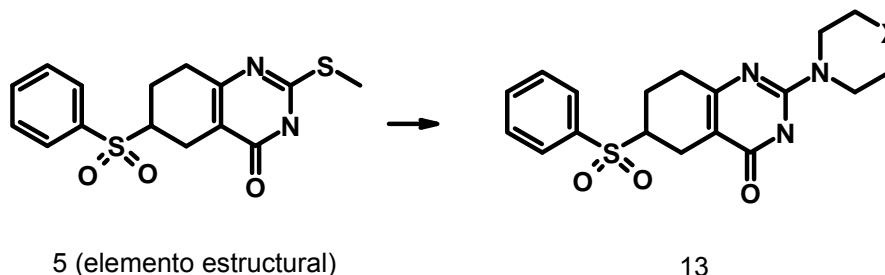
- 15 Un compuesto de fórmula 9 se obtiene mediante el derivado protegido 5a-TMS, que se obtiene por los métodos convencionales descritos en la literatura (trimetilsililo, TMS se muestra como ejemplo de un grupo protector idóneo). Se trata 5a-TMS con butil-litio en tetrahidrofurano a temperaturas de entre -78°C y -15°C. Se añade un agente de alquilación, por ejemplo, yodometano, en ligero exceso y se ajusta la temperatura lentamente hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 4-15 horas.



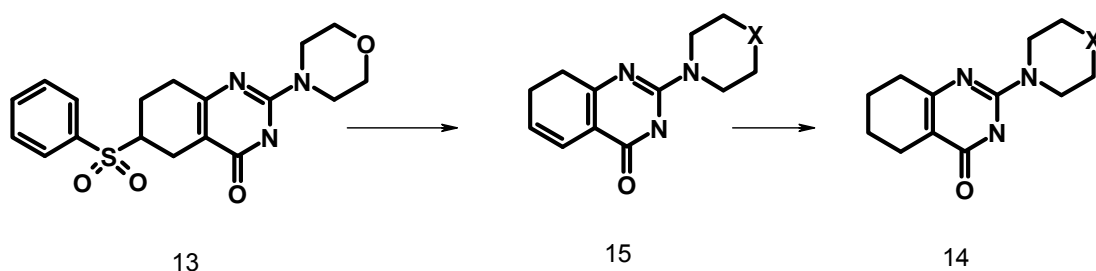
Los compuestos según la fórmula 11 se obtienen en analogía con los compuestos de fórmula 6. Los compuestos de fórmula 10 se obtienen en analogía con los compuestos según la fórmula 7.



- 5 Un compuesto según la fórmula 13 se obtiene tratando un elemento estructural según la fórmula 5 (con S-A en la posición R<sup>1</sup>), que se genera en analogía con los pasos 1 y 2, con exceso de una amina (p. ej. morfolina) a temperaturas de entre 150°C y 200°C en un tubo de reacción sellado durante de 10 a 24 horas, según sea necesario.



- 10 Los compuestos según la fórmula 15 se obtienen en analogía con los compuestos de fórmula 6. Los compuestos según la fórmula 14 se obtienen en analogía con los compuestos según la fórmula 7.



Todos los productos sin procesar se sometieron a cromatografía convencional usando mezclas de solventes que contenían metanol, etanol, isopropanol, n-hexano, ciclohexano o éter de petróleo, respectivamente.

- 15 Para una descripción más detallada de los procesos de fabricación, véanse también los ejemplos 1 a 7 y la descripción general de las condiciones preferidas que aparece a continuación.

También puede obtenerse una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto según la fórmula I aislando y/o tratando el compuesto de fórmula I obtenido mediante la reacción descrita con un ácido o una base.

5 Los compuestos de fórmula I y también las materias primas para su preparación se preparan mediante métodos como los descritos en los ejemplos o mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la literatura (por ejemplo, en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), para ser precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes que sean conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan aquí con mayor detalle.

Las materias primas para el proceso reivindicado también pueden obtenerse, si se desea, *in situ* sin necesidad de aislarlas de la mezcla de reacción, sino en su lugar, convertirlas inmediatamente después en los compuestos de fórmula I. Por otro lado, es posible realizar la reacción por etapas.

10 Preferiblemente, la reacción de los compuestos tiene lugar en presencia de un solvente idóneo, que preferiblemente es inerte en las condiciones respectivas de reacción. Son ejemplos de solventes idóneos hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, como éter monometílico o monoetilico del etilenglicol o éter dimetílico del etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidinona (NMP); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzono; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes o con agua. En general, se prefieren los solventes polares. Ejemplos de solventes polares idóneos son hidrocarburos clorados, alcoholes, éteres de glicol, nitrilos, amidas y sulfóxidos o mezclas de los mismos. Las amidas son las más preferidas, especialmente la dimetilformamida (DMF).

Como se estableció previamente, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -100°C y 300°C, dependiendo de la etapa de la reacción y de las condiciones utilizadas.

25 Los tiempos de reacción están, generalmente, dentro del intervalo de unos minutos a varios días, dependiendo de la reactividad de los respectivos compuestos y de las respectivas condiciones de reacción. Los tiempos de reacción idóneos se determinan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, monitorizando la reacción. En función de las temperaturas de reacción proporcionadas anteriormente, los tiempos de reacción idóneos generalmente están dentro del intervalo comprendido entre 10 min y 48 horas.

30 Una base de fórmula I puede convertirse en la sal de adición de ácido asociada usando un ácido, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido, preferiblemente en un solvente inerte como etanol, seguido de evaporación. Los ácidos idóneos para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácidos fosfóricos, como por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfámico; otros ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o carboxílicos heterocíclicos monobásicos o polibásicos, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trimetoxibenzoico, ácido adamantanocarboxílico, ácido p-toluensulfónico, ácido glicólico, ácido embónico, ácido clorofenoxiacético, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, ácido glioxílico, ácido plamítico, ácido paraclorofenoxiisobutírico, ácido ciclohexanocarboxílico, glucosa 1-fosfato, ácidos naftalenmono y disulfónicos o ácido laurilsulfúrico.

45 Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, para aislar y/o purificar los compuestos de fórmula I.

50 Por otro lado, los compuestos de fórmula I pueden convertirse en las correspondientes sales metálicas, en especial, en sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, o en las correspondientes sales de amonio, usando bases (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico). Las sales idóneas son además sales de amonio sustituidas, por ejemplo, las sales dimetil, dietil y diisopropilamonio, sales monoetanol, dietanol y diisopropanolamonio, ciclohexil y dicitlohexilamonio, sales dibenciletilendiamonio, además, por ejemplo, de sales con arginina o lisina.

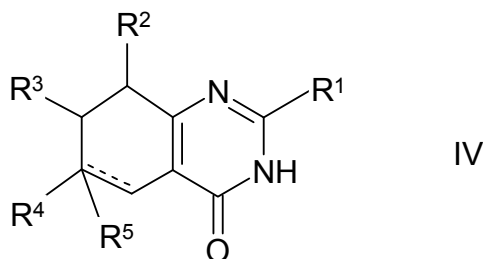
55 Si se desea, las bases libres de fórmula I pueden liberarse de sus sales mediante el tratamiento con bases fuertes, como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico, siempre que la molécula no presente otros grupos ácidos. En los casos en que los compuestos de fórmula I tengan grupos ácidos libres, la formación de sales puede conseguirse, asimismo, mediante el tratamiento con bases. Las bases idóneas son

hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos o bases orgánicas en forma de aminas primarias, secundarias o terciarias.

5 Cada etapa de la reacción descrita en este documento puede ir seguida, opcionalmente, de uno o más procedimientos de desarrollo y/o procedimientos de aislamiento. En la técnica se conocen estos procedimientos idóneos, por ejemplo, a partir de trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart. Entre los ejemplos de estos procedimientos, pero sin limitaciones, se incluyen evaporación de un solvente, destilación, cristalización, cristalización fraccionada, procedimientos de extracción, procedimientos de lavado, procedimientos de digestión, procedimientos de filtración, cromatografía, cromatografía por HPLC y procedimientos de secado, especialmente procedimientos de secado al vacío y/o a temperatura elevada.

Sorprendentemente, también encontramos nuevos derivados de tetrahydro- y dihydroquinazolinona que muestran actividades farmacéuticas como moduladores (activadores o inhibidores) de proteína cinasas y por eso son útiles para el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas.

Por tanto, una realización preferida de la presente invención son compuestos de fórmula IV,



15 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y son como se han definido previamente,

con la condición que como mínimo uno de los restos R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> debe ser diferente a H o es un enlace doble,

20 y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Una realización preferida adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula IV, donde

es un enlace simple,

R<sup>1</sup> es Ar<sup>1</sup>, S-A o Het,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> son H,

25 R<sup>4</sup> es SO<sub>2</sub>Ar<sup>2</sup>,

y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Una realización preferida adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula IV, donde

es un enlace doble,

30 R<sup>1</sup> es Ar<sup>1</sup>, S-A o Het,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, son H,

R<sup>5</sup> no está presente,

y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Una realización preferida adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula IV, donde

----- es un enlace simple,

- 5 R<sup>1</sup> es fenilo,  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> son H,  
 R<sup>4</sup> es SO<sub>2</sub>Ar<sup>2</sup>,  
 R<sup>5</sup> es A,

10 y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Una realización preferida adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula IV, donde

----- es un enlace doble,

- 15 R<sup>1</sup> es fenilo,  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> son H,  
 R<sup>4</sup> es A,  
 R<sup>5</sup> no está presente,

y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Una realización preferida adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula IV, donde

20 ----- es un enlace simple,

- R<sup>1</sup> es Het,  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> son H,  
 R<sup>4</sup> es SO<sub>2</sub>Ar<sup>2</sup>,

25 y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Otra realización especialmente preferida de la presente invención son compuestos según la fórmula IV, donde los compuestos se seleccionan entre el grupo compuesto por

- a) 6-bencenosulfonil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona  
 b) 6-bencenosulfonil-2-(p-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona  
 30 c) 6-bencenosulfonil-2-(o-bromofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona  
 d) 6-bencenosulfonil-2-(o-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona  
 e) 6-bencenosulfonil-2-[(p-benciloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)ona

- f) 6-bencenosulfonil-2-(o-bifenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona
- g) 6-bencenosulfonil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona
- h) 2-fenil-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- i) 2-(p-clorofenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- 5 j) 2-(o-bromofenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- k) 2-(o-fluorofenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- l) 2-(p-benzoiloxifenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- m) 2-(o-bifenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- n) 2-metiltio-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- 10 o) 6-bencenosulfonil-6-metil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona
- p) 6-bencenosulfonil-6-etil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona
- q) 6-metil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona
- r) 6-etil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona
- s) 6-metil-2-fenil-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- 15 t) 6-etil-2-fenil-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- u) 6-bencenosulfonil-7-metil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona
- v) 6-bencenosulfonil-2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona
- w) 2-(4-bencilpiperacin-1-il)-6-bencenosulfonil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona
- x) 6-bencenosulfonil-2-(4-metilpiperacin-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona
- 20 y) 2-(morfolin-4-il)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- z) 2-(4-bencilpiperacin-1-il)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- aa) 2-(4-metilpiperacin-1-il)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona

y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido mezclas de los mismos en todas las proporciones.

- 25 Como se establece anteriormente, los compuestos según la fórmula IV son moduladores eficaces (activadores o inhibidores) de una o más proteína cinasas seleccionadas entre el grupo compuesto por Raf, Mek, PKB, Tie2, PDGFR y VEGFR.

De este modo, los compuestos de la invención también pueden ser útiles como reactivos para el estudio de la transducción de señales, proteína cinasas o cualquiera de los trastornos enumerados a lo largo de esta solicitud.

- 30 Para la identificación de una ruta de transducción de señales y la detección de interferencias con otras rutas de señalización, varios científicos han generado modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo, modelos de cultivos celulares (p. ej., Khwaja y col., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (p. ej., White y col., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para el estudio de etapas en particular de la cascada de transducción de señales, se pueden usar compuestos de interferencia para la modulación de la señal (p. ej., Stephens y col., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención también pueden ser útiles como reactivos



para el estudio de rutas de transcripción de señales dependientes de cinasas en modelos animales y/o cultivos celulares o cualquiera de los trastornos clínicos enumerados a lo largo de esta solicitud.

- 5 La determinación de la actividad cinasa es una técnica bien conocida factible para cualquier experto en la materia. Los sistemas genéricos de análisis para la detección de la actividad cinasa con sustratos, por ejemplo, histona (p. ej., Alessi y col., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-8) o proteína básica de la mielina están bien descritos en la literatura (p. ej., Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992 J. Biol. Chem. 267, páginas 14535).

- 10 Para la identificación de inhibidores de cinasas se dispone de diversos sistemas de ensayo (véase, por ejemplo, Walters y col., Nature Drug Discovery 2003, 2; páginas 259-266). Por ejemplo, en ensayos de centelleo por proximidad (p. ej., Sorg y col., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) o ensayos en FlashPlate se puede medir la fosforilación radiactiva de una proteína o de un péptido como sustrato con  $\gamma$ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor no hay señal o se detecta una señal radiactiva reducida. Además, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea (HTR-FRET) y polarización por fluorescencia (FP) son útiles como métodos de ensayo (por ejemplo, Sills y col., J. of Biomolecular Screening, 2002: 191-214).

- 15 Otros métodos de ensayo no radiactivos basados en la técnica de ELISA utilizan fosfo-anticuerpos (fosfo-Ac) específicos. Los fosfo-Ac se unen solo al sustrato fosforilado. Esta unión se puede detectar con un anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa y medir, por ejemplo, mediante quimioluminiscencia (p. ej., Ross y col., Biochem. J., 2002, 366: 977-981).

- 20 Además, los compuestos según la invención se pueden probar por ejemplo en ensayos como se describe en el ejemplo 10. Se conocen otros ensayos a partir de la literatura y un especialista en la materia los podría llevar a cabo fácilmente (véase, por ejemplo, Dhanabal y col., Cancer Res. 59:189-197; Xin y col., J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu y col., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk y col., Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone y col., J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia y col., In Vitro 18:538- 549).

- 25 Una realización preferida adicional de la presente invención es el uso de los compuestos de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos.

Una realización preferida adicional de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, que están causados, mediados y/o propagados por proteína cinasas.

- 30 En particular, una realización preferida adicional de la presente invención es el uso de compuestos según la invención para trastornos como se han definido previamente para los compuestos de fórmula I, o cualquiera de los trastornos clínicos enumerados a lo largo de esta solicitud.

La invención, por tanto, también se refiere a compuestos de fórmula IV y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido mezclas de los mismos en todas las proporciones como medicamentos.

- 35 De este modo, una realización preferida adicional de la presente invención es una composición farmacéutica caracterizada porque contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según la invención.

- 40 Una realización adicional de la presente invención es una composición farmacéutica, caracterizada porque además contiene uno o más compuestos adicionales, seleccionados entre el grupo compuesto por agentes excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención.

Una realización adicional preferida de la presente invención es un juego (kit) compuesto de envases separados con

a) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según la invención y

b) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención.

- 45 Una realización adicional de la presente invención es un proceso para la fabricación de dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más compuestos según la invención y uno o más compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos y principios

farmacéuticamente activos sólidos, líquidos o semilíquidos distintos a los compuestos según la invención, se convierten en una forma de dosificación adecuada.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que logre la finalidad pretendida. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, inhalada, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativamente, o de forma concurrente, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, el estado de salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Se prefiere la administración parenteral. Es especialmente preferida la administración oral.

10 Entre las formas de administración idóneas se incluyen, aunque sin limitaciones, cápsulas, comprimidos, pellas, grageas, semisólidos, polvos, granulados, supositorios, pomadas, cremas, lociones, inhaladores, inyecciones, cataplasmas, geles, parches, colirios, solución, jarabes, aerosoles, suspensión o emulsión, que pueden producirse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe a continuación:

comprimidos:

15 mezcla del principio o principios activos y los compuestos auxiliares, compresión de dicha mezcla en los comprimidos (compresión directa), granulación opcional de parte de la mezcla antes de la compresión.

cápsulas:

mezcla del principio o principios activos y los compuestos auxiliares para obtener un polvo fluido, opcionalmente, granulación del polvo, relleno de las cápsulas abiertas con el polvo/granulado, cierre de las cápsulas.

20 semisólidos (pomadas, geles y cremas):

disolución/dispersión del principio o principios activos en un vehículo acuoso u oleoso; mezcla posterior de la fase acuosa/oleosa con la fase oleosa/acuosa complementaria y homogeneización (sólo las cremas).

supositorios (por vía rectal y vaginal):

25 disolución/dispersión del principio o principios activos en el material vehículo capaz de licuarse mediante calor (vía rectal: el material vehículo normalmente es una cera; vía vaginal: el vehículo normalmente es una solución calentada de un agente gelificante), vaciado de dicha mezcla dentro de los moldes de supositorio, endurecimiento por calor y extracción de los supositorios de los moldes.

aerosoles:

30 dispersión/disolución del principio o principios activos en un propulsor, embotellado de dicha mezcla en un nebulizador.

35 En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas comprenden las etapas de procesamiento de medios mecánicos adecuados conocidos en la técnica que transfieren uno o más compuestos según la invención en una forma de dosificación adecuada para su administración a un paciente que necesita dicho tratamiento. Normalmente, la transferencia de uno o más compuestos según la invención a esta forma de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por vehículos, excipientes, compuestos auxiliares y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención. Entre las etapas de procesamiento idóneas se incluyen, pero sin limitaciones, combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, vaciar y/o comprimir los respectivos principios activos y no activos. Los sistemas mecánicos para realizar dichos

40 pasos de procesamiento son conocidos en la técnica a partir, por ejemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª Edición. A este respecto, los principios activos son, preferiblemente, al menos un compuesto según esta invención y uno o más compuestos adicionales distintos a los compuestos según la invención, que muestran propiedades farmacéuticas valiosas, preferiblemente aquellos principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, que se describen en este documento.

45 Especialmente idóneos para su uso oral son los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, granulados, jarabes, zumos o gotas, idóneos para el uso rectal son los supositorios, idóneos para su uso parenteral son las soluciones, especialmente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes, e idóneos para su uso tópico son las pomadas, cremas o polvos. Los nuevos compuestos también

- 5 pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección. Los preparados indicados pueden ser esterilizadas y/o contener agentes auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o una diversidad de otros principios activos, por ejemplo, una o más vitaminas.
- 10 Son excipientes idóneos las sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, glicoles de alquileno, glicoles de polietileno, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), preparados de celulosa y/o fosfatos cálcicos, por ejemplo, fosfato tricálcico o fosfato cálcico de hidrógeno, estearato de magnesio, talco, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.
- 15 Si se desea, pueden añadirse agentes de desintegración, como los almidones mencionados anteriormente y, también, almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, como alginato sódico. Entre los compuestos auxiliares se incluyen, sin limitaciones, agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como estearato de magnesio o estearato cálcico y/o polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados, que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, pueden utilizarse soluciones concentradas de sacáridos, que
- 20 opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, lacas en solución y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o proporcionar una forma de administración que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo posterior que esté en forma de un envoltorio sobre el anterior. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve como resistencia a la desintegración en el estómago y permite que
- 25 el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Pueden usarse diversos materiales para estas capas o revestimientos entéricos, entre estos materiales se incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca shellac, alcohol acetilo, soluciones de preparaciones adecuadas de celulosa, como ftalato de acetilcelulosa, acetato de celulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse soluciones colorantes o pigmentos a los comprimidos o a las grageas recubiertas para su
- 30 identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.
- Las sustancias vehículo idóneas son sustancias orgánicas o inorgánicas que son idóneas para la administración enteral (p. ej., oral) o parenteral o para la aplicación tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, se usan para administración enteral comprimidos,
- 35 comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios; se usan para administración parenteral soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes y se usan para aplicación tópica pomadas, cremas o polvos. Los nuevos compuestos también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos pueden usarse, por ejemplo, para la producción de preparaciones para inyección.
- 40 Las preparaciones indicadas pueden esterilizarse y/o pueden contener excipientes, como compuestos lubricantes, conservantes, esterilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales que afectan a la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. También pueden contener, si se desea, uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas.
- 45 Entre otras preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral se incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificador, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas como lactosa, aglutinantes como almidones y/o lubricantes, como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos preferiblemente se disuelven o resuspenden en líquidos adecuados, como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.
- 50 Las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral incluyen soluciones acuosas, jarabes con el sabor adecuado, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones con sabores de aceites comestibles, como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Entre los agentes dispersantes o de suspensión idóneos para suspensiones acuosas se incluyen gomas sintéticas y naturales como
- 55 goma de tragacanto, de acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

- 5 Entre las formulaciones idóneas para la administración parenteral se incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua y soluciones alcalinas. Además, pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Entre los solventes o vehículos lipófilos adecuados se incluyen aceites grasos, por ejemplo, el aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, oleato de etilo, triglicéridos o polietilenglicol-400 (los compuestos son solubles en PEG-400).
- Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.
- 10 Para su administración mediante inhalación, es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo se disuelve o resuspende en un gas propulsor o en una mezcla de gas propulsor (por ejemplo, CO<sub>2</sub> o clorofluorocarbonos). El principio activo se utiliza aquí de forma ventajosa en forma micronizada, en cuyo caso pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables como, por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.
- 15 Entre las preparaciones farmacéuticas posibles que pueden usarse por vía rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, que están compuestos de una combinación de uno o más compuestos activos con una base para supositorios. Las bases para supositorios idóneas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que están compuestas por una combinación de los compuestos activos con una base. Entre los posibles materiales base se incluyen, por
- 20 ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafinados.
- Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos según la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención se incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de
- 25 una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales sódicas o de potasio; sales
- 30 de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio, y sales formadas con bases orgánicas idóneas, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.
- La presente invención incluye dentro de sus alcance profármacos de los compuestos de la presente invención mencionados anteriormente. En general, estos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de la presente invención, que se convierten fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido de la presente invención. Los
- 35 procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed., H. Bundgaard, Elsevier, 1985.
- Las preparaciones farmacéuticas pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, por ejemplo, un
- 40 investigador o un médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su
- 45 alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos según la invención es conocida para el experto en la materia o puede determinarse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica.
- Las sustancias según la invención se administran generalmente de forma análoga a las preparaciones comerciales. Normalmente, las dosis idóneas que son terapéuticamente eficaces están dentro del intervalo entre 0,0005 mg y
- 50 1.000 mg, preferiblemente entre 0,005 mg y 500 mg y, especialmente, entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosis. La dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal.
- Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar en función del compuesto específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos adversos. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Los expertos en la materia determinan fácilmente las dosis preferidas de un compuesto dado mediante una diversidad de medios. Un medio preferido es medir la potencia
- 55 fisiológica de un compuesto determinado.

El hospedador, o paciente, puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo, primate sp; especialmente humano; roedores, como ratones, ratas y hámsters; conejos, équidos, bóvidos, cánidos, félidos, etc. Los modelos animales son interesantes para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

5 La dosis específica para un paciente en concreto depende, sin embargo, de una multitud de factores, por ejemplo, de la eficacia de los compuestos específicos empleados, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, tipo de dieta, tiempo y vía de administración, tasa de excreción, tipo de administración y forma de dosificación que se va a administrar, la combinación farmacéutica y la gravedad del trastorno en particular al que se refiere el tratamiento. La dosis eficaz terapéutica específica para el paciente individual puede determinarse fácilmente mediante  
10 experimentación de rutina, por ejemplo, por el médico o facultativo, que aconseja o proporciona el tratamiento terapéutico.

En el caso de trastornos hiperproliferativos, la susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos en cuestión puede ser determinada mediante pruebas *in vitro*. Normalmente se combina un cultivo de las células con el compuesto en cuestión a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente para  
15 permitir que los principios activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, normalmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para las pruebas *in vitro* pueden usarse cultivos celulares de una muestra de biopsia. A continuación, se hace un recuento de las células viables que quedan después del tratamiento.

La dosis variará dependiendo del compuesto específico utilizado, del trastorno específico, del estado del paciente, etc. Normalmente, una dosis terapéutica será suficiente para reducir sustancialmente la población celular no deseada en el tejido diana, al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento generalmente  
20 continuará hasta que exista una reducción sustancial, por ejemplo, al menos aproximadamente el 50%, una reducción de la carga celular, y puede continuarse hasta que no se detecte esencialmente ninguna célula no deseada en el organismo.

Incluso sin más detalles, cabe suponer que una persona experta en la materia podrá utilizar la descripción anterior en su sentido más amplio. Por ello, las realizaciones preferidas deben considerarse meras descripciones y en modo  
25 alguno restrictivas.

Anteriormente y a partir de ahora, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes, «preparación convencional» significa que, si es necesario, se elimina el solvente, si es necesario, se añade agua y, si es necesario se ajusta el pH entre 2 y 10; dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo y diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se lava con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada, si se desea con agua y solución de NaCl saturada, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, mediante HPLC preparativa y/o cristalización. Si se desea, los compuestos purificados se liofilizan.  
30

Espectrometría de masas (EM): ESI (ionización por electropulverización) (M+H)<sup>+</sup>

35 Lista de abreviaturas y acrónimos:

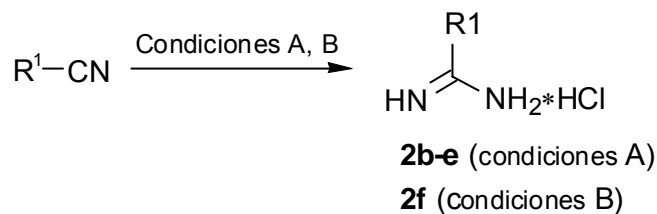
AcOH: ácido acético; anh: anhidro; atm: atmósfera(s); BOC: terc-butoxicarbonilo; CDI: 1,1'-carbonildiimidazol; conc: concentrado; d: día(s); desc: descomposición; DMAC: NN-dimetilacetamida; DMPU: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(IH)-pirimidinona; DMF: NN-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; DPPA: difenilfosforilazida; EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol (100%); Et<sub>2</sub>O: éter dietílico; Et<sub>3</sub>N: trietilamina; h: hora(s); MeOH: metanol; éter pet.: éter de petróleo (intervalo de ebullición 30-60°C); temp.: temperatura; THF: tetrahidrofurano; TFA: ácido trifluoroacético; Tf: trifluorometansulfonilo.  
40

#### Ejemplo 1:

Comprobando varios métodos para la preparación de amidinas a partir de nitrilos, descubrimos que el método descrito por R. T. Boere, R. T. Onkley, R. W. Reed era el mejor para nuestros sustratos (R. A. Moss, J. Terpinski, D. P. Cox, D. Z. Denneey, K. K. Jespersen, J. Amer. Chem. Soc. 1985, 107, 2743–2748; R. T. Boere, R. T. Onkley, R. W. Reed, J. Organomet. Chem. 1987, 331, 161–168; F. C. Shaefer, A. P. Krapcho, J. Org. Chem. 1962, 27, 1255–1258; A. Thurkauf, A. Hutchison, J. Peterson, R. Meade, J. Med. Chem. 1995, 38, 2251–2255; W. Saal, R. A. Engh, A. Eichinger, B. Gabriel, R. Kuczniery, J. Saure, Arch. Phar. 1996, 329, 73–82).  
45

Cuando se añade una solución de arilnitrilos en THF sobre una solución 1 N de LiHMDS en hexano y a continuación se inactiva con HCl isopropanólico 5-6 N, se forman y se aíslan amidinas (véanse las fórmulas 2b-e) con rendimientos de buenos a excelentes. Sorprendentemente, en las mismas condiciones no se obtiene la amidina a partir de *o*-fenilbenzoniitrilo (véase la fórmula 2). Este compuesto se prepara mediante un método modificado de Wolfgang  
50

von der Sall y col. (W. Saal, R. A. Engh, A. Eichinger, B. Gabriel, R. Kuczniarz, J. Saure, Arch. Phar. 1996, 329, 73–82). Cuando una solución de *o*-fenilbenzocnitrilo en tolueno se añade a una solución de MeAl(Cl)NH<sub>2</sub> en tolueno recién preparada, se aísla el compuesto de fórmula 2f con un 58% de rendimiento (esquema 1).

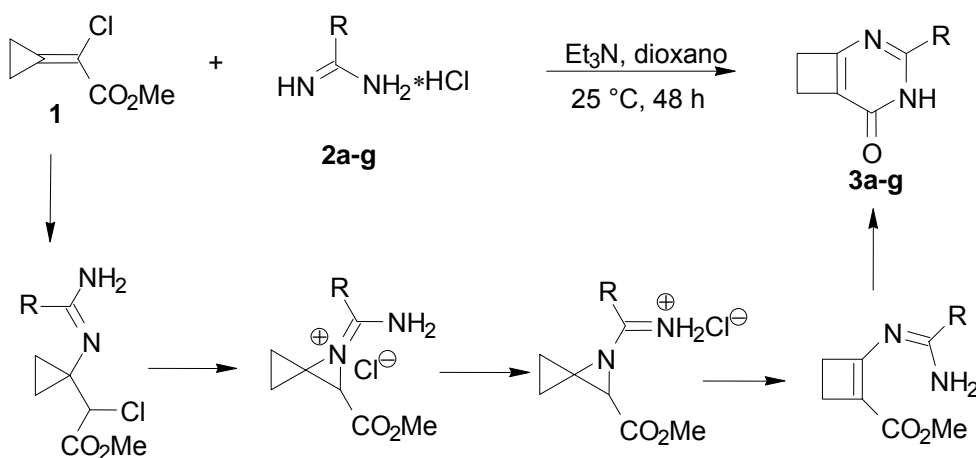


R <sup>1</sup>	Condiciones de reacción	Producto	Rendimiento (%)
<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A	2b	93
<i>o</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A	2c	91
<i>o</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A	2d	80
<i>p</i> -(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A	2e	92
<i>o</i> -PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	B	2f	58

- 5 **Esquema 1:** síntesis de amidinas a partir de nitrilos. Condiciones A: LiHMDS (1 N, hexano), THF, 25°C, 4 h; condiciones B: Me<sub>3</sub>Al (1 M, tolueno), NH<sub>4</sub>Cl, tolueno, 120°C, 15 h.

#### Ejemplo 2:

- 10 Cuando una mezcla de 2-cloro-2-ciclopropilidinaacetato de metilo (véase la fórmula 1) y dos equivalentes de clorhidrato de benzamidina (véase la fórmula 2a) se agitan en dioxano en presencia de 4 equivalentes de trietilamina durante 48 h a temperatura ambiente, se aísla 3-fenil-2,4-diazabicyclo[4.2.0]octa-1(6),2-dien-5-ona (véase la fórmula 3a) con un 83% de rendimiento. De forma similar, en las mismas condiciones se obtienen las pirimidinonas correspondientes con buenos rendimientos (68–82%). El hemisulfato de *S*-metilisotiurea (véase la fórmula 2g) menos reactivo produce la correspondiente pirimidinona (véase la fórmula 3g) a 50°C con un 74% de rendimiento (esquema 2).



Amidinas	R (= R <sup>1</sup> según la invención)	Producto	Rendimiento (%)
2a	Ph	3a	83
2b	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3b	78
2c	<i>o</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3c	76
2d	<i>o</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3d	82
2e	<i>p</i> -(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3e	68
2f	<i>o</i> -PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3f	80
2g	SMe	3g	74

\*) La reacción se llevó a cabo a 50°C.

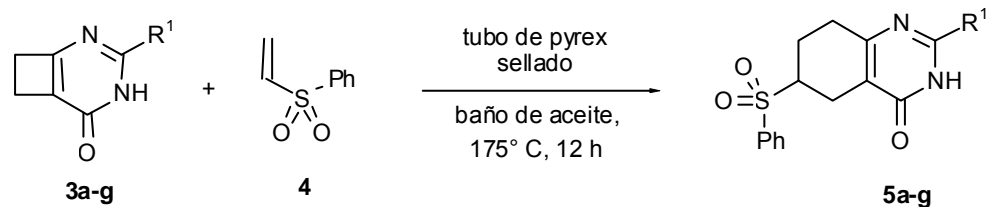
**Esquema 2:** adición de Michael de amidinas a compuestos de fórmula 1 para la síntesis de pirimidinonas aneladas con ciclobuteno (véase la fórmula 3).

- 5 Estas pirimidinonas aneladas con ciclobuteno (véase la fórmula 3) se parecen a los análogos hetero de benzociclobuteno y, como es de esperar, también sufren una apertura térmica del anillo y una posterior reacción con dienófilos para dar derivados de tetrahydroquinazolinona. Para optimizar las condiciones de reacción, escogemos el compuesto de fórmula 3a. Como se ha expuesto previamente (M. Nötzel, K. Rauch, T. Labahn, A. de Meijere, Org. Lett. 2002, 4, 839–841), la reacción del compuesto de fórmula 3a con un exceso de metilacrilato o acrilonitrilo lleva a mezclas de diastereoisómeros que no se pueden separar. Las primeras reacciones del compuesto de fórmula 3a con un exceso de fenilvinilsulfona (véase la fórmula 4) en tolueno o en 1,2-diclorobenceno a 175°C en un tubo de pyrex cerrado durante 12 h dan unos rendimientos muy bajos del correspondiente aducto de Diels-Alder (tabla 1, entradas 1 y 2), pero, curiosamente, un solo regioisómero del mismo. Los rendimientos aumentan cuando se lleva a cabo la reacción sin solvente. El punto de fusión del compuesto de fórmula 4 es 68°C, por ello, pensamos en hacer esta reacción en un líquido del compuesto de fórmula 4. Cuando una mezcla del compuesto de fórmula 3a y un exceso de diez veces del compuesto de fórmula 4 se calienta a 175°C durante 12 h, se aísla 2-fenil-6-bencenosulfonil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 5a) con un 84% de rendimiento en forma de un regioisómero (entrada 3). La estructura se asignó en función de la RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, HMBC (coherencia heteronuclear a múltiples enlaces), HMQC (coherencia cuántica múltiple heteronuclear), así como EM. Si se disminuye la cantidad de compuesto de fórmula 4 a cuatro equivalentes, no se altera el rendimiento (entrada 4), pero si se sigue disminuyendo hasta 1,5 equiv. o se disminuye la temperatura, hay una reducción importante del rendimiento (entradas 5 y 6).

**Tabla 1:** Optimización de las condiciones de reacción y rendimientos de las reacciones de Diels-Alder del compuesto de fórmula 3a.

Entrada	Equiv. de PhSO <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub>	Condiciones de reacción	Rendimiento de 5a (%)
1	4	1,2-diclorobenceno, 175°C, 12 h	25
2	4	tolueno, 175°C, 12 h	32
3	10	sin solvente, 175°C, 12 h	84
4	4	sin solvente, 175°C, 12 h	83
5	1.5	sin solvente, 175 °C, 12 h	49
6	4	sin solvente, 165°C, 12 h	39

Puesto que se encontraron las condiciones óptimas para el compuesto de fórmula 3a (entrada 4), las reacciones de apertura del anillo se llevaron a cabo con los compuestos de fórmulas 3a-g y se sintetizaron los correspondientes aductos de los compuestos de fórmulas 5a-g con buenos rendimientos (esquema 3).

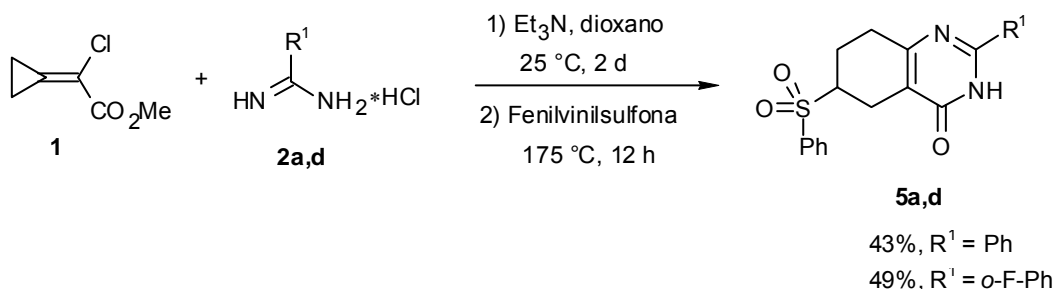


Compuesto 3	R <sup>1</sup>	Producto 5	Rendimiento (%)
3a	Ph	5a	83
3b	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5b	59
3c	<i>o</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5c	43
3d	<i>o</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5d	70
3e	<i>p</i> -(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5e	66
3f	<i>o</i> -PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5f	65
3g	SMe	5g	56

5 **Esquema 3:** reacciones de Diels-Alder regioselectivas de los compuestos de fórmulas 3a-g con fenilvinilsulfona (véase la fórmula 4).

Tras realizar con éxito las reacciones de adición de Michael y Diels-Alder en etapas, es interesante intentar llevar a cabo estas dos operaciones en un solo recipiente. Efectivamente, cuando se añade fenilvinilsulfona a la mezcla de reacción sin tratar de clorhidrato de benzamidina (véase la fórmula 2a) y el compuesto de fórmula 1 en presencia de Et<sub>3</sub>N después de 48 h en un frasco de pyrex y se calienta a 175°C durante 12 h, se aísla el compuesto de fórmula 5a con un 43% de rendimiento. Se obtiene un rendimiento ligeramente mayor en el caso del compuesto de fórmula 3d (esquema 4)

10



15 **Esquema 4:** síntesis en un solo recipiente de tetrahydroquinazolinonas de fórmulas 5a,d a partir de compuestos de fórmula 1 y amidinas según las fórmulas 2a,d.

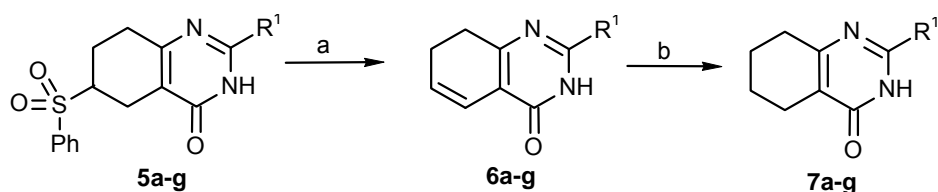
#### Ejemplo 3:

Puesto que ya se ha formado el anillo de tetrahydroquinazolina, la siguiente cuestión es eliminar el grupo sulfonilo. Aunque existen varios métodos conocidos para este propósito, el método que implica una amalgama de Na/Hg en presencia de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (B. M. Trost, H. C. Arndt, P. E. Strege, T. R. Verhoeven, Tett. Lett. 1976, 39, 3477–3478) es



5 el que se utiliza más habitualmente. Sin embargo, cuando el compuesto de fórmula 5a, así como sus equivalentes protegidos O-TMS o *N*-Boc, se hace reaccionar con Na/Hg y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (4 equiv. cada uno) en MeOH, solo se aísla el material de partida (desprotegido) sin eliminación reductiva. Si se cambian los reactivos a Na-arena/EtOH (Y. Masaki, Y. Serizawa, K. Nagata, K. Kaji, Chemistry Lett. 1984, 2105–2108; D. F. Taber, Q. Jiang, B. Chen, W. Zhang, C. L. Campbell, J. Org. Chem. 2002, 67, 4821–4827) solo se aísla una cantidad sustancial de benzaldehído.

10 Este problema se soluciona utilizando un procedimiento de dos etapas: eliminación básica del grupo PhSO<sub>2</sub> seguido de hidrogenación catalizada por Pd del enlace C=C. Cuando se añaden 3 equivalentes de KO<sup>t</sup>Bu a una solución de THF del compuesto de fórmula 5<sup>a</sup> se obtiene el producto de eliminación, el compuesto de fórmula 6a, tras 2 h con un 96% de rendimiento. La posterior hidrogenación del compuesto de fórmula 6a en condiciones convencionales en MeOH conduce a la sustancia deseada 2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinona (véase la fórmula 7a) con un 91% de rendimiento. De forma similar, los compuestos de fórmulas 7c-f se obtienen a partir de los compuestos de fórmulas 5c-f con excelentes rendimientos. Debido a la baja solubilidad del compuesto de fórmula 6b y del compuesto de fórmula 6e en MeOH, la reacción se lleva a cabo en AcOH para obtener el compuesto de fórmula y el compuesto de fórmula 7e con un 94% y 93% de rendimiento, respectivamente. En el caso del compuesto de fórmula 6g, la reacción de hidrogenación no tiene éxito debido a la presencia del grupo SMe, que daña el catalizador. En lugar del producto deseado, se aísla parte del material sin el grupo SMe. Estos resultados se resumen en el esquema 5.



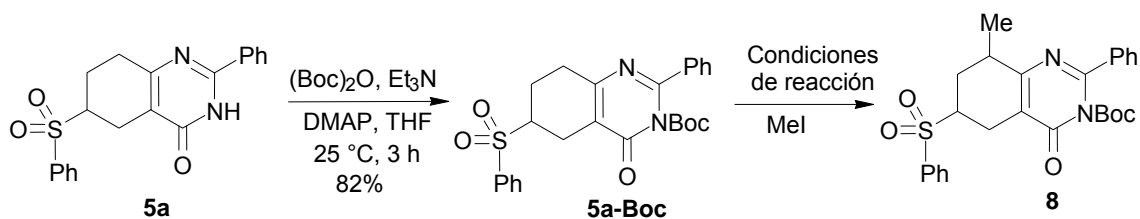
Compuesto 5	Compuesto 6	Rendimiento (%)	Compuesto 7	Rendimiento (%)
5a	6a	96	7a	91
5b	6b	95	7b	94
5c	6c	93	7c	91
5d	6d	94	7d	92
5e	6e	92	7e	93*
5f	6f	87	7f	93
5g	6g	98	7g	Sin reacción

\*) Sin el grupo bencilo.

20 **Esquema 5:** eliminación básica de PhSO<sub>2</sub>H seguido de hidrogenación: preparación de tetrahidroquinazolinonas: a) KO<sup>t</sup>Bu (3 equiv), THF, 25 °C, 2 h; b) Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH o AcOH, 25 °C, 4 h.

#### Ejemplo 4:

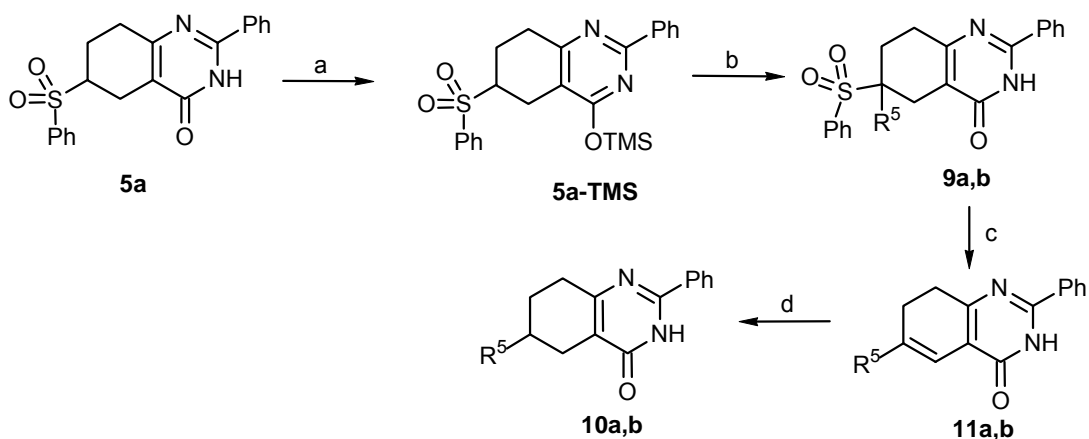
25 La presencia de un aceptor de electrones fuerte en el C-6, grupo fenilsulfonyl, hace posible la derivatización adicional de este centro, concretamente la alquilación del correspondiente anión generado a partir del precursor con el O o el N protegido. Sorprendentemente, cuando una solución de THF del compuesto protegido *N*-Boc (el compuesto de fórmula 5a-Boc) se somete a *n*BuLi seguido de un tratamiento con MeI, no se observa alquilación en el C-6 y, en cambio, solo se aísla *N*-Boc-2-fenil-8-metil-6-fenilsulfonyltetrahidroquinazolinona (véase la fórmula 8). Si se cambia la base de *n*BuLi por LDA o NaHMDS se obtiene el mismo producto con menor rendimiento (esquema 6).



Entrada	Condiciones de reacción	Compuesto 8 Rendimiento (%)
1	<i>n</i> BuLi, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow 25^{\circ}\text{C}$ , THF, 2 h	28
2	LDA, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow 25^{\circ}\text{C}$ , THF, 2 h	19
3	NaHMDS, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow 25^{\circ}\text{C}$ , THF, 3 h	14

**Esquema 6:** alquilación en el C-8 del compuesto protegido *N*-Boc de fórmula 5a.

5 Sin embargo, la sustitución en la posición C-6 se puede conseguir cambiando el grupo protector. De este modo, cuando el compuesto protegido *O*-TMS (véase la fórmula 5a-TMS) se somete a *n*BuLi seguido de un tratamiento con haluros de alquilo, se obtienen los productos deseados de fórmulas 9a-d con buenos rendimientos. La eliminación del grupo sulfona seguido de hidrogenación, conduce a 2-fenil-6-alkiltetrahydroquinazolinonas (véanse las fórmulas 10a-b) (esquema 7).

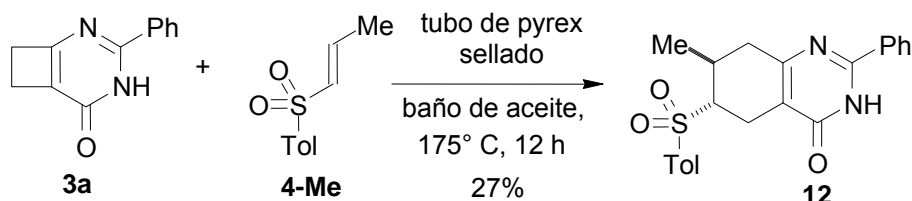


R <sup>5</sup> X	9	Rendimiento (%)	11	Rendimiento (%)	10
MeI	9a	83	11a	95	10a
EtBr	9b	86	11b	97	10b

10 **Esquema 7:** alquilación en el centro sulfona (C-6) seguido de la eliminación del grupo PhSO<sub>2</sub> para preparar 2-alkiltetrahydroquinazolinonas (véanse las fórmulas 10a,b): a) HMDS (exceso), (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, reflujo, 10 h; 99% b) *n*BuLi, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 30 min; R<sup>1</sup>X,  $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{temp. ambiente}$ , 2 h; NH<sub>4</sub>Cl/H<sub>2</sub>O; c) KO<sup>t</sup>Bu (3 equiv), THF, 25 °C, 2 h; d) Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH, 25 °C, 4 h

**Ejemplo 5:**

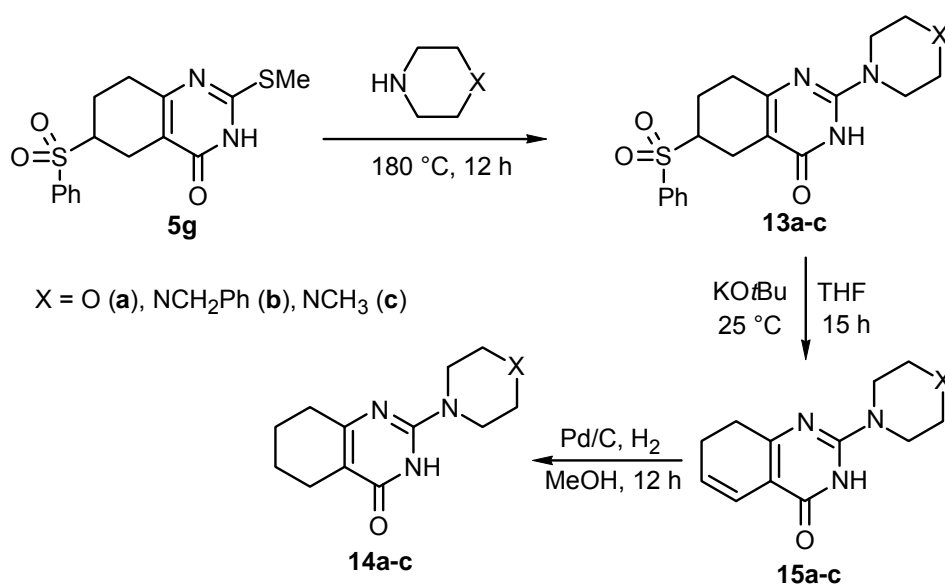
Tras la sustitución con éxito en el C-6, nuestra intención era explorar una posibilidad para obtener también un sustituyente en la posición 7. Una opción obvia era utilizar una fenilpropenilsulfona. De hecho, cuando el compuesto de fórmula 3a reacciona con (*E*)-*p*-tolil-1-propenilsulfona (véase la fórmula 4-Me), se aísla el correspondiente producto de cicloadición (véase la fórmula 12), aunque con un 27% de rendimiento, como una mezcla de dos diastereoisómeros. Un intento de introducir un grupo etilo falla porque la correspondiente sulfona polimeriza en las condiciones de reacción (esquema 8).



**Esquema 8:** reacción de *p*-tolil-1-propenilsulfona (véase la fórmula 4-Me) con el compuesto de fórmula 3a.

**10 Ejemplo 6:**

Para comprobar la oportunidad de una derivatización adicional en el C-2, intentamos sustituir el grupo SMe del compuesto de fórmula 5g mediante aminas secundarias. El primer intento de obtener 2-morfolinotetrahidroquinazolinona mediante la reacción del compuesto de fórmula 5g con 2 equivalentes de morfolina en DMF a 180°C durante 12 h en un frasco de pyrex sellado falla, y en este experimento solo se obtiene 2-dimetilamino-6-fenilsulfoniltetrahidroquinazolinona (véase la fórmula 16) con un 78% de rendimiento. Obviamente, este producto se forma debido a la inestabilidad de DMF a temperaturas elevadas y sustitución de SMe por dimetilamina. Esto se confirma cuando se calienta el compuesto de fórmula 5g en un exceso de DMF a 180°C sin morfolina: se aísla el mismo producto con un 86% de rendimiento. Cuando el compuesto de fórmula 5g se calienta a 180°C con un exceso de morfolina sin solvente durante 12 h, se obtiene 2-morfolino-6-fenilsulfoniltetrahidroquinazolinona (véase la fórmula 13a) con un 93% de rendimiento. De forma similar, la *N*-bencil y *N*-metilpiperacina proporcionan con éxito los correspondientes productos de sustitución de fórmulas 13b,c con un 92% y 91% de rendimiento, respectivamente. A diferencia de antes, se necesitan 5 equiv de KO<sup>t</sup>Bu y un periodo de tiempo más largo (15 h) para completar la reacción de eliminación en los compuestos de fórmulas 13a-c. La hidrogenación de los compuestos de fórmulas 15a-c en condiciones convencionales proporciona los derivados 2-piperacilil y 2-*N*-metilpiperacilil de los compuestos de fórmulas 14a-c con rendimientos muy buenos (esquema 9).



Aminas	13	Rendimiento (%)	15	Rendimiento (%)	14	Rendimiento (%)
<b>morfolina</b>	13a	93	15a	84	14a	94
<b>N-bencil-piperacina</b>	13b	92	15b	94	14b*	87
<b>N-metil-piperacina</b>	13c	91	15c	88	14c	83

\*) Sin el grupo *N*-bencilo.

**Esquema 9:** sustitución nucleófila del grupo SMe del compuesto de fórmula 5g mediante aminas.

### Ejemplo 7:

5 Todos los reactivos se utilizan como se compran, sin purificaciones adicionales. Todas las reacciones en solventes orgánicos se llevan a cabo utilizando las técnicas de Schlenk convencionales en atmósfera de nitrógeno seco. Los solventes se purifican y secan antes de su uso según los métodos convencionales; el tetrahidrofurano (THF), el dioxano y el tolueno se destilan a partir sodio/benzofenona justo antes. – Los solventes se abrevian como se indica a continuación: DCM = diclorometano, EE = acetato de etilo, MeOH = metanol, PE = pentano, Et<sub>2</sub>O = éter dietílico, HMDS = hexametil disilazano. – Los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se registran a temperatura ambiente en un

10 instrumento Bruker AM 250 o Varian 200 o 300. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm en relación a las resonancias del solvente (<sup>1</sup>H: 7,26 ppm para cloroformo o 2,49 ppm para [D<sub>6</sub>]DMSO; <sup>13</sup>C: 77,0 ppm para CDCl<sub>3</sub> o 39,7 ppm para [D<sub>6</sub>]DMSO. Las constantes de acoplamiento (*J*) se dan en Hz. La multiplicidad de las señales se describen como se indica a continuación: s = singlete, sa = singlete ancho, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, dt = doblete de tripletes. – Las multiplicidades de las señales se determinan mediante la técnica DEPT: DEPT: + = primario (CH<sub>3</sub>) o terciario (CH) (señal DEPT positiva), – = secundario (CH<sub>2</sub>) (señal DEPT negativa), C<sub>cuat</sub> = átomos de C cuaternarios. Los valores *J* en los espectros RMN <sup>13</sup>C se refieren al acoplamiento <sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F. – IR: Bruker IFS 66. – EM: Varian MAT CH 7, MAT 731. – Las separaciones cromatográficas se llevan a cabo con gel de sílice 60 de Merck (0,063–0,200 mm, 70–230 mesh ASTM). Las dimensiones de las columnas se indican en cm como «diámetro x

15 altura de la columna de sílice». – CCF: Machery-Nagel, placas para CCF listas para utilizar Alugram<sup>®</sup> Sil G/UV<sub>254</sub>. Detección bajo luz UV a 254 nm. – Los puntos de fusión (no corregidos) se determinan en capilares con un aparato Büchi 510. Análisis elementales: Mikroanalytisches Laboratorium des Instituts für Organische Chemie der Universität Göttingen. Temperatura ambiente se abrevia como TA. Pd/C se obtuvo de Merck.

El clorhidrato de benzamidina (véase la fórmula 2a) y el hemisulfato de *S*-metilisotiurea (véase la fórmula 2g) se obtuvieron de Aldrich.

### 25 Método general A:

Clorhidrato de *p*-clorobenzamidina (véase la fórmula 2b): en un matraz de reacción seco de 50 ml cargado con LiHMDS 1 M en THF (22 mmoles), se añade *p*-clorobenzonitrilo (2,76 g, 20,0 mmoles) en 2 ml de THF y la mezcla de reacción se agita a TA durante 4 h, en este momento se añade HCl 5-6 N (en *i*PrOH, 15 ml). La mezcla de reacción sin procesar se mantiene a 0°C durante la noche. El producto precipitado se filtra, se lava con éter dietílico y se obtiene 3,5 g (93%) del compuesto de fórmula 2b en forma de un sólido blanco, p.f. 238°C (p.f. lit. 243–245°C) (E. Ragona, D. L. Nelson, M. Mares-Guis, J. Amer. Chem. Soc. 1975, 97, 6844–6848). – IR (KBr):  $\nu(\tilde{)}$  = 3239 cm<sup>-1</sup>, 3054, 1678, 1460, 1401, 1036, 715. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  = 7,60–7,77 (m, 2 H), 7,85–7,97 (m, 2 H), 8,4 (sa, 3 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO),  $\delta$  = 126,79 (C<sub>cuat</sub>), 129,36 (+), 130,57 (+), 139,1 (C<sub>cuat</sub>), 165,1 (NCN).

35 Clorhidrato de *o*-bromobenzamidina (véase la fórmula 2c): con el método general A se obtienen 4,3 g (91%) del compuesto de fórmula 2c a partir de *o*-bromobenzonitrilo (3,68 g, 20,0 mmoles) y 22 ml de LiHMDS 1 M en forma de un sólido blanco, p.f. > 250°C. – IR (KBr):  $\nu(\tilde{)}$  = 3228 cm<sup>-1</sup>, 3059, 1669, 1458, 1401, 1030, 728. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 4,92 (sa, 4 H, NH), 7,54–7,68 (m, 3 H), 7,74–7,86 (m, 1 H). – RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 121,1 (C<sub>cuat</sub>), 129,5 (+), 131,0 (+), 133,3 (C<sub>cuat</sub>), 134,8 (+), 135,0 (+), 168,4 (NCN). – EM (DCI, 70 eV) *m/z* (%): 399 (6) [2M – 2Na + H<sup>+</sup>], 216 (M – HCl + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 199 (100) [M – HCl + H<sup>+</sup>].

40 Clorhidrato de *o*-fluorobenzamidina (véase la fórmula 2d): con el método general A se obtienen 2,8 g (80%) del compuesto de fórmula 2d a partir de *o*-fluorobenzonitrilo (2,40 g, 20,0 mmoles) y 22 ml de LiHMDS 1 M en forma de

un sólido blanco, p.f. 98–100 °C. – IR (KBr):  $\nu(\tilde{\nu}) = 3477 \text{ cm}^{-1}$ , 3144, 1701, 1674, 1476, 1401, 1228, 774, 684. – RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 4,98$  (sa, 4 H, NH), 7,38–7,49 (m, 2 H), 7,64–7,80 (m, 1 H). – RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 118,2$  (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 9,2$  Hz, +), 118,8 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 3,2$  Hz,  $\text{C}_{\text{cuat}}$ ), 126,6 (+), 131,4 (+), 136,8 (+), 161,2 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 253,7$  Hz,  $\text{C}_{\text{cuat}}$ ), 164,9 (NCN).

- 5 Clorhidrato de *p*-benciloxibenzamidina (véase la fórmula 2e): con el método general A se obtienen 2,42 g (92%) del compuesto de fórmula 2e a partir de *o*-benciloxibenzonitrilo (2,09 g, 10 mmoles) y 11 ml de LiHMDS 1 M en forma de sólido blanco, p.f. 181–182 °C (p.f. lit. 179–180 °C) (R. Pierre, B. Jean-Daniel, N. Emmanuel, D. Catherine, P. Francois, A. Marie-Luce, Eur. J. Med. Chem. 1989, 24, 427–434) – IR (KBr):  $\nu(\tilde{\nu}) = 3317 \text{ cm}^{-1}$ , 3125, 1677, 1609, 1486, 1267, 1190, 1010, 837, 763. – RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 4,92$  (sa, 4 H, NH), 5,24 (s, 2 H), 7,19–7,28 (m, 2 H), 7,32–7,52 (m, 5 H) 7,79–7,84 (m, 2 H). – RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 71,4$  (–,  $\text{OCH}_2$ ), 116,7 (+), 121,14 ( $\text{C}_{\text{cuat}}$ ), 128,7 (+), 129,2 (+), 129,6 (+), 131,1 (+), 137,6 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 164,9 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 168,4 (NCN).

#### Método general B:

- 15 *o*-Fenilbenzamidina (véase la fórmula 2f): a una suspensión de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2,14 g, 40,0 mmoles) en 40 ml de tolueno se añade  $\text{Me}_3\text{Al}$  (2 M en tolueno, 40 mmoles) durante un periodo de 30 min a 5°C. A continuación se deja que la temperatura alcance la TA y se continúa agitando hasta que pare la formación de metano (~ 2 h). A esta solución de  $\text{MeAl}(\text{Cl})\text{NH}_2$  se añade *o*-bifenilnitrilo (2,86 g, 16 mmoles) en 5 ml de tolueno durante 5 min y la solución resultante se refluxa durante 20 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción sin procesar se vierte sobre una suspensión de 20 g de  $\text{SiO}_2$  en 100 ml de diclorometano, se filtra y el residuo sólido se lava con 2x50 ml de MeOH, y el solvente de las soluciones combinadas se elimina al vacío. El residuo se suspende en 100 ml de agua, se añaden 30 ml de HCl 2 N y se extrae con acetato de etilo (2x50 ml). Se añade 60 ml de NaOH 2 N a la fase acuosa y se extrae con DCM (3x50 ml). Esta fase de DCM se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y el solvente se elimina al vacío para obtener 1,83 g (58%) del compuesto de fórmula 2f en forma de un sólido blanco, p.f. 148–150°C (p.f. lit. 149–151°C [ $^{11\text{e}}$ ]) – IR (KBr):  $\nu(\tilde{\nu}) = 3408 \text{ cm}^{-1}$ , 3059, 1674, 1639, 1600, 1427, 1199, 744, 701. – RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 5,4$  (sa, 3 H, NH), 7,31–7,55 (m, 9 H). – RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 127,3$ , 128,1, 128,3, 128,6, 129,2, 136,2, 137,5, 139,0, 140,5, 165,9 (NCN). – EM (70 eV),  $m/z$  (%): 196 (10) [ $\text{M}^+$ ], 195 (100) [ $\text{M}^+ - 1$ ], 178 (31), 77 (8).

#### Procedimiento general 1 (PG-1):

- 30 2,4-Diazabicyclo[4.2.0]octa-1(6),2-dien-5-onas (véase la fórmula 3): una solución de 2-cloro-2-ciclopropilidinaacetato de metilo (véase la fórmula 1), 2 moles de la amidina respectiva (véase la fórmula 2) y 4 moles de  $\text{Et}_3\text{N}$  se agitan en dioxano anhidro a temp. ambiente durante 48 h. Tras la filtración, el residuo sólido se resuspende en DCM y se lava con agua. La fase acuosa se lava tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se evaporan al vacío y el producto sin procesar se somete a cromatografía en columna.

- 35 3-Fenil-2,4-diazabicyclo[4.2.0]octa-1(6),2-dien-5-ona (véase la fórmula 3a): El producto sin procesar obtenido a partir del compuesto de fórmula 1 (365 mg, 2,5 mmoles), clorhidrato de benzamidina (véase la fórmula 2a, 793 mg, 5,00 mmoles) y trietilamina (1,01 g, 10 mmoles) en 25 ml de dioxano según el PG-1 se somete a cromatografía en columna ( $R_f = 0,3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1,5x30 cm, 30 g de  $\text{SiO}_2$ ) para obtener 411 mg (83%) del compuesto de fórmula 3a en forma de un sólido blanco, p.f. 191°C. – IR (KBr):  $\nu(\tilde{\nu}) = 3008 \text{ cm}^{-1}$ , 2937, 1670, 1557, 1498, 1321, 1082, 838, 766. – RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3,01$  (t,  $J = 3,2$  Hz, 2 H), 3,22 (t,  $J = 3,2$  Hz, 2 H), 7,47–7,53 (m, 3 H), 8,05–8,2 (m, 2 H), 12,54 (sa, 1 H, NH). – RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25,7$  (–), 33,7 (–), 124,1 (C-6), 127,6 (+), 128,9 (+), 131,7, (+), 132,5 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 158,6 (C-1/C-3), 160,52 (C-3/C-1), 171,9 (C-5). – EM (70 eV),  $m/z$  (%): 198 (100) [ $\text{M}^+$ ], 170 (7) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2$ ], 104 (91) [ $\text{HN}=\text{CPh}^+$ ], 77 (44) [ $\text{Ph}^+$ ]. –  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$  (198,2): calc. C 72,71, H 5,08, N 14,13; encontrada C 72,44, H 5,38, N 14,03.

- 45 3-(*p*-Clorofenil)-2,4-diazabicyclo[4.2.0]octa-1(6),2-dien-5-ona (véase la fórmula 3b): el producto sin procesar obtenido a partir del compuesto de fórmula 1 (365 mg, 2,5 mmoles), clorhidrato de *p*-clorobenzamidina (véase la fórmula 2b, 955 mg, 5,00 mmoles) y trietilamina (1,01 g, 10 mmoles) en 25 ml de dioxano según el PG-1 se somete a cromatografía en columna ( $R_f = 0,31$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH} = 25:1$ , 1,5x20 cm, 25 g  $\text{SiO}_2$ ) para obtener 455 mg (78%) del compuesto de fórmula 3b en forma de un sólido blanco, p.f. 218–219°C. – IR (KBr):  $\nu(\tilde{\nu}) = 3078 \text{ cm}^{-1}$ , 2938, 1668, 1520, 1491, 1322, 1092, 1076, 837, 760. – RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 2,9$  (t,  $J = 3,1$  Hz, 2 H), 3,15 (t,  $J = 3,1$  Hz, 2 H), 7,6 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 8,05 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H). – RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 25,1$  (–), 33,6 (–), 126,1 (C-6), 128,9 (+), 129,8 (+), 136,6 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 152,1 (C-Cl), 158,2 (C-1/C-3), 159,6 (C-3/C-1), 171,5 (C-5). – EM (70 eV),  $m/z$  (%): 234/232 (33/100) [ $\text{M}^+$ ], 204 (6) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$ ], 138/140 (57/18) [ $\text{HN}=\text{CC}_6\text{H}_4\text{Cl}^+$ ], 111 (15) [ $\text{C}_5\text{H}_4\text{Cl}^+$ ]. –  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$  (232,7): calc. C 61,95, H 3,90, N 12,04; encontrada C 61,63, H 3,78, N 11,83.

- 55 3-(*o*-Bromofenil)-2,4-diazabicyclo[4.2.0]octa-1(6),2-dien-5-ona (véase la fórmula 3c): el producto sin procesar obtenido a partir del compuesto de fórmula 1 (1,1 g, 7,5 mmoles), clorhidrato de *o*-bromobenzamidina (véase la fórmula 2c, 3,50 g, 15,0 mmoles) y trietilamina (3,03 g, 30,0 mmoles) en 60 ml de dioxano según el PG-1 se somete a cromatografía en columna ( $R_f = 0,35$ ,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH} = 50:1$ , 3x30 cm, 50 g de  $\text{SiO}_2$ ) para obtener 1,59 g (76%) del

- 5 compuesto de fórmula 3c en forma de un sólido blanco, p.f. 178-179°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 2925 \text{ cm}^{-1}$ , 2847, 1662, 1540, 1472, 1326, 1089, 778, 762. – RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3,0$  (t,  $J = 4,2$  Hz, 2 H), 3,2 (t,  $J = 4,2$  Hz, 2 H), 7,3-7,5 (m, 2 H), 7,52-7,7 (m, 2 H), 11,0 (sa, 1 H, NH). – RMN  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25,4$  (–), 33,7 (–), 120,9 (C-6), 125,1 (C-Br), 127,7 (+), 130,9 (+), 132,0 (+), 133,7 (+), 134,6 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 157,6 (C-1/C-3), 160,3 (C-3/C-1), 171,2 (C-5). – EM (70 eV),  $m/z$  (%): 279/277 (21/22) [ $\text{M}^+ + 1$ ], 278/276 (97/100) [ $\text{M}^+$ ], 184/182 (41/42) [ $\text{HNCC}_6\text{H}_4\text{Br}^+$ ], 102 (58), 95 (79). –  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}$  (277,1): calc. C 52,01, H 3,27, N 10,11; encontrada C 51,92, H 3,37, N 9,94.
- 10 3-(*o*-Fluorofenil)-2,4-diazabicyclo[4.2.0]octa-1(6),2-dien-5-ona (véase la fórmula 3d): el producto sin procesar obtenido a partir del compuesto de fórmula 1 (730 mg, 5 mmoles), clorhidrato de *o*-fluorobenzamidina (véase la fórmula 2d, 1,75 g, 10,0 mmoles) y trietilamina (2,02 g, 20,0 mmoles) en 50 ml de dioxano según el PG-1 se somete a cromatografía en columna ( $R_f = 0,5$ ,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH} = 25:1$ ,  $3 \times 30$  cm, 50 g de  $\text{SiO}_2$ ) para obtener 884 mg (82%) del compuesto de fórmula 3d en forma de un sólido blanco, p.f. 184-185 °C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 3095 \text{ cm}^{-1}$ , 2976, 2947, 1668, 1617, 1532, 1319, 1223, 1084, 753. – RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3,04$  (t,  $J = 4,2$  Hz, 2 H), 3,25 (t,  $J = 4,2$  Hz, 2 H), 7,16-7,42 (m, 2 H), 7,48-7,62 (m, 1 H), 7,91-8,20 (m, 1 H), 10,22 (sa, 1 H, NH). – RMN  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25,4$  (–), 33,8 (–), 116,6 (+, d,  $^2J_{\text{C-F}} = 22,9$  Hz) 120,1 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 9,2$  Hz,  $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 125,0 (+, d,  $^3J_{\text{C-F}} = 3,5$  Hz), 130,9 (+, d,  $^4J_{\text{C-F}} = 1,5$  Hz), 133,6 (+, d,  $^3J_{\text{C-F}} = 9,2$  Hz), 156,7 (C-1/C-3), 156,8 (C-3/C-1), 160,2 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 251$  Hz), 171,0 (C-5). – EM (70 eV),  $m/z$  (%): 217 (17) [ $\text{M}^+ + 1$ ], 216 (100) [ $\text{M}^+$ ], 122 (42) [ $\text{HN}=\text{CC}_6\text{H}_4\text{F}^+$ ], 102 (20), 95 (24) [ $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}^+$ ]. –  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FN}_2\text{O}$  (116,2): calc. C 66,66, H 4,20, N 12,96; encontrada C 66,50, H 4,28, N 13,03.
- 15 3-(*p*-Benciloxifenil)-2,4-diazabicyclo[4.2.0]octa-1(6),2-dien-5-ona (véase la fórmula 3e): el producto sin procesar obtenido a partir del compuesto de fórmula 1 (660 mg, 4,5 mmoles), clorhidrato de *p*-benciloxibenzamidina (véase la fórmula 2e, 2,4 g, 9,00 moles) y trietilamina (1,82 g, 18,0 moles) en 50 ml de dioxano según el PG-1 se somete a cromatografía en columna ( $R_f = 0,34$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH} = 25:1$ ,  $3 \times 30$  cm, 50 g de  $\text{SiO}_2$ ) para obtener 930 mg (68%) del compuesto de fórmula 3e en forma de un sólido blanco, p.f. 212-213°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 3088 \text{ cm}^{-1}$ , 2936, 1664, 1608, 1504, 1303, 1252, 1189, 843, 762. – RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3,01$  (t,  $J = 3,8$  Hz, 2 H), 3,20 (t,  $J = 3,8$  Hz, 2 H), 5,15 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 7,04-7,12 (m, 2 H), 7,30-7,47 (m, 5 H), 7,95-8,22 (m, 2 H), 11,48 (sa, 1 H, NH). – RMN  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 24,6$  (–), 32,9 (–), 69,4 (–,  $\text{OCH}_2$ ), 114,7 (+), 122,5 (C-6), 124,9 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 127,6 (+), 127,8 (+), 128,4 (+), 129,4 (+), 136,5 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 156,7 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 159,9 (C-1/C-3), 160,9 (C-3/C-1), 169,9 (C-5). – EM (70 eV),  $m/z$  (%): 304 (8) [ $\text{M}^+$ ], 91 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ]. –  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  (304,6): calc. C 74,98, H 5,30, N 9,20; encontrada C 74,78, H 5,01, N 8,98.
- 20 3-(Bifenil-2-il)-2,4-diazabicyclo[4.2.0]octa-1(6),2-dien-5-ona (véase la fórmula 3f): el producto sin procesar obtenido a partir del compuesto de fórmula 1 (527 mg, 3,6 mmoles), clorhidrato de *o*-bifenilbenzamidina (véase la fórmula 2f, 1,40 g, 7,20 moles) y trietilamina (1,44 g, 14,2 moles) en 25 ml de dioxano según el PG-1 se somete a cromatografía en columna ( $R_f = 0,41$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $1,5 \times 20$  cm, 20 g de  $\text{SiO}_2$ ) para obtener 425 mg (80%) del compuesto de fórmula 3f en forma de un sólido blanco, p.f. 176-177°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 2928 \text{ cm}^{-1}$ , 1675, 1540, 1478, 1323, 1088, 976, 745, 698. – RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,92$  (t,  $J = 4,2$  Hz, 2 H), 3,18 (t,  $J = 4,2$  Hz, 2 H), 7,22-7,41 (m, 5 H), 7,44-7,78 (m, 4 H), 9,22 (sa, 1 H, NH). – RMN  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25,0$  (–) 33,5 (–), 123,8 (C-6), 127,7 (+), 128,1 (+), 128,8 (+), 129,8 (+), 130,7 (+), 132,3 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 139,2 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 140,6 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 157,3 (C-1/C-3), 161,9 (C-3/C-1), 170,8 (C-5). – EM (70 eV),  $m/z$  (%): 274 (42) [ $\text{M}^+$ ], 273 (100) [ $\text{M}^+ - 1$ ], 245 (8), 178 (11).
- 30 3-Metil-2,4-diazabicyclo[4.2.0]octa-1(6),2-dien-5-ona (véase la fórmula 3g): en un matraz de reacción seco de 50 ml se agitan 2-cloro-2-ciclopropilidinaacetato de metilo (365 mg, 2,50 mmoles), hemisulfato de *S*-metilisotiurea (véase la fórmula 2g) (1,392 g, 5,00 mmoles) y trietilamina (1,52 g, 15,0 mmoles) en 25 ml de dioxano anhidro a 50°C durante 48 h. Tras la filtración, el residuo sólido se resuspende en DCM (25 ml) y se lava con agua. La fase acuosa se extrae con DCM ( $2 \times 25$  ml). Después de eliminar el solvente al vacío, el producto sin procesar se somete a cromatografía en columna ( $R_f = 0,3$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH} = 25:1$ ,  $1,5 \times 30$  cm, 30 g de  $\text{SiO}_2$ ) para obtener 310 mg (74%) del compuesto de fórmula 3g en forma de un sólido blanco, p.f. 215°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 2996 \text{ cm}^{-1}$ , 2928, 1654, 1541, 1456, 1396, 1297, 1189, 922, 751. – RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,58$  (s, 3 H, SMe), 2,95 (t,  $J = 3,1$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3,15 (t,  $J = 3,1$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 11,5 (sa, 1 H, NH). – RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ): 13,4 (+), 24,9 (–), 33,2 (+), 120,4 (C-6), 152,3 (C-1/C-3), 156,6 (C-3/C-1), 164,98 (C-5). – EM (70 eV),  $m/z$  (%): 169 (12) [ $\text{M}^+ + 1$ ], 168 (100) [ $\text{M}^+$ ], 121 (14) [ $\text{M}^+ - \text{SMe}$ ], 93 (22), 74 (16). –  $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$  (168,2): calc. C 49,98, H 4,79, N 16,65; encontrada C 49,66, H 5,14, N 16,50.
- 40 45 50 Procedimiento general 2 (PG-2):
- 6-Bencenosulfonil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 5): en un tubo de pyrex sellado se agita 1 equiv. de 2,4-diazabicyclo[4.2.0]octa-1(6),2-dien-5-onas con 4 equiv. de fenilvinilsulfona a 175°C durante 12 h. La mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se disuelve en  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  (10:1) y se somete a cromatografía en columna.
- 55 6-Bencenosulfonil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 5a): el producto sin procesar obtenido a partir de 3-fenil-2,4-diazabicyclo[4.2.0]octa-1(6),2-dien-5-ona (véase la fórmula 3a, 198 mg, 1,00 mmoles)

- y fenilvinilsulfona (670 mg, 4,00 mmoles) según el procedimiento PG-2 se somete a cromatografía en columna ( $R_f = 0,41$ , Et<sub>2</sub>O/MeOH = 25:1, 1×30 cm, 25 g de SiO<sub>2</sub>) para obtener 303 mg (81%) del compuesto de fórmula 4b en forma de un sólido blanco, p.f. > 250°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 2931 \text{ cm}^{-1}$ , 1637, 1551, 1316, 1146, 1085, 699. – RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 1,60\text{--}1,83$  (m, 1 H), 2,10–2,30 (m, 1 H), 2,30–2,45 (m, 1 H), 2,65–2,82 (m, 3 H), 3,6–3,8 [m, 1 H, C(6)-H], 7,4–7,6 (m, 3 H), 7,60–7,85 (m, 3 H), 7,85–8,10 (m, 4 H), 12,6 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 21,1$  (–), 21,7 (–), 29,8 (–), 57,4 (+, C-6), 115,9 (C-4a), 127,5 (+), 128,5 (+), 128,5 (+), 129,5 (+), 131,3 (+), 132,2 (C<sub>ipso</sub>), 134,1 (+), 136,9 (C<sub>ipso</sub>), 153,9 (C-8a), 159,0 (C-2/C-4), 162,5 (C-4/C-2). – EM (70 eV),  $m/z$  (%): 366 (2) [M<sup>+</sup>], 225 (24) [M<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub>Ph], 224 (100) [M<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub>Ph – H], 180 (8), 104 (12), 77 (18) [Ph<sup>+</sup>]. – C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (366,5): calc. C 65,56, H 4,95, N 7,64; encontrada C 65,89, H 4,86, N 7,49.
- 5 6-Bencenosulfonil-2-(*p*-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 5b): el producto sin procesar obtenido a partir de 3-(*p*-clorofenil)-2,4-diazabicyclo[4.2.0]octa-1(6),2-dien-5-ona (véase la fórmula 3b, 400 mg, 1,70 mmoles) y fenilvinilsulfona (1,15 g, 6,80 mmoles) según el procedimiento PG-2 se somete a cromatografía en columna ( $R_f = 0,41$ , DCM/MeOH = 25:1, 3×30 cm, 50 g de SiO<sub>2</sub>) para obtener 410 mg (59%) del compuesto de fórmula 4b en forma de un sólido blanco, p.f. > 250°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 3067 \text{ cm}^{-1}$ , 2946, 1655, 1548, 1506, 1321, 1146, 1087, 842, 749, 689. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 1,68\text{--}1,80$  (m, 1 H), 2,20–2,75 (m, 5 H), 3,60–3,71 [m, 1 H, C(6)-H], 7,52–7,62 (m, 2 H), 7,71–7,80 (m, 3 H), 7,85–7,97 (m, 2 H), 8,02–8,11 (m, 2 H). – RMN <sup>13</sup>C (63,9 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 21,5$  (–), 22,0 (–), 30,0 (–), 57,5 (+, C-6), 117,0 (C-4a), 128,8 (+), 128,9 (+), 129,5 (+), 129,8 (+), 131,0 (C-Cl), 134,4 (+), 136,6 (C<sub>ipso</sub>), 137,1 (C<sub>ipso</sub>), 153,1 (C-8a), 159,6 (C-2/C-4), 162,5 (C-4/C-2). – EM (70 eV),  $m/z$  (%): 400 (1) [M<sup>+</sup>], 261/259 (10/36) [M<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub>Ph], 260/258 (32/100) [M<sup>+</sup> – HSO<sub>2</sub>Ph], 140/138 (5/13) [HN=CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sup>+</sup>].
- 10 6-Bencenosulfonil-2-(*o*-bromofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 5c): el producto sin procesar obtenido a partir de 3-(*o*-bromofenil)-2,4-diazabicyclo[4.2.0]octa-1(6),2-dien-5-ona (véase la fórmula 3c, 1,10 g, 3,60 mmoles) y fenilvinilsulfona (2,32 g, 12,0 mmoles) según el PG-2 se somete a cromatografía en columna ( $R_f = 0,43$ , Et<sub>2</sub>O/MeOH = 25:1, 3×30 cm, 50 g de SiO<sub>2</sub>) para obtener 683 mg (43%) del compuesto de fórmula 5c en forma de un sólido blanco, p.f. 221–222°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 3064 \text{ cm}^{-1}$ , 2932, 1653, 1604, 1544, 1447, 1301, 1147, 1084, 764, 690. – RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,80\text{--}2,01$  (m, 1 H), 2,42–3,01 [m, 1 H, C(6)-H], 7,35–7,45 (m, 2 H), 7,53–7,75 (m, 5 H), 7,95–8,01 (m, 2 H), 11,04 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21,5$  (–), 22,1 (–), 30,6 (–), 58,6 (+, C-6), 117,6 (C-4a), 120,9 (C-Br), 127,8 (+), 129,0 (+), 129,3 (+), 130,9 (+), 132,1 (+), 133,6 (+), 134,0 (+), 134,6 (C<sub>ipso</sub>), 136,8 (C<sub>ipso</sub>), 154,3 (C-8a), 160,3 (C-2/C-4), 162,4 (C-4/C-2). – EM (70 eV),  $m/z$  (%): 446/444 (1/1) [M<sup>+</sup>], 318/316 (9/10), 304/302 (95/100) [M<sup>+</sup> – HSO<sub>2</sub>Ph], 260/258 (11/11) 141 (18) [PhSO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 77 (52) [Ph<sup>+</sup>]. – C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (445,3): calc. C 53,93, H 3,85, N 6,29; encontrada C 54,22, H 3,71, N 6,34.
- 25 6-Bencenosulfonil-2-(*o*-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 5d): el producto sin procesar obtenido a partir de 3-(*o*-fluorofenil)-2,4-diazabicyclo[4.2.0]octa-1(6),2-dien-5-ona (véase la fórmula 3d, 648 mg, 3 mmoles) y fenilvinilsulfona (2,01 g, 12,0 mmoles) según el procedimiento PG-2 se somete a cromatografía en columna ( $R_f = 0,45$ , Et<sub>2</sub>O/MeOH = 25:1, 3×30 cm, 50 g de SiO<sub>2</sub>) para obtener 881 mg (70%) del compuesto de fórmula 5d en forma de un sólido blanco, p.f. 201–202°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 3073 \text{ cm}^{-1}$ , 2941, 1672, 1603, 1558, 1449, 1308, 1146, 1084, 779, 689. – RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,81\text{--}2,12$  (m, 1 H), 2,48–3,11 (m, 5 H), 3,22–3,40 [m, 1 H, C(6)-H], 7,10–7,38 (m, 3 H), 7,50–7,81 (m, 4 H), 7,95–8,20 (m, 2 H), 10,67 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21,4$  (–), 22,3 (–), 30,7 (–), 59,0 (+), 116,6 (+, d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 22,9 Hz), 117,7 (C-4a), 119,4 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 9,2 Hz, C<sub>ipso</sub>), 125,1 (+, d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3,1 Hz), 129,0 (+), 129,3 (+), 131,0 (+, d, <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub> = 1,1 Hz), 133,7 (+, d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 9,2 Hz), 133,9 (+), 136,8 (C<sub>ipso</sub>), 150,5 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 1,5 Hz), 160,1 (C-2), 160,5 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 250,6 Hz, C-F), 163,0 (C-4). – EM (70 eV),  $m/z$  (%): 384 (1) [M<sup>+</sup>], 243 (23) [M<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub>Ph], 242 (100) [M<sup>+</sup> – HSO<sub>2</sub>Ph], 122 (16), 77 (22) [Ph<sup>+</sup>]. – C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (384,4): calc. C 62,49, H 4,46, N 7,29; encontrada C 62,30, H 4,30, N 7,11.
- 35 6-Bencenosulfonil-2-[(*p*-benciloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 5e): el producto sin procesar obtenido a partir de 3-(*p*-benciloxifenil)-2,4-diazabicyclo[4.2.0]octa-1(6),2-dien-5-ona (véase la fórmula 3e, 652 mg, 2,1 mmoles) y fenilvinilsulfona (2,43 g, 8,50 mmoles) según el PG-2 se somete a cromatografía en columna ( $R_f = 0,40$ , DCM/MeOH = 25:1, 3×30 cm, 50 g de SiO<sub>2</sub>) para obtener 670 mg (66%) del compuesto de fórmula 5e en forma de un sólido blanco, p.f. > 250°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 3072 \text{ cm}^{-1}$ , 2939, 1649, 1607, 1547, 1516, 1304, 1259, 1144, 1085, 837, 742, 687. – RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 1,71\text{--}1,84$  (m, 1 H), 2,18–2,31 (m, 1 H), 2,40–2,58 (m, 1 H), 2,64–2,78 (m, 3 H), 3,55–3,73 [m, 1 H, C(6)-H], 5,21 (s, 2 H), 7,05–7,12 (m, 2 H), 7,31–7,48 (m, 5 H), 7,64–7,8 (m, 3 H), 7,90–7,98 (m, 2 H), 8,04–8,11 (m, 2 H), 12,15 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 21,1$  (–), 22,0 (–), 29,7 (–), 57,4 (+), 69,3 (–), 114,7 (+), 114,9 (C-4a), 124,3 (C<sub>ipso</sub>), 127,6 (+), 127,8 (+), 128,4 (+), 128,4 (+), 129,2 (+), 129,5 (+), 134,0 (+), 136,5 (C<sub>ipso</sub>), 136,9 (C<sub>ipso</sub>), 153,8 (C-8a), 160,8 (C-2/C-4), 162,5, (C-4/C-2). – EM (70 eV),  $m/z$  (%): 472 (2) [M<sup>+</sup>], 330 (49) [M<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub>Ph], 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (472,6): calc. C 68,63, H 5,12, N 5,93; encontrada C 68,80, H 5,04, N 6,08.
- 50 6-Bencenosulfonil-2-(*o*-bifenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 5f): el producto sin procesar obtenido a partir de 3-(*o*-bifenil)-2,4-diazabicyclo[4.2.0]octa-1(6),2-dien-5-ona (véase la fórmula 3f, 501 mg, 1,83 mmoles) y fenilvinilsulfona (1,23 g, 7,32 mmoles) según el PG-2 se somete a cromatografía en columna ( $R_f = 0,31$ ,
- 55

Et<sub>2</sub>O/MeOH = 25:1, 3×30 cm, 50 g de SiO<sub>2</sub>) para obtener 522 mg (65%) del compuesto de fórmula 5f en forma de un sólido blanco, p.f. 194-195°C. – IR (KBr): nu(tilde) = 3059 cm<sup>-1</sup>, 3059, 2933, 1647, 1546, 1447, 1320, 1302, 1145, 1085, 742, 688. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,82-1,95 (m, 1 H), 2,42-2,95 (m, 5 H), 3,21-3,31 [m, 1 H, C(6)-H], 7,20-7,39 (m, 5 H), 7,42-7,78 (m, 7 H), 7,90-8,02 (m, 2 H), 9,1 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21,3 (-), 22,1 (-), 30,5 (-), 59,1 (+), 116,5 (C-4a), 127,7 (+), 128,1 (+), 128,4 (+), 128,9 (+), 129,0 (+), 130,0 (+), 130,9 (+), 131,0 (+), 131,7 (+), 133,9 (C<sub>ipso</sub>), 136,9 (C<sub>ipso</sub>), 139,2 (C<sub>ipso</sub>), 140,7 (C<sub>ipso</sub>), 155,7 (C-8a), 160,1 (C-2/C-4), 162,0 (C-4/C-2). – EM (70 eV), *m/z* (%): 442 (4) [M<sup>+</sup>], 300 (100) [M<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub>Ph], 180 (16), 122 (17). – C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (442,5): calc. C 70,57, H 5,01, N 6,33; encontrada C 70,53, H 4,98, N 6,04.

6-Bencenosulfonil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona (véase la fórmula 5g): el producto sin procesar obtenido a partir del compuesto de fórmula 3g (168 mg, 1,00 mmoles), fenilvinilsulfona (672 g, 7,32 mmoles) según el PG-2 se somete a cromatografía en columna (R<sub>f</sub> = 0,41, DCM/MeOH = 25:1, 1,5×20 cm, 25 g de SiO<sub>2</sub>) para obtener 189 mg (56%) del compuesto de fórmula 5f en forma de un sólido blanco, p.f. > 250°C. – IR (KBr): nu(tilde) = 3059 cm<sup>-1</sup>, 2918, 2847, 1644, 1576, 1448, 1315, 1150, 1088, 723, 689. – RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 1,57-1,79 (m, 1 H), 2,11-2,38 (m, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 2,58-2,70 (m, 2 H), 3,52-3,73 [m, 1 H, C(6)-H], 7,60-7,81 (m, 3 H), 7,85-7,95 (m, 2 H), 12,56 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 12,5 (+), 21,0 (-), 21,4 (-), 29,8 (-), 57,3 (+), 117,2 (C-4a), 128,4 (+), 129,5 (+), 134,0 (+), 136,9 (C<sub>ipso</sub>), 154,3 (C-8a), 159,8 (C-2/C-4), 162,7 (C-4/C-2). – EM (70 eV), *m/z* (%): 336 (2) [M<sup>+</sup>], 195 (18), 194 (100) [M<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub>Ph]. – C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (336,4): calc. C 53,55, H 4,79, N 8,33; encontrada C 53,56, H 4,52, N 8,20.

#### Procedimiento general 3 (PG-3):

2-Aril-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona (véase la fórmula 6): a una suspensión de sulfona de fórmula 5 en THF se añaden 3 equiv. de KO<sup>t</sup>Bu y la solución resultante se agita durante 2 h a temperatura ambiente, se vierte en un embudo de decantación con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) y se extrae con DCM (3×20 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, el solvente se evapora al vacío para obtener el compuesto de fórmula 6, que se emplea en la siguiente reacción sin purificación adicional.

2-Fenil-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona (véase la fórmula 6a): a partir de la sulfona de fórmula 5a (366 mg, 1,00 mmoles) y KO<sup>t</sup>Bu (336 mg, 3,00 mmoles) se obtienen según el PG-3 210 mg (96%) del compuesto de fórmula 6a en forma de un sólido amarillo pálido, p.f. 241 °C, R<sub>f</sub> = 0,5 (hexano/acetato de etilo = 1:1). – IR (KBr): nu(tilde) = 3032 cm<sup>-1</sup>, 2932, 1653, 1505, 1317, 930, 718. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,42-2,58 [m, 2 H, C(7)-H], 2,89 [t, J = 9,6 Hz, 2 H, C(8)-H], 6,04 [dt, J = 9,7 y 4,3 Hz, 1 H, C(6)-H], 6,73 [dt, J = 9,7 y 1,8 Hz, 1 H, C(5)-H], 7,48-7,56 (m, 3 H), 8,14-8,22 (m, 2 H), 12,58 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22,7 (-), 29,6 (-), 117,2 (C-4a), 119,5 (+, C-5), 127,4 (+), 127,6 (+), 128,9 (+), 131,7 (+, C-6), 132,1 (C<sub>ipso</sub>), 154,6 (C-8a), 161,4 (C-2/C-4), 161,9 (C-4/C-2). – EM (70 eV), *m/z* (%): 224 (100) [M<sup>+</sup>], 223 (98), 180 (19) [M<sup>+</sup> – CONH<sub>2</sub>], 104 (14) [PhCNH<sup>+</sup>], 77 (20) [Ph<sup>+</sup>]. – C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O (224,3): calc. C 74,98, H 5,39, N 12,55; encontrada C 74,71, H 5,31, N 12,31.

2-(*p*-Clorofenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona (véase la fórmula 6b): a partir de la sulfona de fórmula 5b (200 mg, 0,50 mmoles) y KO<sup>t</sup>Bu (168 mg, 1,50 mmoles) se obtienen según el PG-3 123 mg (95%) del compuesto de fórmula 6b en forma de un sólido amarillo pálido, p.f. > 250°C, R<sub>f</sub> = 0,48 (hexano/acetato de etilo = 1:1). – IR (KBr): nu(tilde) = 3029 cm<sup>-1</sup>, 2934, 1652, 1504, 1389, 1176, 1091, 738. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,42-2,56 [m, 2 H, C(7)-H], 2,87 [t, J = 9,6 Hz, 2 H, C(8)-H], 6,06 [dt, J = 9,5 y 4,3 Hz, 1 H, C(6)-H], 6,71 [dt, J = 9,5 y 1,8 Hz, 1 H, C(5)-H], 7,48-7,56 (m, 2 H), 8,16-8,27 (m, 2 H), 13,1 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22,3 (-), 28,7 (-), 116,8 (C-4a), 119,6 (+, C-5), 127,7 (+), 128,9(+), 129,5 (+), 131,7 (+, C-6), 136,5 (C<sub>ipso</sub>), 153,3 (C-8a), 159,6 (C-2/C-4), 162,5 (C-4/C-2). – EM (70 eV), *m/z* (%): 260/258 (32/100) [M<sup>+</sup>], 259/257 (40/98) [M<sup>+</sup> – H], 216/214 (28/8), 104 (14), 77 (20) [Ph<sup>+</sup>]. – C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O (258,7): calc. C 65,00, H 4,29, N 10,83; encontrada C 64,93, H 4,08, N 10,99.

2-(*o*-Bromofenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona (véase la fórmula 6c): a partir de la sulfona de fórmula 5c (400 mg, 0,90 mmoles) y KO<sup>t</sup>Bu (302 mg, 2,70 mmoles) se obtienen según el PG-3 285 mg (94%) del compuesto de fórmula 6c en forma de un sólido amarillo pálido, p.f. 202°C, R<sub>f</sub> = 0,55 (Et<sub>2</sub>O). – IR (KBr): nu(tilde) = 3035 cm<sup>-1</sup>, 2836, 1665, 1491, 1324, 1183, 928, 767, 735. – RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,15-2,30 [m, 2 H, C(7)-H], 2,85 [t, J = 9,1 Hz, 2 H, C(8)-H], 6,04 [dt, J = 9,6 y 4,4 Hz, 1 H, C(6)-H], 6,59 [dt, J = 9,6 y 1,7 Hz, 1 H, C(5)-H], 7,28-7,81 (m, 4 H), 11,55 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22,5 (-), 29,0 (-), 118,0 (C-8a), 119,3 (+, C-5), 121,1 (C-Br), 127,7 (+, C-6), 127,9 (+), 131,1 (+), 131,8 (+), 133,7 (+), 134,3 (C<sub>ipso</sub>), 154,4 (C-8a), 160,6 (C-2/C-4), 160,6 (C-4/C-2). – EM (70 eV), *m/z* (%): 304/302 (96/100) [M<sup>+</sup>], 203/301 (98/80), 259/257 (24/26), 102 (28). – C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O (303,2): calc. C 55,47, H 3,66, N 9,24; encontrada C 55,22, H 3,70, N 9,03.

2-(*o*-Fluorofenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona (véase la fórmula 6d): a partir de la sulfona de fórmula 5d (384 mg, 1,00 mmoles) y KO<sup>t</sup>Bu (336 mg, 3,00 mmoles) se obtienen según el PG-3 223 mg (92%) del compuesto de fórmula 6d en forma de un sólido amarillo pálido, p.f. 191°C, R<sub>f</sub> = 0,51 (Et<sub>2</sub>O). – IR (KBr): nu(tilde) = 3043 cm<sup>-1</sup>, 2934, 2886, 1653, 1559, 1327, 1220, 1181, 1122, 774. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,38-2,52 [m, 2 H, C(7)-H], 2,85 [t, J = 9,3 Hz, 2 H, C(8)-H], 5,98 [dt, <sup>3</sup>J = 9,5 y 4,4 Hz, 1 H, C(6)-H], 6,61 [dt, J = 9,5 y 1,7 Hz, 1 H, C(5)-H], 7,12-7,35 (m, 2 H), 7,41-7,54 (m, 1 H), 7,98-8,12 (m, 1 H), 11,51 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22,5 (-), 29,0 (-),



116,5 (+, d,  $^2J_{C-F} = 22,7$  Hz), 118,0 (C-4a), 119,4 (+, C-5), 120,1 (C<sub>cuat</sub>, d,  $^2J_{C-F} = 9,0$  Hz), 124,8 (+, d,  $^3J_{C-F} = 3,1$  Hz), 127,8 (+, C-6), 130,9 (+), 133,3 (+, d,  $^3J_{C-F} = 9,2$  Hz), 134,5 (C<sub>ipso</sub>), 155,3 (C<sub>cuat</sub>, d,  $^1J_{C-F} = 250,6$  Hz), 157,5 (C-8a), 158,4 (C-2/C-4), 162,4 (C-4/C-2). – EM (70 eV), *m/z* (%): 242 (100) [M<sup>+</sup>], 241 (85), 198 (24), 102 (12). – C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O (242,3): calc. C 69,41, H 4,58, N 11,56; encontrada C 69,22, H 4,83, N 11,45.

5 2-(*p*-Benzoiloxifenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 6e): a partir de la sulfona de fórmula 5d (400 mg, 0,85 mmoles) y KO<sup>t</sup>Bu (285 mg, 2,50 mmoles) se obtienen según el PG-3 258 mg (92%) del compuesto de fórmula 6e en forma de un sólido amarillo pálido, p.f. 247°C, R<sub>f</sub> = 0,62 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 25/1). – IR (KBr):  $\nu(\tilde{)} = 3032$  cm<sup>-1</sup>, 2943, 1646, 1606, 1512, 1305, 999, 753, 677. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2,40$ –2,58 (m, 2 H), 2,85 [t, *J* = 9,1 Hz, 2 H, C(8)-H], 5,15 (s, 2 H), 6,01 [dt, *J* = 9,6 y 4,4 Hz, 1 H, C(6)-H], 6,7 [dt, *J* = 9,6 y 1,7 Hz, 1 H, C(5)-H], 7,02–7,18 (m, 2-H), 7,30–7,62 (m, 5 H), 8,06–8,22 (m, 2 H), 12,23 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 22,7$  (–), 28,6 (–), 69,4 (–), 114,8 (C-4a), 119,5 (+, C-5), 126,34 (+, C-6), 127,7 (+), 127,9 (+), 128,4 (+), 129,2 (+), 131,5 (C<sub>ipso</sub>), 136,5 (C<sub>ipso</sub>), 140,8 (C<sub>ipso</sub>), 155,9 (C-8a), 159,9 (C-2/C-4), 160,9 (C-4/C-2). – EM (70 eV), *m/z* (%): 330 (55) [M<sup>+</sup>], 239 (8), 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>].

15 2-(*o*-Bifenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 6f): a partir de la sulfona de fórmula 5f (300 mg, 0,68 mmoles) y KO<sup>t</sup>Bu (224 mg, 2,00 mmoles) se obtienen según el PG-3 177 mg (87%) del compuesto de fórmula 6f en forma de un sólido amarillo pálido, p.f. 193°C, R<sub>f</sub> = 0,55 (Et<sub>2</sub>O). – IR (KBr):  $\nu(\tilde{)} = 3070$  cm<sup>-1</sup>, 2936, 1634, 1549, 1507, 1321, 1165, 979, 699. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2,38$ –2,51 [m, 2 H, C(7)-H], 2,88 [t, *J* = 9,2 Hz, 2 H, C(8)-H], 5,98 [dt, *J* = 9,5 y 4,4 Hz, 1 H, C(6)-H], 6,57 [dt, *J* = 9,5 y 1,7 Hz, 1 H, C(5)-H], 7,22–7,36 (m, 5 H), 7,44–7,62 (m, 3 H), 7,76–7,82 (m, 1 H), 9,51 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 22,5$  (–), 38,7 (–), 117,2 (C-4a), 119,3 (+, C-5), 127,8 (+, C-6), 127,9 (+), 128,6 (+), 129,1 (+), 130,2 (+), 130,9 (+), 131,1 (+), 131,5 (C<sub>ipso</sub>), 139,1 (C<sub>ipso</sub>), 140,8 (C<sub>ipso</sub>), 155,8 (C-8a), 159,8 (C-2/C-4), 160,0 (C-4/C-2). – EM (70 eV), *m/z* (%): 301 (28) [M<sup>+</sup> + 1], 300 (100) [M<sup>+</sup>], 299 (40), 180 (38), 122 (43), 77 (78). – C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O (300,4): calc. C 79,98, H 5,37, N 9,33; encontrada C 79,64, H 5,24, N 9,57.

25 2-Metiltio-7,8-dihidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 6g): a partir de la sulfona de fórmula 5g (336 mg, 1,00 mmoles) y KO<sup>t</sup>Bu (336 mg, 3,00 mmoles) se obtienen según el PG-3 181 mg (98%) del compuesto de fórmula 6g en forma de un sólido amarillo pálido, p.f. 214°C, R<sub>f</sub> = 0,45 (Et<sub>2</sub>O). – IR (KBr):  $\nu(\tilde{)} = 2922$  cm<sup>-1</sup>, 2836, 1641, 1623, 1540, 1271, 1138, 1203, 943. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2,38$ –2,49 [m, 2 H, C(7)-H], 2,60 (s, 3 H), 2,76 [t, *J* = 9,3 Hz, 2 H, C(8)-H], 5,98 [dt, *J* = 9,7 y 4,3 Hz, 1 H, C(6)-H], 6,61 [dt, *J* = 9 y 1,8 Hz, 1 H, C(5)-H], 12,9 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 13,3$  (+), 22,4 (–), 29,4 (–), 114,6 (C-4a), 119,3 (+, C-5), 126,0 (+, C-6), 157,0 (C-8a), 161,2 (C-2/C-4), 162,2 (C-4/C-2). – EM (70 eV), *m/z* (%): 194 (100) [M<sup>+</sup>], 147 (12), 121 (16), 92 (14). – C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS (194,3): calc. C 55,65, H 5,19, N 14,42; encontrada C 55,39, H 5,32, N 14,16.

#### Procedimiento general 4 (PG-4):

35 2-Aril-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 7): en un matraz de 50 ml secado a la llama purgado con nitrógeno, se añade Pd/C (10% Pd p/p) seguido de 10 ml de MeOH. Esta mezcla se agita bajo H<sub>2</sub> durante 30 min; en este momento se añade una solución del compuesto de fórmula 6 en MeOH con una jeringa y se continúa agitando hasta que termina la reacción. La mezcla de reacción se filtra a través de un relleno de Celite<sup>®</sup> y se elimina el solvente al vacío para obtener el compuesto de fórmula 7 en forma de un sólido blanco.

40 2-Fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 7a): la mezcla de reacción sin procesar obtenida a partir del compuesto de fórmula 6a (224 mg, 1,00 mmoles), 10 mg de Pd/C en 20 ml de MeOH tras 4 h según el PG-4 proporciona 206 mg (91%) del compuesto de fórmula 7a con p.f. 224°C. – IR (KBr):  $\nu(\tilde{)} = 2934$  cm<sup>-1</sup>, 2848, 1634, 1550, 1319, 1165, 979, 698. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,75$ –1,91 (m, 4 H), 2,50–2,65 (m, 2 H), 2,71–2,78 (m, 2 H), 7,40–7,58 (m, 3 H), 8,11–8,22 (m, 2 H), 12,38 (sa, 1 H, NH). – <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21,8$  (–), 21,9 (–), 22,3 (–), 31,9 (–), 120,2 (C-4a), 127,5 (+), 128,8 (+), 131,4 (+), 132,5 (C<sub>ipso</sub>), 153,2 (C-8a), 162,5 (C-2/C-4), 164,5 (C-4/C-2). – EM (70 eV), *m/z* (%): 227 (19) [M<sup>+</sup> + 1], 226 (100) [M<sup>+</sup>], 225 (51), 211 (31), 198 (10), 104 (21). – C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (226,3): calc. C 74,31, H 6,24, N 12,38; encontrada C 74,34, H 6,55, N 12,29.

50 2-(*p*-Clorofenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 7b): la mezcla de reacción sin procesar obtenida a partir del compuesto de fórmula 6b (51,6 mg, 0,20 mmoles), 20 mg de Pd/C en 10 ml de AcOH tras 8 h según el PG-4 proporciona 49 mg (94%) del compuesto de fórmula 7b con p.f. = 255°C. – IR (KBr):  $\nu(\tilde{)} = 3070$  cm<sup>-1</sup>, 2936, 1634, 1549, 1507, 1321, 1014, 929, 699. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,74$ –1,93 (m, 4 H), 2,50–2,62 (m, 2 H), 2,66–2,79 (m, 2 H), 7,42–7,58 (m, 2 H), 8,13–8,24 (m, 2 H), 12,92 (sa, 1 H, NH). – <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21,8$  (–), 21,9 (–), 21,9 (–), 22,4 (–), 32,0 (–), 120,4 (C-4a), 127,4 (+), 128,9 (+), 129,0 (C<sub>ipso</sub>), 131,4 (C-Cl), 157,5 (C-2/C-8a), 157,6 (C-8a/C-2), 162,5 (C-4). – EM (70 eV), *m/z* (%): 262/260 (16/51) [M<sup>+</sup>], 226 (100) [M<sup>+</sup> – Cl + 1], 225 (52) [M<sup>+</sup> – Cl], 211 (37), 104 (32), 77 (26).

55 2-(*o*-Bromofenil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 7c): la mezcla de reacción sin procesar obtenida a partir del compuesto de fórmula 6c (100 mg, 0,33 mmoles), 20 mg de Pd/C (10% en peso) en 20 ml de

- 5 MeOH tras 4 h según el PG-4 se filtra a través de un relleno de Celite® y el solvente se elimina al vacío para obtener 93 mg (92%) del compuesto de fórmula 7b en forma de un sólido blanco, p.f. = 193°C. – IR (KBr):  $\nu(\tilde{\nu}) = 3035 \text{ cm}^{-1}$ , 2944, 1648, 1559, 1319, 1227, 1031, 977, 927, 760, 728. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,72\text{-}1,91$  (m, 4 H), 2,38-2,51 (m, 2 H), 2,60-2,78 (m, 2 H), 7,28-7,42 (m, 2 H), 7,51-7,68 (m, 2 H), 12,12 (sa, 1 H, NH). – <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21,5$  (-), 21,8 (-), 22,1 (-), 31,6 (-), 121,1 (C-4a), 127,6 (+), 131,0 (+), 131,7 (+), 133,4 (+), 134,6 (C<sub>ipso</sub>), 156,2 (C-8a), 161,8 (C-2), 163,6 (C-4). – EM (70 eV), *m/z* (%): 304/306 (100/95) [M<sup>+</sup>], 289/291 (28/27), 225 (11) [M<sup>+</sup> – Br]. – C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O (305,2): calc. C 55,10, H 4,29, N 9,18; encontrada C 55,32, H 4,14, N 8,97.
- 10 2-(*o*-Fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 7d): la mezcla de reacción sin procesar obtenida a partir del compuesto de fórmula 6d (100 mg, 0,41 mmoles), 20 mg de Pd/C en 20 ml de MeOH tras 4 h según el PG-4 proporciona 93 mg (92%) del compuesto de fórmula 7d con p.f. 170°C. – IR (KBr):  $\nu(\tilde{\nu}) = 3026 \text{ cm}^{-1}$ , 2952, 1647, 1564, 1327, 1233, 1163, 979, 928, 761. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,66\text{-}1,92$  (m, 4 H), 2,49-2,61 (m, 2 H), 2,63-2,74 (m, 2 H), 7,16-7,34 (m, 2 H), 7,22-7,58 (m, 2 H), 8,14-8,25 (m, 1 H), 10,2 (sa, 1 H, NH). – <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21,6$ , (-), 21,9 (-), 22,2 (-), 31,7 (-), 116,4 (+, d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 22,9 Hz), 120,3 (C<sub>cuat</sub>, d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 9,2 Hz), 121,2 (C-4a), 124,8 (+, d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3,1 Hz), 130,9 (+), 132,5 (+, d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 9,2 Hz), 154,0 (C<sub>cuat</sub>, d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 250,6 Hz), 161,5 (C-8a), 162,4 (C-2/C-4), 162,7 (C-4/C-2). – EM (70 eV), *m/z* (%): 244 (100) [M<sup>+</sup>], 243 (48), 229 (28), 122 (16). – C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O (244,3): calc. C 68,84, H 5,56, N 11,47; encontrada C 69,09, H 5,21, N 11,61.
- 15 2-[(*p*-Benzoiloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 7e): la mezcla de reacción sin procesar obtenida a partir del compuesto de fórmulas 6e (165 mg, 0,50 mmoles), 25 mg de Pd/C en 10 ml de AcOH tras 8 h según el PG-4 proporciona 113 mg (93%) del compuesto de fórmula 7e con p.f. > 250°C. – IR (KBr):  $\nu(\tilde{\nu}) = 3430 \text{ cm}^{-1}$ , 2940, 1641, 1515, 1324, 1289, 1182, 1113, 932, 847, 768. – RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 1,61\text{-}1,80$  (m, 4 H), 2,31-2,41 (m, 2 H), 2,54-2,61 (m, 2 H), 6,78-6,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,88-7,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 10,6 (sa, 1 H, NH). – <sup>13</sup>C (75,5 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 21,5$  (-), 21,6 (-), 21,9 (-), 31,1 (-), 115,2 (C-4a), 117,8 (C<sub>cuat</sub>), 122,8 (C<sub>ipso</sub>), 129,1 (+), 153,0 (C-8a), 160,5 (C-2/C-4), 162,9 (C-4/C-2). – EM (70 eV), *m/z* (%): 242 (100) [M<sup>+</sup>], 241 (44), 227 (27), 120 (31).
- 20 2-(*o*-Bifenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 7f): La mezcla de reacción sin procesar obtenida a partir del compuesto de fórmula 6f (120 mg, 0,4 mmoles), 10 mg de Pd/C en 20 ml de MeOH tras 4 h según el PG-4 proporciona 112 mg (93%) del compuesto de fórmula 7f con p.f. 190°C. – IR (KBr):  $\nu(\tilde{\nu}) = 3027 \text{ cm}^{-1}$ , 2936, 1643, 1566, 1324, 1225, 1170, 978, 764. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,66\text{-}1,84$  (m, 4 H), 2,38-2,48 (m, 2 H), 2,57-2,66 (m, 2 H), 7,21-7,42 (m, 5 H), 7,48-7,61 (m, 2 H), 7,72-7,79 (m, 2 H), 11,1 (sa, 1 H, NH). – <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21,6$
- 25 (-), 21,7 (-), 22,1 (-), 31,6 (-), 119,9 (C-4a), 127,3 (+), 127,4 (+), 128,1 (+), 128,3 (+), 129,0 (+), 130,0 (+), 130,7 (+), 132,1 (C<sub>ipso</sub>), 139,5 (+), 140,7 (C<sub>ipso</sub>), 156,1 (C-8a), 161,5 (C-2/C-4), 163,3 (C-4/C-2). – EM (70 eV), *m/z* (%): 302 (72) [M<sup>+</sup>], 301 (35), 180 (58), 124 (100). – C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (302,4): calc. C 79,44, H 6,00, N 9,26; encontrada C 79,89, H 5,68, N 9,49.
- 30
- 35 Síntesis en un solo recipiente
- 40 Síntesis en un solo recipiente de 6-bencenosulfonil-2-feniltetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 5a): en un frasco de pyrex de 10 ml se introduce 2-cloro-2-ciclopropilidinaacetato de metilo (véase la fórmula 1) (147 mg, 1 mmoles), clorhidrato de benzamidina (véase la fórmula 2a) (313 mg, 2 mmoles) y trietilamina (405 mg, 4 mmoles) y se agitan en 5 ml de dioxano a TA durante 2 d; en este momento se añade fenilvinilsulfona (672 mg, 4 mmoles), se sella el frasco y se calienta a 175°C durante 15 h. Tras enfriar, se elimina el solvente de la mezcla de reacción y esta se somete a cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 1:2), para obtener 157 mg (43%) del compuesto de fórmula 5a en forma de un sólido blanco. Con el mismo método empleado arriba, se obtienen 177 mg (46%) del compuesto de fórmula 5d a partir de 1 (147 mg, 1 mmoles), clorhidrato de *o*-fluorobenzamidina (véase la fórmula 2d) (349 mg, 2 mmoles), trietilamina (405 mg, 4 mmoles) y fenilvinilsulfona (672 mg, 4 mmoles).
- 45 Éster *tert*-butílico del ácido 6-bencenosulfonil-4-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(*H*)-3-carboxílico (véase la fórmula 5a-Boc): a una suspensión del compuesto de fórmula 5a (183,2 mg, 0,50 mmoles) en 10 ml de THF se añade (Boc)<sub>2</sub>O (218,3 mg, 1,0 mmoles), Et<sub>3</sub>N (50,6 mg, 0,5 mmoles) y DMAP (122,2 mg, 0,5 mmoles) a temperatura ambiente y la solución resultante se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con 25 ml de DCM y se lava con 10 ml de HCl 1 N. Se separa la fase orgánica, y la fase acuosa se extrae con DCM (2×20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, el solvente se elimina y el producto sin procesar se purifica mediante cromatografía en columna (R<sub>f</sub> = 0,5, hexano/EE = 2:1, 1×20 cm, SiO<sub>2</sub> «flash») para obtener 191 mg (82%) del producto en forma de un sólido blanco con p.f. 153°C. – IR (KBr):  $\nu(\tilde{\nu}) = 3066 \text{ cm}^{-1}$ , 2985, 1752, 1595, 1421, 1249, 1146. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,62$  (s, 9 H), 1,84-2,04 (m, 1 H), 2,40-2,56 (m, 1 H), 2,79-3,25 (m, 4 H), 3,31-3,44 [m, 1 H, C(6)-H], 7,42-7,51 (m, 3 H), 7,58-7,78 (m, 3 H), 7,95-8,02 (m, 2 H), 8,28-8,39 (m, 2 H). – RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21,8$  (-), 22,0 (-), 27,5 (+), 31,0 (-), 58,9 (+), 85,2 (C<sub>cuat</sub>), 114,5 (C-4a), 128,2 (+), 128,4
- 50
- 55

(+), 129,0 (+), 129,4 (+), 130,6 (+), 134,2 (C<sub>ipso</sub>), 136,4 (+), 136,5 (C<sub>ipso</sub>), 148,9 (C-8a), 162,6 (C-2/C-4), 163,4 (C-4/C-2), 167,0 (C=O). – EM (70 eV), *m/z* (%): 466 (1) [M<sup>+</sup>], 225 (20), 224 (100) [M<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub>Ph – Boc – H], 57 (16).

5 Éster *terc*-butílico del ácido 6-bencenosulfonil-8-metil-4-oxo-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(*H*)-3-carboxílico (véase la fórmula 8): a una solución del compuesto de fórmula 5a-Boc (233 mg, 0,5 mmoles) en 10 ml de THF se añade *n*BuLi (0,24 ml, 2,45 M en hexano) a –78°C durante un periodo de 15 min. Se agita una solución rojo oscuro a esta temperatura durante 15 min; en este momento se añade Mel (92,3 mg, 0,65 mmoles) en 1 ml de THF, se retira el baño refrigerante y se continúa agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vierte en un embudo de decantación que contiene 10 ml de solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3×15 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. La eliminación del solvente seguido de una cromatografía en columna (R<sub>f</sub> = 0,55, hexano/EE = 2:1, 1×20 cm, SiO<sub>2</sub> «flash») proporciona 66 mg (28%) del producto del título en forma de un sólido blanco, p.f. 98°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 3029\text{ cm}^{-1}$ , 2981, 1762, 1540, 1410, 1243, 1148, 856. – RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,35$  (d, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,58 (s, 9 H) 2,04–2,32 (m, 2 H), 2,75–3,12 (m, 2 H), 3,25–3,39 (m, 1 H), 3,40–3,52 [m, 1 H, C(6)-H], 7,38–7,46 (m, 3 H), 7,58–7,77 (m, 3 H), 7,92–7,98 (m, 2 H), 8,30–8,39 (m, 2 H). – RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21,6$  (–), 22,2 (–), 27,9 (+), 28,4 (–), 34,8 (+), 55,8 (+), 85,4 (C<sub>cuat</sub>), 114,0 (C-4a), 128,1 (+), 128,3 (+), 129,1 (+), 129,5 (+), 131,2 (+), 134,2 (+), 136,4 (C<sub>ipso</sub>), 149,2 (C-8a), 162,5 (C-2/C-4), 163,4 (C-4/C-2), 171,4 (C=O). – EM (DCI, 70 eV), *m/z* (%): 498 (5) [M<sup>+</sup> + NH<sub>4</sub>], 481 (100) [M<sup>+</sup> + H], 381 (79), 341 (82).

20 6-Bencenosulfonil-2-fenil-4-trimetilsililoxi-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (véase la fórmula 5a-TMS): en un matraz de reacción seco de 25 ml se añade el compuesto de fórmula 5f (1,6 g, 4,4 mmoles) en 15 ml de HMDS junto con 20 mg de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Esta mezcla de reacción se refluxe durante 15 h. Tras enfriar, se elimina el HMDS al vacío, se diluye la mezcla de reacción con 20 ml de diclorometano, se lava con 5 ml de agua y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Cuando se elimina el solvente se obtienen 1,91 g (99%) del compuesto de fórmula 8 en forma de un sólido blanco, p.f. > 250°C. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0,45$  (s, 9 H), 1,80–1,98 (m, 1 H), 2,35–2,51 (m, 1 H), 2,75–2,87 (m, 2 H), 3,02–3,21 (m, 2 H), 3,25–3,41 (m, 1 H), 7,18–7,32 (m, 3 H), 7,58–7,75 (m, 3 H), 7,95–8,03 (m, 2 H), 8,25–8,36 (m, 2 H). – <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0,31$  (+), 21,86 (–), 22,23 (–), 30,81 (–), 59,5 (+), 112,3 (C-4a), 127,3 (+), 127,8 (+), 128,4 (+), 128,9 (+), 129,0 (+), 130,2 (+), 134,0 (+), 136,8 (C<sub>ipso</sub>), 137,5 (C<sub>ipso</sub>), 161,4 (C-8a), 164,1 (C-2/C-4), 166,4 (C-4/C-2). – EM (70 eV), *m/z* (%): 438 (2) [M<sup>+</sup>], 296 (100) [M<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub>Ph], 281 (23) [M<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub>Ph – Me], 247 (63), 175 (25).

30 6-Bencenosulfonil-6-metil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 9a): a una solución enfriada de sulfona de fórmula 8 (439 mg, 1 mmoles) en 15 ml de THF, se añade *n*BuLi (1,77 M en hexano, 0,62 ml) a –78°C durante un periodo de 15 min. La mezcla resultante se agita durante 15 min adicionales; en este momento se añade CH<sub>3</sub>I (156 mg, 1,1 mmoles) en 1 ml de THF, se retira del baño refrigerante y continúa agitándose durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se vierte en un embudo de extracción que contiene 10 ml de solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con DCM (3×15 ml). La eliminación del solvente seguido de una cromatografía en columna (R<sub>f</sub> = 0,32, DCM/MeOH = 25:1, 1,5×30 cm, 25 g de SiO<sub>2</sub>) proporciona 315 mg (83%) del producto de fórmula 9a en forma de un sólido blanco, p.f. > 250°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 3057\text{ cm}^{-1}$ , 2943, 1644, 1553, 1447, 1300, 1153, 1088, 701. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 1,22$  (s, 3 H), 1,84–2,51 (m, 2 H), 2,62–2,83 (m, 3 H), 7,38–7,60 (m, 3 H), 7,63–8,10 (m, 7 H). – RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 18,1$  (+), 26,2

40 (–), 27,8 (–), 28,1 (–), 60,4 (C<sub>cuat</sub>), 115,7 (C-4a), 127,8 (+), 128,8 (+), 129,6 (+), 130,5 (+), 132,4 (+), 134,6 (C<sub>ipso</sub>), 154,1 (C-8a), 158,4 (C-2), 164,2 (C-4). – EM (70 eV), *m/z* (%): 380 (1) [M<sup>+</sup>], 238 (100) [M<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub>Ph], 77 (30). – C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (380,5): calc. C 66,30, H 5,30, N 7,36; encontrada C 66,13, H 5,60, N 7,61.

45 6-Bencenosulfonil-6-etil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 9b): la mezcla sin procesar obtenida a partir del compuesto de fórmula 8 (439 mg, 1 mmoles), *n*BuLi (1,77 M, 0,62 ml) y EtBr (119 mg, 1,1 mmoles) según el método descrito anteriormente se somete a cromatografía en columna (R<sub>f</sub> = 0,38, DCM/MeOH=25:1, 1,5×30 cm, 25 g de SiO<sub>2</sub>) para obtener 339 mg (86%) del compuesto de fórmula 9b en forma de un sólido blanco, p.f. 242°C. – IR (KBr):  $\nu = 3065\text{ cm}^{-1}$ , 2941, 1644, 1554, 1447, 1301, 1151, 1079, 763, 692. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 1,11$  (t, *J* = 7,3, 3 H), 1,62–1,81 (m, 2 H), 2,12–2,44 (m, 3 H), 2,71–3,02 (m, 3 H), 7,41–7,74 (m, 6 H), 7,91–8,21 (m, 4 H), 12,7 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 8,6$  (+), 23,3 (–), 24,4 (–), 28,4 (–), 28,8 (–), 67,9 (C<sub>cuat</sub>), 116,2 (C-4a), 127,5 (+), 128,8 (+), 129,0 (+), 130,1 (+), 131,8 (+), 133,8 (C<sub>ipso</sub>), 135,7 (+), 153,9 (C-8a), 160,7 (C-2/C-4), 164,4 (C-4/C-2) – EM (70 eV), *m/z* (%): 394 (1) [M<sup>+</sup>], 253 (52) [M<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub>Ph], 252 (100) [M<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub>Ph – H], 237 (14), 211 (15), 104 (11).

55 6-Metil-2-fenil-7,8-dihidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 11a): a partir de la sulfona de fórmula 9a (265 mg, 0,7 mmoles) y KO<sup>t</sup>Bu (235 mg, 2,1 mmoles) se obtienen según el PG-3 160 mg (96%) del compuesto de fórmula 11a en forma de un sólido amarillo pálido, p.f. 218°C, R<sub>f</sub> = 0,6 (hexano/EE = 1:2). – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 3031\text{ cm}^{-1}$ , 2924, 1636, 1506, 1436, 1314, 1182, 932, 772, 699. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,96$  (s, 3 H), 2,39 [t, *J* = 9,1 Hz, 2 H, C(7)-H], 2,89 [t, *J* = 9,1 Hz, 2 H, C(8)-H], 6,46 [s, 1 H, C(5)-H], 7,42–7,61 (m, 3 H), 8,18–8,36 (m, 2 H), 13,3 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 23,4$  (–), 28,3 (–), 29,9 (–), 114,3 (+, C-5), 117,8 (C-4a), 127,5 (+), 128,8 (+),

131,3 (+), 132,3 (C<sub>ipso</sub>), 137,7 (+, C-6), 153,4 (C-8a), 159,4 (C-2/C-4), 161,9 (C-4/C-2). – EM (70 eV), *m/z* (%): 238 (100) [M<sup>+</sup>] 237 (38), 223 (50) [M<sup>+</sup> – Me], 194 (10) [M<sup>+</sup> – CONH<sub>2</sub>], 104 (14), 77 (10) [Ph<sup>+</sup>].

5 6-Etil-2-fenil-7,8-dihidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 11b): a partir de la sulfona de fórmula 9b (197 mg, 0,5 mmoles) y KO<sup>t</sup>Bu (168 mg, 1,5 mmoles) se obtienen según el PG-3 118 mg (98%) del compuesto de fórmula 11b en forma de un sólido amarillo pálido, p.f. 198°C, *R<sub>f</sub>* = 0,6 (hexano/EE = 1:2). – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 3020 \text{ cm}^{-1}$ , 2955, 2922, 1630, 1532, 1321, 1098, 922, 699. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,16$  (t, *J* = 7,32 Hz, 3 H), 2,26 (q, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 2,40 [t, *J* = 8,9 Hz, 2 H, C(7)-H], 2,89 [t, *J* = 8,9 Hz, 2 H, C(8)-H], 6,47 [s, 2 H, C(5)-H], 7,42–7,61 (m, 3 H), 8,22–8,38 (m, 2 H), 13,45 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 11,8$  (+), 26,9 (–), 23,0 (–), 30,1 (–), 112,4 (+, C-5), 117,8 (C-4a), 127,5 (+), 128,7 (+), 131,3 (+), 132,3 (C-6), 143,2 (C<sub>ipso</sub>), 153,4 (C-8a), 159,7 (C-2/C-4), 162,0 (C-4/C-2). – EM (70 eV), *m/z* (%): 252 (100) [M<sup>+</sup>], 237 (80) [M<sup>+</sup> – Me], 223 (25) [M<sup>+</sup> – Et], 180 (20).

15 6-Metil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 10a): la mezcla de reacción sin procesar obtenida a partir del compuesto de fórmula 11a (100 mg, 0,42 mmoles), 22 mg de Pd/C en 25 ml de MeOH tras 4 h según el PG-4 proporciona 97 mg (96%) del compuesto de fórmula 10a con p.f. 237°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 3072 \text{ cm}^{-1}$ , 2948, 1641, 1507, 1316, 1073, 697. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,12$  (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 6,5 Hz, 3 H), 1,38–1,56 (m, 1 H), 1,76–2,15 (m, 3 H), 2,68–2,86 (m, 3 H), 7,20–7,38 (m, 3 H), 8,02–8,14 (m, 2 H), 11,68 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21,5$  (+), 28,0 (+), 30,1 (–), 30,4 (–), 31,8 (–), 119,6 (C-4a), 127,5 (+), 128,8 (+), 131,3 (+), 132,4 (C<sub>ipso</sub>), 153,3 (C-8a), 162,2 (C-2/C-4), 164,8 (C-4/C-2). – EM (70 eV), *m/z* (%): 240 (100) [M<sup>+</sup>], 225 (90) [M<sup>+</sup> – Me], 198 (49), 104 (31), 77 (16). – C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (240,3): calc. C 74,97, H 6,71, N 11,66; encontrada C 74,77, H 6,99, N 11,53.

20 6-Etil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 10b): la mezcla de reacción sin procesar obtenida a partir del compuesto de fórmula 11b (76 mg, 0,30 mmoles), 15 mg de Pd/C en 25 ml de MeOH tras 4 h según el PG-4 proporciona 74 mg (96%) del compuesto de fórmula 10b con p.f. 221°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 2922 \text{ cm}^{-1}$ , 1642, 1549, 1315, 919, 697. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,02$  (t, *J* = 7,3, 3 H), 1,24–1,68 (m, 4 H), 1,80–2,15 (m, 2 H), 2,55–3,00 (m, 3 H), 7,36–7,60 (m, 3 H), 8,10–8,32 (m, 2 H), 13,12 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 11,5$  (+), 27,9 (–), 28,1 (–), 28,8 (–), 31,8 (–), 34,7 (+), 119,6 (C-4a), 127,5 (+), 128,7 (+), 131,3 (+), 132,4 (C<sub>ipso</sub>), 153,2 (C-8a), 162,4 (C-2/C-4), 164,9 (C-4/C-2). – EM (70 eV), *m/z* (%): 254 (80) [M<sup>+</sup>], 225 (100) [M<sup>+</sup> – Et], 198 (36), 104 (22). – C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (254,3): calc. C 75,56, H 7,15, N 11,01; encontrada C 75,36, H 7,45, N 10,88.

30 6-Bencenosulfonil-7-metil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 12): en un tubo de pyrex de 10 ml se introduce el compuesto de fórmula 3a (99 mg, 0,5 mmoles) y (*E*)-*p*-tolil-1-propenilsulfona (véase la fórmula 4-Me) (392 mg, 2 mmoles) y se calienta el tubo a 175 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disuelve en DCM/MeOH y se somete a cromatografía en columna (*R<sub>f</sub>* = 0,40, hexano/EE = 1:2) para obtener 53 mg (27%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco, p.f. = 247°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 3034 \text{ cm}^{-1}$ , 2927, 1653, 1507, 1302, 1142, 1018. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1,26$  (d, *J* = 7,8 Hz, 3 H), 2,41–2,76 (m, 4 H), 2,88–3,04 (m, 1 H), 3,13–3,36 (m, 1 H), 7,32–7,55 (m, 6 H), 7,72–7,82 (m, 2 H), 8,06–8,16 (m, 2 H), 12,8 (sa, NH). – RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20,4$  (+), 21,7 (+), 27,2 (–), 37,3 (–), 63,2 (+), 115,6 (C-4a), 127,5 (+), 128,7 (+), 128,9 (+), 130,0 (+), 131,7 (+), 132,0 (+), 135,2 (C<sub>ipso</sub>), 144,8 (C-8a), 154,1 (C-2), 163,7 (C-4). – EM (70 eV), *m/z* (%): 394 (2) [M<sup>+</sup>], 239 (36), 238 (100), 223 (28), 180 (20).

40 6-Bencenosulfonil-2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 13a): en un frasco de pyrex de 10 ml se mezcla el compuesto de fórmula 5g (168 mg, 0,5 mmoles) con 2 ml de morfolina. El frasco se sella herméticamente y se calienta a 180°C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfría hasta TA, se elimina el exceso de morfolina al vacío y el producto sin procesar se filtra a través de un relleno de SiO<sub>2</sub> (2×3 cm, 10 g, DCM/MeOH = 10:1) para obtener 175 mg (93%) del compuesto de fórmula 12a en forma de un sólido blanco, p.f. > 250°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 2902 \text{ cm}^{-1}$ , 2848, 1656, 1590, 1395, 1300, 1267, 1146, 1114, 979, 742, 722. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 1,55$ –1,72 (m, 1 H), 2,05–2,32 (m, 2 H), 3,41–3,72 (m, 9 H), 7,60–7,81 (m, 3 H), 7,82–7,92 (m, 2 H), 8,86 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 21,5$  (–), 21,7 (–), 44,8 (–), 58,1 (+), 65,8 (–), 128,7 (+), 129,8 (+), 134,3 (+), 137,2 (C<sub>ipso</sub>), 151,9 (C-8a), 159,1 (C-2), 163,4 (C-4). – EM (70 eV), *m/z* (%): 375 (8) [M<sup>+</sup>], 233 (100) [M<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub>Ph], 202 (23), 176 (10). – C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (375,5): calc. C 57,58, H 5,64, N 11,19; encontrada C 57,26, H 5,65, N 11,53.

50 2-(4-Bencilpiperacina-1-il)-6-bencenosulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 13b): con el método descrito previamente se obtiene el compuesto de fórmula 13b a partir del compuesto de fórmula 5g (750 mg, 2,23 mmoles) y *N*-bencilpiperacina (1,57 g, 8,92 mmoles) con un 92% (953 mg) de rendimiento en forma de un sólido blanco, p.f. > 250°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 2937 \text{ cm}^{-1}$ , 2816, 1653, 1576, 1304, 1262, 1144, 745. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): 1,52–1,71 (m, 1 H), 2,08–2,42 (m, 7 H), 3,41–3,63 (m, 9 H), 7,17–7,38 (m, 5 H), 7,62–7,94 (m, 5 H). – RMN <sup>13</sup>C (50,3 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 20,9$  (–), 21,2 (–), 29,6 (–), 43,9 (–), 51,6 (–), 58,1 (+), 61,4 (–), 104,4 (C-4a), 126,4 (+), 127,6 (+), 128,0 (+), 128,3 (+), 128,9 (+), 133,4 (+), 137,1 (C<sub>ipso</sub>), 137,5 (C<sub>ipso</sub>), 152,5 (C-8a), 159,4 (C-2), 163,1 (C-4). – EM (70 eV), *m/z* (%): 464 (14) [M<sup>+</sup>], 429 (12), 412 (16), 318 (68), 159 (96), 91 (100). – C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (464,6): calc. C 64,63, H 6,07, N 12,06; encontrada C 64,48, H 6,17, N 11,97.

- 6-Bencenosulfonil-2-(4-metilpiperacina-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona (véase la fórmula 13c): con el método descrito previamente se obtiene el compuesto de fórmula 13c a partir del compuesto de fórmula 5g (336 mg, 1,00 mmoles) y 2 ml de *N*-metilpiperacina con un 91% (352 mg) de rendimiento en forma de un sólido blanco, p.f. > 250°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 3232 \text{ cm}^{-1}$ , 2930, 2797, 1631, 1585, 1301, 1266, 1147, 1083, 1003, 721. – RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,78\text{--}1,92$  (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,41 (m, 4 H), 2,43–2,80 (m, 5 H), 3,13–3,26 (m, 1 H, CH), 3,68–3,81 (m, 4 H), 7,52–7,71 (m, 3 H), 8,89–8,98 (m, 2 H), 11,42 (sa, 1 H, NH). – RMN  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 21,0$  (–), 21,2 (–), 29,6 (–), 43,8 (–), 45,1 (+), 53,7 (–), 58,0 (+), 104,4 (C-4a), 128,0 (+), 129,0 (+), 133,4 (+), 137,1 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 152,6 (C-8a), 159,3 (C-2), 163,2 (C-4). – EM (70 eV),  $m/z$  (%): 388 (16)  $[\text{M}^+]$ , 318 (100), 306 (24), 176 (74), 83 (55), 71 (26). –  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  (388,5): calc. C 58,74, H 6,23, N 14,42; encontrada C 58,64, H 6,14, N 14,29.
- 5
- 2-(Morfolin-4-il)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona (véase la fórmula 15a): a una suspensión del compuesto de fórmula 13a (175 mg, 0,47 mmoles) en 10 ml de THF, se añade KO $t$ Bu (264 mg, 2,35 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a TA durante 15 h. A continuación se vierte en un embudo de decantación que contiene 10 ml de solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con DCM (3 $\times$ 15 ml). Se secan las soluciones orgánicas sobre  $\text{MgSO}_4$  y el solvente se elimina al vacío. El producto sin procesar se somete a cromatografía en columna ( $R_f = 0,45$ , Et $_2$ O/MeOH = 25:1, 1,5 $\times$ 30 cm, 25 g de  $\text{SiO}_2$ ) para obtener 60 mg (84%) del compuesto de fórmula 15a en forma de un sólido blanco, p.f. 228–230°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 2924 \text{ cm}^{-1}$ , 2849, 1637, 1585, 1382, 1263, 1171, 1115, 987, 862, 729. – RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,28\text{--}2,40$  (m, 2 H), 2,62 [t,  $J = 9,6$  Hz, 2 H, C(8)-H], 3,81 (s, 8 H), 6,45 [dt,  $J = 9,7$  y 4,3 Hz, 1 H, C(6)-H], 6,73 [dt,  $J = 9,7$  y 1,8 Hz, 1 H, C(5)-H], 12,12 (sa, 1 H, NH). – RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22,6$  (–), 30,2 (–), 44,9 (–), 66,4 (–), 107,5 (C-4a), 119,6 (+, C-5), 122,1 (+, C-6), 152,4 (C-8a), 162,5 (C-2/C-4), 164,2 (C-4/C-2). – EM (70 eV),  $m/z$  (%): 234 (11)  $[\text{M}^+ + 1]$ , 233 (100)  $[\text{M}^+]$ , 202 (62)  $[\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}]$ , 188 (16), 176 (30). –  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$  (233,3): calc. C 61,79, H 6,48, N 18,01; encontrada C 61,54, H 6,72, N 17,91.
- 10
- 2-(4-Bencilpiperacina-1-il)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona (véase la fórmula 15b): el producto sin procesar obtenido a partir del compuesto de fórmula 13b (200 mg, 0,43 mmoles) y KO $t$ Bu (480 mg, 4,30 mmoles) según el método descrito anteriormente, se somete a cromatografía en columna ( $R_f = 0,41$ , DCM/MeOH=25:1, 1,5 $\times$ 30 cm, 25 g de  $\text{SiO}_2$ ) para obtener 131 mg (94%) del compuesto de fórmula 15b en forma de un sólido blanco, p.f. 196–197°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 3040 \text{ cm}^{-1}$ , 2953, 1636, 1576, 1388, 1311, 1277, 1170, 1005, 848, 726. – RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,22\text{--}2,40$  (m, 2 H), 2,49–2,63 (m, 6 H), 3,54 (s, 2 H), 3,72–3,82 (m, 4 H), 5,68 [dt,  $J = 9,5$  y 4,3 Hz, 1 H, C(6)-H], 6,42 [dt,  $J = 9,5$  y 1,7 Hz, 1 H, C(5)-H], 7,26–7,38 (m, 5 H). – RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22,7$  (–), 29,7 (–), 44,5 (–), 46,0 (–), 54,5 (–), 107,1 (C-4a), 119,8 (+, C-5), 121,6 (+, C-6), 127,2 (+), 128,3 (+), 137,6 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 152,2 (C-8a), 162,5 (C-2/C-4), 164,2 (C-4/C-2). – EM (70 eV),  $m/z$  (%): 322 (71)  $[\text{M}^+]$ , 189 (30), 176 (100), 146 (38), 91 (53). –  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$  (322,4): calc. C 70,78, H 6,88, N 17,38; encontrada C 70,45, H 6,47, N 17,50.
- 25
- 2-(4-Metilpiperacina-1-il)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona (véase la fórmula 15c): el producto sin procesar obtenido a partir del compuesto de fórmula 13c (220 mg, 0,57 mmoles) y KO $t$ Bu (638 mg, 5,70 mmoles) según el método descrito anteriormente, se somete a cromatografía en columna ( $R_f = 0,40$ , DCM/MeOH=25:1, 1,5 $\times$ 20 cm, 25 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) para obtener 121 mg (94%) del compuesto de fórmula 15c en forma de un sólido blanco, p.f. = 188°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 3101 \text{ cm}^{-1}$ , 2935, 2792, 1654, 1582, 1387, 1267, 1140, 1005, 727. – RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,21\text{--}2,38$  (m, 5 H), 2,41–2,54 (m, 4 H), 2,55–2,66 (m, 2 H), 3,64–3,81 (m, 4 H), 5,72 [dt,  $J = 9,7$  y 4,3 Hz, 1 H, C(6)-H], 6,48 [dt,  $J = 9,7$  y 1,8 Hz, 1 H, C(5)-H]. – RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22,6$  (–), 25,5 (–), 44,4 (–), 46,0 (+), 54,5
- 30
- (–), 107,1 (C-4a), 119,8 (+, C-5), 121,6 (+, C-6), 156,9 (C-8a), 162,5 (C-2/C-4), 164,2 (C-4/C-2). – EM (70 eV),  $m/z$  (%): 246 (49)  $[\text{M}^+]$ , 189 (12), 176 (100). –  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$  (246,3): calc. C 62,39, H 7,37, N 22,75; encontrada C 62,37, H 7,23, N 22,59.
- 35
- 2-(Morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona (véase la fórmula 14a): en un matraz de reacción de 50 ml secado a la llama purgado con nitrógeno, se añade Pd/C (10% p/p) con 10 ml de MeOH. Esta mezcla se agita bajo  $\text{H}_2$  durante 30 min; en este momento se añade el compuesto de fórmula 15a (100 mg, 0,43 mmoles) en 15 ml de MeOH con una jeringa y se continúa agitando durante 15 h. La mezcla se filtra a través de un relleno de Celite $^{\text{®}}$  y se elimina el solvente al vacío para obtener 97 mg (96%) del compuesto de fórmula 14a en forma de un sólido blanco, p.f. 204–205°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 2925 \text{ cm}^{-1}$ , 2856, 1640, 1576, 1386, 1270, 1165, 1121, 1001, 877, 767. – RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,63\text{--}1,90$  (m, 4 H), 2,30–2,42 (m, 2 H), 2,43–2,58 (m, 2 H), 3,56–3,92 (m, 8 H), 11,6 (sa, 1 H, NH). – RMN  $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21,3$  (–), 23,2 (–), 22,5 (–), 32,2 (–), 44,9
- 40
- (–), 66,5 (–), 109,7 (C-4a), 156,6 (C-8a), 163,6 (C-2/C-4), 165,7 (C-4/C-2). – EM (70 eV),  $m/z$  (%): 235 (84)  $[\text{M}^+]$ , 204 (100)  $[\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}]$ , 190 (40), 178 (90), 150 (47). –  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$  (235,3): calc. C 61,26, H 7,28, N 17,86; encontrada C 61,41, H 7,40, N 17,65.
- 45
- 2-Piperacina-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona (véase la fórmula 14b): con el método descrito previamente se obtiene el compuesto de fórmula 14b a partir del compuesto de fórmula 15b (150 mg, 0,47 mmoles) con un 90% (99 mg) de rendimiento en forma de un sólido blanco, p.f. = 121°C. – IR (KBr):  $\nu(\text{tilde}) = 2930 \text{ cm}^{-1}$ , 1700, 1635, 1576, 1437, 1398, 1267, 998. – RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,60\text{--}1,82$  (m, 4 H), 2,28–2,54 (m, 4 H), 2,84–3,02 (m,
- 50
- 55

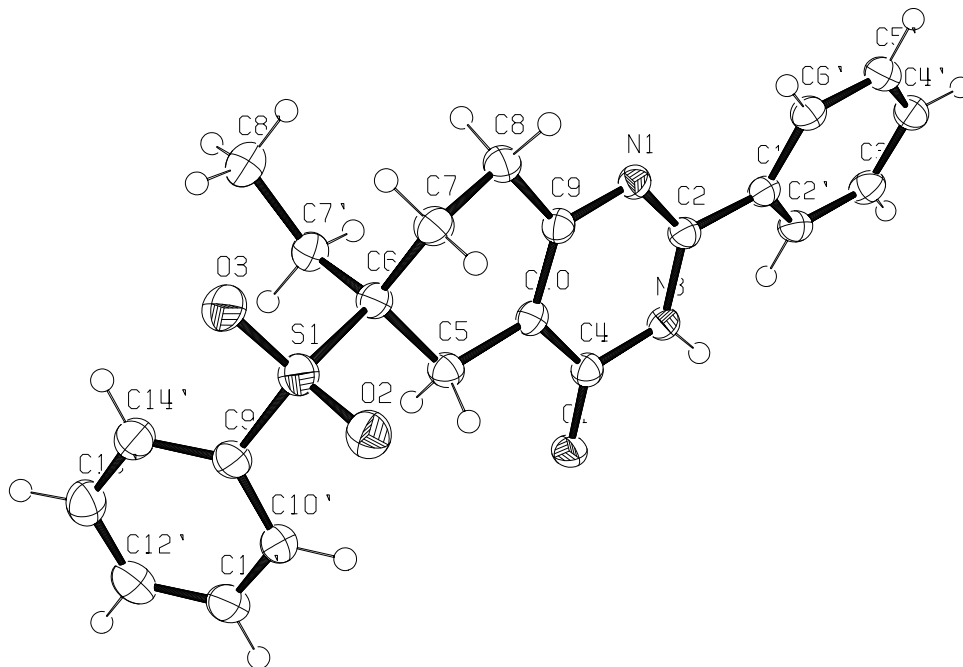
4 H), 3,62-3,71 (m, 4 H), 11,81 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21,4 (–), 22,3 (–), 22,6 (–), 32,3 (–), 45,6

(–), 109,2 (C-4a), 151,7 (C-8a), 163,5 (C-2), 165,5 (C-4). – EM (70 eV), *m/z* (%): 234 (21) [M<sup>+</sup>], 192 (33), 178 (55), 166 (74), 72 (100).

- 5 2-(4-Metilpiperacín-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 14c): con el método descrito previamente se obtiene el compuesto de fórmula 14c a partir del compuesto de fórmula 15c (100 mg, 0,41 mmoles) con un 83% (84 mg) de rendimiento en forma de un sólido blanco, p.f. 210°C. – IR (KBr):  $\nu(\tilde{)} = 3091 \text{ cm}^{-1}$ , 2934, 2785, 1642, 1576, 1387, 1308, 1267, 1150, 1000, 845. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,61-1,80 (m, 4 H), 2,24-2,40 (m, 5 H), 2,42-2,58 (m, 6 H), 3,64-3,74 (m, 4 H), 11,81 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21,3 (–), 22,3 (–), 22,6 (–), 32,3 (–), 44,5 (–), 46,0 (+), 54,6 (–), 109,7 (C-4a), 151,5 (C-8a), 163,6 (C-2/C-4), 165,6 (C-4/C-2). – EM (70 eV), *m/z* (%): 248 (17) [M<sup>+</sup>], 178 (100), 166 (12), 83 (28), 71 (19). – C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O (248,3): calc. C 62,88, H 8,12, N 22,56; encontrada C 62,59, H 8,12, N 22,40.

- 15 2-Dimetilamino-6-bencenosulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 16): en un frasco de pyrex de 10 ml se disuelve el compuesto de fórmula 5g (168 mg, 0,5 mmoles) con 2 ml de DMF. Este frasco se sella herméticamente y se calienta a 180°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se elimina el exceso de DMF a presión reducida y el producto sin procesar se filtra a través de un relleno de SiO<sub>2</sub> (2×3 cm, 10 g, DCM/MeOH = 10:1) para obtener 143 mg (86%) del compuesto de fórmula 16 en forma de un sólido blanco, p.f. = 249°C. – IR (KBr):  $\nu(\tilde{)} = 2929 \text{ cm}^{-1}$ , 1635, 1586, 1302, 1138, 1084. – RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,71-1,92 (m, 1 H), 2,31-2,87 (m, 4 H), 3,11 (s, 3 H), 3,13-3,26 (m, 1 H), 3,58-3,72 (m, 1 H), 7,53-7,74 (m, 3 H), 7,90-7,99 (m, 2 H), 11,59 (sa, 1 H, NH). – RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21,5 (–), 22,0 (–), 31,1 (–), 37,4 (+), 59,9 (+), 104,1 (C-4a), 128,9 (+), 129,1 (+), 133,8 (+), 137,1 (C<sub>ipso</sub>), 152,5 (C-8a), 161,9 (C-2/C-4), 164,8 (C-4/C-2). – EM (70 eV), *m/z* (%): 333 (6) [M<sup>+</sup>], 192 (20), 191 (100), 162 (10), 77 (15).

20 **Ejemplo 8:** estructura cristalina de 6-bencenosulfonil-6-etil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 9b)



25

**Tabla 1.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura de 6-bencenosulfonil-6-etil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 9b)

Código identificativo

9b

	Fórmula empírica	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	
	Peso molecular	394,48	
	Temperatura	100(2) K	
	Longitud de onda	1,54178 Å	
5	Sistema cristalino	Monoclínico	
	Grupo espacial	P2(1)/c	
	Dimensiones de celda elemental	a = 13,17(2) Å	∠ = 90°
		b = 10,98(4) Å	∠ = 94,05(6)°
		c = 13,03(3) Å	∠ = 90°
10	Volumen	1881(8) Å <sup>3</sup>	
	Z	4	
	Densidad (calculada)	1,393 mg/m <sup>3</sup>	
	Coefficiente de absorción	1,748 mm <sup>-1</sup>	
	F(000)	832	
15	Dimensiones del cristal	0,2 x 0,2 x 0,2 mm <sup>3</sup>	
	Intervalo theta de toma de datos	3,36 a 56,74°	
	Intervalos de índices	-14 ≤ h ≤ 12, -11 ≤ k ≤ 11, -14 ≤ l ≤ 14	
	Reflexiones recogidas	12555	
	Reflexiones independientes	2461 [R(int) = 0,0525]	
20	Completitud hasta theta = 56,74°	98,0%	
	Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de la matriz completa en F <sup>2</sup>	
	Datos / restricciones / parámetros	2461 / 0 / 253	
	Bondad de ajuste sobre F <sup>2</sup>	1,035	
	Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0366, wR2 = 0,0843	
25	Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0493, wR2 = 0,0900	
	Diferencia max. entre pico y hoyo	0,152 y -0,329 e.Å <sup>-3</sup>	

**Tabla 2.** Coordenadas atómicas (x 10<sup>4</sup>) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) de 6-bencenosulfonil-6-etil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona (véase la fórmula 9b). U(eq) se define como un tercio del trazo del tensor ortogonalizado U<sup>ij</sup>.

30		x	y	z	U(eq)
----	--	---	---	---	-------

	S(1)	8017(1)	2131(1)	1182(1)	32(1)
	O(3)	8944(1)	2122(2)	657(1)	39(1)
	N(1)	8180(1)	-425(2)	5217(1)	24(1)
	C(5')	8347(2)	-1523(2)	8313(2)	30(1)
5	O(2)	7734(1)	3232(2)	1692(1)	37(1)
	N(3)	6404(1)	-352(2)	5200(1)	24(1)
	C(4')	7521(2)	-2115(2)	8687(2)	30(1)
	O(1)	5397(1)	299(2)	3809(1)	29(1)
	C(3')	6628(2)	-2247(2)	8066(2)	29(1)
10	C(2')	6556(2)	-1776(2)	7080(2)	26(1)
	C(1')	7379(2)	-1164(2)	6703(2)	24(1)
	C(6')	8277(2)	-1046(2)	7330(2)	28(1)
	C(2)	7337(2)	-625(2)	5664(2)	23(1)
	C(4)	6276(2)	117(2)	4218(2)	24(1)
15	C(10)	7192(2)	368(2)	3740(2)	23(1)
	C(9)	8103(2)	109(2)	4261(2)	24(1)
	C(8)	9089(2)	382(2)	3807(2)	29(1)
	C(7)	8963(2)	1290(2)	2916(2)	30(1)
	C(6)	8080(2)	918(2)	2143(2)	28(1)
20	C(7')	8217(2)	-346(2)	1646(2)	32(1)
	C(5)	7084(2)	935(2)	2684(2)	26(1)
	C(8')	9249(2)	-660(3)	1239(2)	41(1)
	C(9')	7001(2)	1744(2)	280(2)	31(1)
	C(10')	6002(2)	1998(2)	498(2)	35(1)
25	C(11')	5214(2)	1663(3)	-211(2)	41(1)
	C(12')	5426(2)	1118(2)	-1128(2)	40(1)
	C(13')	6419(2)	903(2)	-1353(2)	39(1)
	C(14')	7212(2)	1199(2)	-641(2)	35(1)

30 **Tabla 3.** Longitudes [Å] y ángulos [°] de enlaces de 6-bencenosulfonil-6-etil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 9b).

S(1)-O(3) 1,441(3)



	S(1)-O(2)	1,442(4)
	S(1)-C(9')	1,769(3)
	S(1)-C(6)	1,827(4)
	N(1)-C(2)	1,308(3)
5	N(1)-C(9)	1,375(4)
	C(5')-C(6')	1,382(4)
	C(5')-C(4')	1,384(4)
	N(3)-C(2)	1,364(3)
	N(3)-C(4)	1,379(4)
10	C(4')-C(3')	1,387(4)
	O(1)-C(4)	1,257(3)
	C(3')-C(2')	1,383(4)
	C(2')-C(1')	1,394(4)
	C(1')-C(6')	1,395(4)
15	C(1')-C(2)	1,476(4)
	C(4)-C(10)	1,422(4)
	C(10)-C(9)	1,367(4)
	C(10)-C(5)	1,508(4)
	C(9)-C(8)	1,496(4)
20	C(8)-C(7)	1,531(4)
	C(7)-C(6)	1,540(4)
	C(6)-C(5)	1,534(4)
	C(6)-C(7')	1,547(5)
	C(7')-C(8')	1,533(4)
25	C(9')-C(14')	1,387(4)
	C(9')-C(10')	1,394(4)
	C(10')-C(11')	1,390(4)
	C(11')-C(12')	1,382(4)
	C(12')-C(13')	1,381(4)
30	C(13')-C(14')	1,387(4)

	O(3)-S(1)-O(2)	118,69(13)
	O(3)-S(1)-C(9')	108,02(18)
	O(2)-S(1)-C(9')	107,46(14)
	O(3)-S(1)-C(6)	108,74(13)
5	O(2)-S(1)-C(6)	107,2(2)
	C(9')-S(1)-C(6)	106,01(17)
	C(2)-N(1)-C(9)	117,6(2)
	C(6')-C(5')-C(4')	120,1(2)
	C(2)-N(3)-C(4)	122,8(2)
10	C(5')-C(4')-C(3')	119,9(2)
	C(2')-C(3')-C(4')	120,2(2)
	C(3')-C(2')-C(1')	120,3(2)
	C(2')-C(1')-C(6')	119,1(2)
	C(2')-C(1')-C(2)	122,5(2)
15	C(6')-C(1')-C(2)	118,4(2)
	C(5')-C(6')-C(1')	120,4(2)
	N(1)-C(2)-N(3)	122,2(2)
	N(1)-C(2)-C(1')	119,8(2)
	N(3)-C(2)-C(1')	118,0(2)
20	O(1)-C(4)-N(3)	120,1(2)
	O(1)-C(4)-C(10)	124,6(2)
	N(3)-C(4)-C(10)	115,2(2)
	C(9)-C(10)-C(4)	119,0(2)
	C(9)-C(10)-C(5)	124,2(2)
25	C(4)-C(10)-C(5)	116,8(2)
	C(10)-C(9)-N(1)	123,0(2)
	C(10)-C(9)-C(8)	121,2(2)
	N(1)-C(9)-C(8)	115,7(2)
	C(9)-C(8)-C(7)	112,4(2)
30	C(8)-C(7)-C(6)	111,1(2)

	C(5)-C(6)-C(7)	109,1(2)
	C(5)-C(6)-C(7')	109,5(2)
	C(7)-C(6)-C(7')	114,0(2)
	C(5)-C(6)-S(1)	107,91(17)
5	C(7)-C(6)-S(1)	104,5(2)
	C(7')-C(6)-S(1)	111,6(3)
	C(8')-C(7')-C(6)	118,6(2)
	C(10)-C(5)-C(6)	112,7(2)
	C(14')-C(9')-C(10')	120,8(2)
10	C(14')-C(9')-S(1)	119,4(2)
	C(10')-C(9')-S(1)	119,8(2)
	C(11')-C(10')-C(9')	118,9(3)
	C(12')-C(11')-C(10')	120,2(3)
	C(13')-C(12')-C(11')	120,7(3)
15	C(12')-C(13')-C(14')	119,8(3)
	C(9')-C(14')-C(13')	119,6(3)

Transformaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes.

**Tabla 4.** Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) de 6-bencenosulfonil-6-etil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3*H*)-ona (véase la fórmula 9b). El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma:  $-2 \square^2 [h^2 a^* 2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

		U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
	S(1)	32(1)	34(1)	31(1)	7(1)	7(1)	1(1)
	O(3)	32(1)	48(1)	38(1)	13(1)	14(1)	0(1)
	N(1)	22(1)	28(1)	23(1)	-1(1)	3(1)	-1(1)
25	C(5')	27(1)	35(2)	28(1)	1(1)	-2(1)	2(1)
	O(2)	45(1)	32(1)	36(1)	4(1)	7(1)	0(1)
	N(3)	19(1)	30(1)	24(1)	1(1)	5(1)	-1(1)
	C(4')	34(2)	30(1)	26(1)	5(1)	2(1)	5(1)
	O(1)	20(1)	41(1)	26(1)	5(1)	2(1)	3(1)
30	C(3')	28(1)	28(1)	33(1)	4(1)	8(1)	3(1)
	C(2')	25(1)	25(1)	29(1)	0(1)	1(1)	2(1)

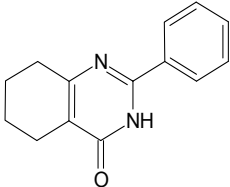
	C(1')	23(1)	24(1)	25(1)	0(1)	3(1)	3(1)
	C(6')	23(1)	32(1)	28(1)	1(1)	4(1)	0(1)
	C(2)	21(1)	23(1)	24(1)	-3(1)	0(1)	0(1)
	C(4)	26(1)	23(1)	23(1)	-1(1)	2(1)	1(1)
5	C(10)	23(1)	24(1)	23(1)	-1(1)	5(1)	-1(1)
	C(9)	24(1)	25(1)	23(1)	-2(1)	2(1)	-1(1)
	C(8)	22(1)	39(2)	27(1)	1(1)	2(1)	-1(1)
	C(7)	24(1)	36(2)	30(1)	3(1)	5(1)	-2(1)
	C(6)	23(1)	35(2)	26(1)	6(1)	5(1)	1(1)
10	C(7')	30(1)	36(2)	29(1)	0(1)	4(1)	1(1)
	C(5)	23(1)	29(1)	26(1)	3(1)	2(1)	0(1)
	C(8')	40(2)	47(2)	37(1)	-3(1)	11(1)	6(1)
	C(9')	33(2)	30(1)	29(1)	9(1)	5(1)	5(1)
	C(10')	38(2)	40(2)	27(1)	6(1)	6(1)	10(1)
15	C(11')	36(2)	51(2)	36(2)	11(1)	2(1)	10(1)
	C(12')	46(2)	39(2)	35(2)	7(1)	-5(1)	1(1)
	C(13')	54(2)	31(2)	32(1)	-1(1)	5(1)	5(1)
	C(14')	40(2)	32(2)	35(2)	6(1)	10(1)	6(1)

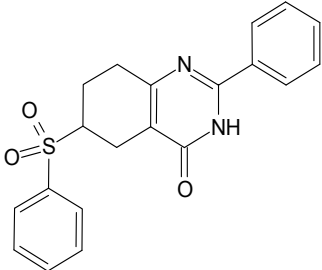
20 **Tabla 5.** Coordenadas de hidrógeno ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) de 6-bencenosulfonil-6-etil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona (véase la fórmula 9b).

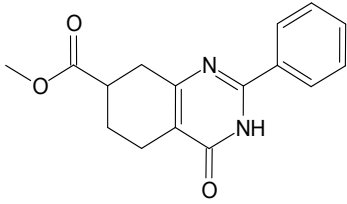
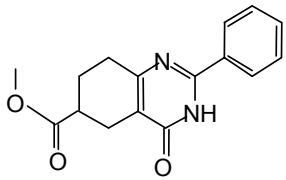
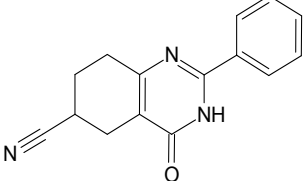
		x	y	z	U(eq)
	H(1C)	8962	-1446	8733	36
	H(2B)	5862	-480	5541	29
	H(2C)	7566	-2429	9367	36
25	H(3A)	6065	-2662	8320	35
	H(4A)	5944	-1870	6657	32
	H(6A)	8843	-634	7079	33
	H(11A)	9380	-385	3556	35
	H(11B)	9575	718	4348	35
30	H(12A)	9602	1328	2560	36
	H(12B)	8830	2111	3189	36

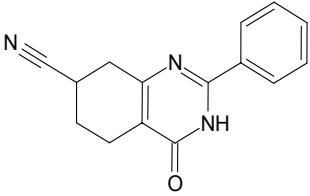
	H(14A)	8067	-971	2162	38
	H(14B)	7693	-426	1067	38
	H(01A)	6854	1789	2747	31
	H(01B)	6554	490	2257	31
5	H(15A)	9223	-1484	950	61
	H(15B)	9780	-620	1804	61
	H(15C)	9403	-76	703	61
	H(17A)	5862	2393	1121	42
	H(18A)	4528	1808	-65	49
10	H(19A)	4883	890	-1608	48
	H(20A)	6558	552	-1995	46
	H(21A)	7895	1030	-783	42

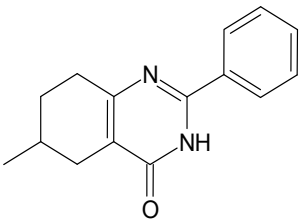
**Ejemplo 9: compuestos adicionales obtenidos mediante los procedimientos de fabricación según la invención**

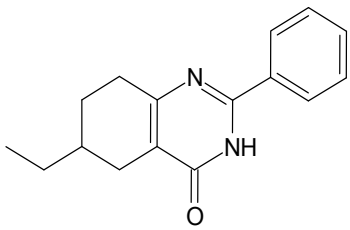
Comp.	Estructura	PM	m/z (EI)
1		226,3	227

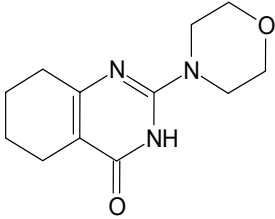
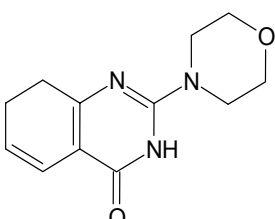
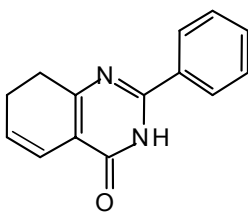
2		366,4	367
---	---	-------	-----

3	 <p>Chemical structure of 1-methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4(1H)-one. It features a fused bicyclic system consisting of a six-membered ring with a methoxy group and a carbonyl group, and a five-membered ring with a phenyl group and a secondary amide group.</p>	284,3	285
4	 <p>Chemical structure of 1-methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3(1H)-one. It features a fused bicyclic system consisting of a six-membered ring with a methoxy group and a carbonyl group, and a five-membered ring with a phenyl group and a secondary amide group.</p>	284,3	285
5	 <p>Chemical structure of 1-phenyl-2-(2-cyanoethyl)quinolin-4(1H)-one. It features a fused bicyclic system consisting of a six-membered ring with a cyano group, and a five-membered ring with a phenyl group and a secondary amide group.</p>	251,3	252

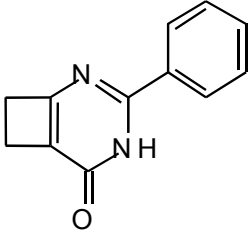
6	 <p>The structure shows a six-membered ring fused to a five-membered ring. The five-membered ring contains a nitrogen atom at the top position, which is double-bonded to a phenyl group and single-bonded to a hydrogen atom. The nitrogen is also double-bonded to a carbonyl group (C=O) at the bottom position. The six-membered ring has a cyano group (-C≡N) attached to the carbon atom adjacent to the nitrogen.</p>	251,3	252
---	---	-------	-----

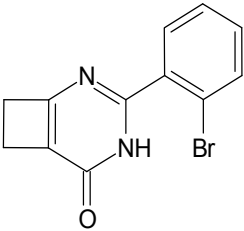
7	 <p>The structure shows a six-membered ring fused to a five-membered ring. The five-membered ring contains a nitrogen atom at the top position, which is double-bonded to a phenyl group and single-bonded to a hydrogen atom. The nitrogen is also double-bonded to a carbonyl group (C=O) at the bottom position. The six-membered ring has a methyl group (-CH<sub>3</sub>) attached to the carbon atom adjacent to the nitrogen.</p>	240,3	241
---	--	-------	-----

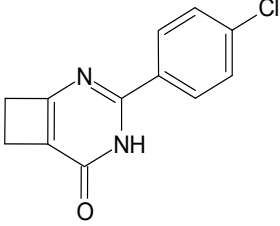
8	 <p>The structure shows a six-membered ring fused to a five-membered ring. The five-membered ring contains a nitrogen atom at the top position, which is double-bonded to a phenyl group and single-bonded to a hydrogen atom. The nitrogen is also double-bonded to a carbonyl group (C=O) at the bottom position. The six-membered ring has an ethyl group (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) attached to the carbon atom adjacent to the nitrogen.</p>	254,3	255
---	---	-------	-----

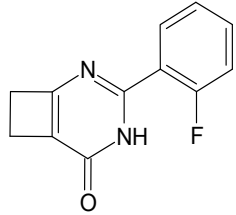
9	 <chem>O=C1NC(=N2C=CC=CC2N1)N3CCOCC3</chem>	235,3	236
10	 <chem>O=C1NC(=N2C=CC=CC2N1)N3CCOCC3</chem>	233,3	234
11	 <chem>O=C1NC(=N2C=CC=CC2N1)C3=CC=CC=C3</chem>	224,3	225

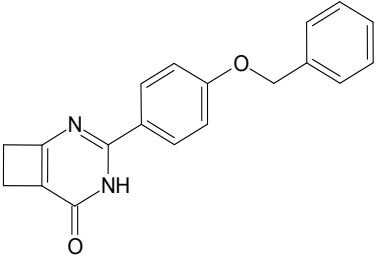


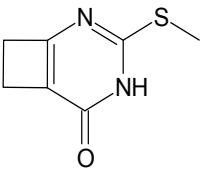
12	 <p>The structure shows a bicyclic system consisting of a four-membered ring fused to a five-membered ring. The five-membered ring is a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5(1H)-one. It features a nitrogen atom at the top position of the five-membered ring, a carbonyl group (=O) at the bottom position, and an NH group at the right position. A phenyl ring is attached to the carbon atom at the right position of the five-membered ring.</p>	198,2	199
----	---	-------	-----

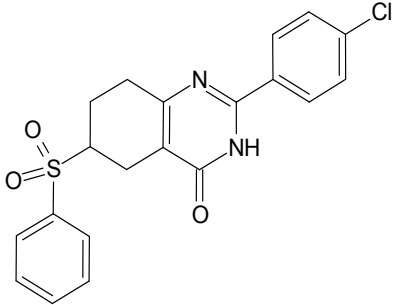
13	 <p>The structure is similar to the one in the first table, but the phenyl ring is substituted with a bromine atom (Br) at the meta position (position 3).</p>	277,1	278
----	---	-------	-----

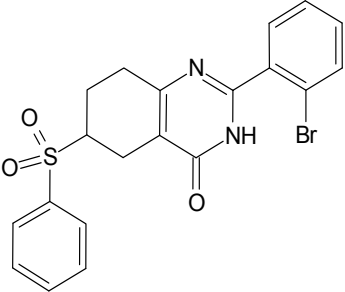
14	 <p>The structure shows a bicyclic core consisting of a four-membered ring fused to a six-membered ring. The six-membered ring is a 1,2,4-triazole ring with a carbonyl group (=O) at position 3 and an NH group at position 4. A 4-chlorophenyl group is attached to the nitrogen at position 5 of the triazole ring.</p>	232,7	234
----	---	-------	-----

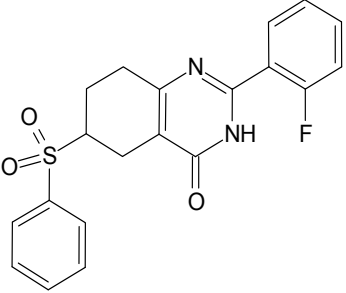
15	 <p>The structure shows a bicyclic core consisting of a four-membered ring fused to a six-membered ring. The six-membered ring is a 1,2,4-triazole ring with a carbonyl group (=O) at position 3 and an NH group at position 4. A 2-fluorophenyl group is attached to the nitrogen at position 5 of the triazole ring.</p>	216,2	217
----	--	-------	-----

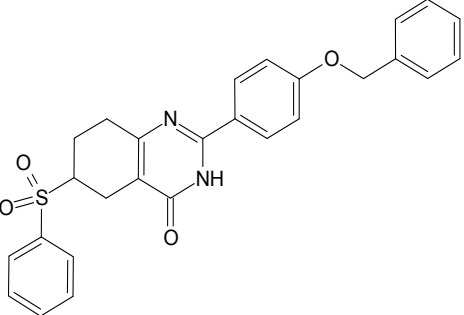
16	 <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a benzene ring fused to the 2,3-positions. The 5-position of the benzimidazole ring is substituted with a carbonyl group (C=O) and an NH group. The 2-position is substituted with a 4-(benzyloxy)phenyl group, which consists of a benzene ring with a benzyloxy group (-OCH2C6H5) at the para position.</p>	304,3	305
----	---	-------	-----

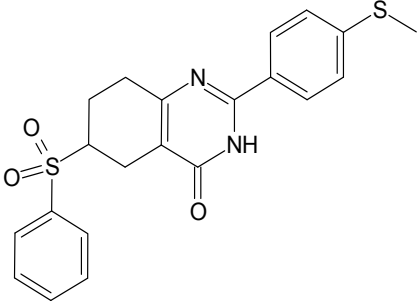
17	 <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a benzene ring fused to the 2,3-positions. The 5-position of the benzimidazole ring is substituted with a carbonyl group (C=O) and an NH group. The 2-position is substituted with a methylsulfanyl group (-S-CH3).</p>	168,2	169
----	---	-------	-----

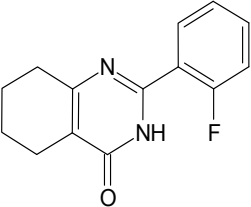
18	 <p>The structure shows a cyclohexane ring with a double bond between C1 and C2. C1 is also bonded to a hydrazinone group (-NH-C(=O)-N=) and a 4-chlorophenyl group (-C6H4Cl). C2 is bonded to a benzenesulfonyl group (-SO2-C6H5).</p>	400,9	402
----	--	-------	-----

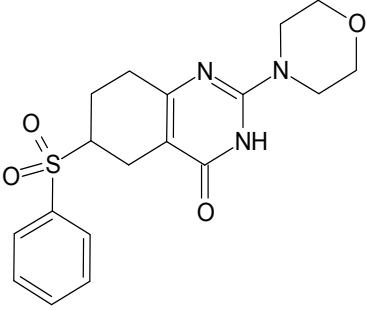
19	 <p>The structure shows a cyclohexane ring with a double bond between C1 and C2. C1 is also bonded to a hydrazinone group (-NH-C(=O)-N=) and a 3-bromophenyl group (-C6H4Br). C2 is bonded to a benzenesulfonyl group (-SO2-C6H5).</p>	445,3	446
----	---	-------	-----

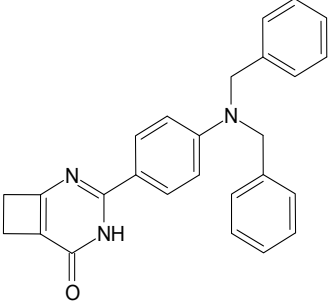
20		384,4	385
----	---	-------	-----

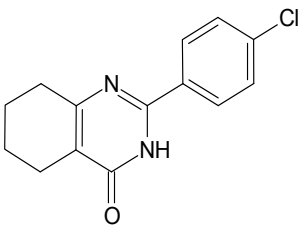
21		472,6	474
----	--	-------	-----

22		412,5	414
----	---	-------	-----

23		244,3	245
----	---	-------	-----

24		375,4	376
----	---	-------	-----

25		393,5	394
----	---	-------	-----

26		260,7	262
----	---	-------	-----

#### Ejemplo 10: ensayo de actividad cinasa del receptor de VEGF

- 5 La actividad cinasa del receptor de VEGF se mide mediante la incorporación de fosfato marcado radiactivamente al sustrato ácido poliglutámico/tirosina, 4:1 (pEY). El producto pEY fosforilado queda atrapado en una membrana de filtración y la incorporación del fosfato marcado radiactivamente se cuantifica mediante recuento de centelleo.

#### Material

- 10 Actividad cinasa del receptor de VEGF: los dominios tirosina cinasa intracelulares del KDR humano (Terman, B. I. y col. *Oncogene* (1991) Vol. 6, pág. 1677-1683.) y Flt-1 (Shibuya, M. y col. *Oncogene* (1990) Vol. 5, pág. 519-524) se clonaron como proteínas de fusión con el gen de glutatión S-transferasa (GST). Esto se realizó mediante la clonación del dominio citoplásmico de la cinasa KDR como una fusión en marco en el extremo carboxilo terminal del gen de GST. Las proteínas de fusión recombinantes GST-dominio cinasa solubles se expresan en células de insectos *Spodoptera frugiperda* (Sf21) (Invitrogen) usando un vector de expresión de baculovirus (pAcG2T, Pharmingen).
- 15 Tampón de lisis: Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl 0,5 M, DTT 5 mM, EDTA 1 mM, Tritón X-100 al 0,5%, glicerol al 10%, leupeptina, pepstatina y aprotinina a 10 mg/ml cada una y fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM (todos de Sigma).
- Tampón de lavado: Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl 0,5 M, DTT 5 mM, EDTA 1 mM, Tritón X-100 al 0,05%, glicerol al 10%, leupeptina, pepstatina y aprotinina a 10 mg/ml cada una y fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM.
- 20 Tampón de diálisis: Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl 0,5 M, DTT 5 mM, EDTA 1 mM, Tritón X-100 al 0,05%, glicerol al 50%, leupeptina, pepstatina y aprotinina a 10 mg/ml cada una y fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM.
- Tampón de reacción 10x: Tris 200 mM, pH 7,4, NaCl 1,0 M, MnCl<sub>2</sub> 50 mM, DTT 10 mM y albúmina sérica bovina [BSA] a 5 mg/ml (Sigma).
- Tampón de dilución de enzima: Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl 0,1 M, DTT 1 mM, glicerol al 10% y BSA a 100 mg/ml.
- Sustrato 10x: poli(ácido glutámico/tirosina; 4:1) a 750 µg/ml (Sigma).
- 25 Solución de parada: ácido tricloroacético al 30%, fosfato sódico 0,2 M (ambos de Fisher).
- Solución de lavado: ácido tricloroacético al 15%, fosfato sódico 0,2 M.

#### Placas de filtración

Placa de 96 pocillos de fibra de vidrio MAFC NOB, GF/C de Millipore.



Método A: purificación de proteínas

1. Las células Sf21 se infectan con virus recombinantes con una multiplicidad de infección de 5 partículas de virus/célula y se cultivan a 27°C durante 48 horas.

5 2. Todas las etapas se realizan a 4°C. Las células infectadas se recogen mediante centrifugación a 1.000xg y se lisan a 4°C durante 30 minutos con 1/10 de volumen de tampón de lisis seguido de la centrifugación a 100.000xg durante 1 hora. A continuación, el sobrenadante se pasa a través de una columna de glutatión-Sepharosa (Pharmacia) equilibrada con tampón de lisis y se lava con 5 volúmenes del mismo tampón seguido de 5 volúmenes de tampón de lavado. La proteína GST-KDR recombinante se eluye con tampón de lavado/glutatión reducido 10 mM (Sigma) y se dializa frente al tampón de diálisis.

10 Método B: ensayo de la actividad cinasa del receptor de VEGF

1. Añadir 5 µl de inhibidor o control al ensayo en DMSO al 50%.

2. Añadir 35 µl de una mezcla de reacción que contenga 5 µl de tampón de reacción 10x, 5 µl de ATP 25 mM/10 µCi [<sup>33</sup>P]ATP (Amersham) y 5 µl de sustrato 10x.

3. Iniciar la reacción mediante la adición de 10 µl de KDR (25 nM) en tampón de dilución de enzima.

15 4. Mezclar e incubar a temperatura ambiente durante 15 minutos.

5. Detener la reacción mediante la adición de 50 µl de solución de parada.

6. Incubar durante 15 minutos a 4°C.

7. Transferir una alícuota de 90 µl a una placa de filtración.

8. Aspirar y lavar 3 veces con solución de lavado.

20 9. Añadir 30 µl de líquido de centelleo, sellar la placa y contar en un contador de centelleo Microbeta de Wallace.

Ensayo de mitogénesis en células endoteliales de vena de cordón umbilical

25 La expresión de receptores de VEGF que median en las respuestas mitogénicas al factor de crecimiento se limita en gran medida a las células endoteliales vasculares. Las células endoteliales de vena de cordón umbilical (HUVEC) en cultivo proliferan en respuesta al tratamiento con VEGF y se pueden utilizar como sistema de ensayo para cuantificar los efectos de los inhibidores de la cinasa KDR sobre la estimulación de VEGF. En el ensayo descrito se tratan monocapas quiescentes de HUVEC con el vehículo o con el compuesto de prueba 2 horas antes de la adición de VEGF o factor de crecimiento de fibroblastos básico (BFGF). La respuesta mitogénica a VEGF o BFGF se determina midiendo la incorporación de [<sup>3</sup>H]-timidina en el ADN celular.

Material

30 HUVEC: las células HUVEC congeladas como cultivo primario aislado se obtienen de Clonetics Corp. Las células se mantienen en medio de crecimiento endotelial (EGM; Clonetics) y se usan para los ensayos mitogénicos en los pases 3 a 7.

Placas de cultivo: placas de cultivo tisular de poliestireno de 96 pocillos NUNCLON (NUNC N.º de catálogo 167008).

35 Medio de ensayo: medio Eagle modificado de Dulbecco con glucosa a 1 g/ml (DMEM bajo en glucosa; Mediatech) más suero bovino fetal al 10% (v/v) (Clonetics).

Compuestos de prueba: las soluciones madre de trabajo de los compuestos de prueba se diluyen en serie en dimetilsulfóxido (DMSO) al 100% hasta 400 veces más que sus concentraciones finales deseadas. Las diluciones finales a una concentración 1x se hacen directamente en el medio de ensayo inmediatamente antes de la adición de las células.

Factores de crecimiento 10x: las soluciones de VEGF 165 humano (500 ng/ml; R&D Systems) y de BFGF (10 ng/ml; R&D Systems) se preparan en el medio de ensayo.

[<sup>3</sup>H]-timidina 10x: la [metil-<sup>3</sup>H]-timidina (20 Ci/mmoles; Dupont-NEN) se diluye a 80 µCi/ml en DMEM bajo en glucosa.

5 Medio de lavado de células: solución salina equilibrada de Hank (Mediatech) con 1 mg/ml de albúmina sérica bovina (Boehringer-Mannheim).

Solución de lisis celular: NaOH 1 N, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 2% (p/v).

#### Método 1

10 Las monocapas de células HUVEC mantenidas en EGM se recogen mediante tripsinización y se disponen en placas a una densidad de 4.000 células por cada 100 µl de medio de ensayo por pocillo en placas de 96 pocillos. El crecimiento celular se detiene durante 24 horas a 37°C en una atmósfera humidificada que contiene CO<sub>2</sub> al 5%.

#### Método 2

15 Se sustituye el medio de parada del crecimiento por 100 µl de medio de ensayo con vehículo (DMSO al 0,25% [v/v]) o la concentración final deseada de compuesto de prueba. Todas las determinaciones se realizan por triplicado. A continuación las células se incuban a 37°C/CO<sub>2</sub> al 5% durante 2 horas para permitir que los compuestos de prueba entren en las mismas.

#### Método 3

Después de un periodo de pretratamiento de 2 horas, las células se estimulan mediante la adición de 10 µl/pocillo de uno de los dos medios de ensayo, solución VEGF 10x o solución BFGF 10x. Las células se incuban, a continuación, a 37°C/CO<sub>2</sub> al 5%.

#### 20 Método 4

Después de 24 horas en presencia de factores de crecimiento, se añade [<sup>3</sup>H]-timidina 10x (10 µl/pocillo).

#### Método 5

25 Tres días después de la adición de [<sup>3</sup>H]-timidina, se retira el medio por aspiración y se lavan las células dos veces con medio de lavado de células (400 µl/pocillo seguido por 200 µl/pocillo). Las células adherentes lavadas se solubilizan a continuación mediante la adición de solución de lisis celular (100 µl/pocillo) y calentamiento a 37°C durante 30 minutos. Los lisados celulares se transfieren a viales de centelleo de vidrio de 7 ml que contienen 150 µl de agua. Se añade el líquido de centelleo (5 ml/vial) y se determina la radiactividad asociada a las células mediante espectroscopía de centelleo líquido.

30 Según estos ensayos, los compuestos de fórmula I son inhibidores de VEGF y son, por ello, idóneos para la inhibición de la angiogénesis, como en el tratamiento de enfermedades oculares, por ejemplo, retinopatía diabética, y para el tratamiento de carcinomas, por ejemplo, tumores sólidos. Los presentes compuestos inhiben la mitogénesis estimulada por VEGF de células endoteliales vasculares humanas en cultivo con valores de CI<sub>50</sub> de 0,01-5,0 µM. Estos compuestos también muestran selectividad sobre tirosina cinasas relacionadas (p. ej., FGFR1 y la familia Src; para la relación entre cinasas Src y cinasas VEGFR, véase Eliceiri y col., Molecular Cell, Vol. 4, pág. 915-924, diciembre 1999).

#### Ejemplo 11: viales para inyección

40 Una solución de 100 g de un compuesto activo de la presente invención y 5 g de hidrogenofosfato disódico se ajusta a pH 6,5 en 3 l de agua bidestilada usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza por filtración, se coloca en viales para inyección que se liofilizan en condiciones estériles y se sellan asépticamente. Cada vial para inyección contiene 5 mg del compuesto activo.

#### Ejemplo 12: supositorios

Una mezcla de 20 g de un compuesto activo de la presente invención se funde con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao, se vierte en los moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg del compuesto activo.

**Ejemplo 13: solución**

Se prepara una solución de 1 g de un compuesto activo de la presente invención, 9,38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por radiación. Esta solución puede usarse en forma de colirio.

**5 Ejemplo 14: pomada**

Se mezclan 500 mg de un compuesto activo de la presente invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

**Ejemplo 15: comprimidos**

**10** Se comprime una mezcla de 1 kg de un compuesto activo de la presente invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio para obtener comprimidos de forma habitual, de manera que cada comprimido contiene 10 mg de compuesto activo.

**Ejemplo 16: comprimidos recubiertos**

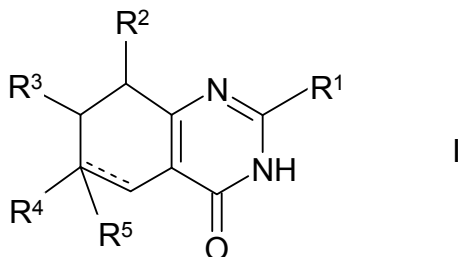
De forma análoga al ejemplo E, se prensan los comprimidos y, a continuación, se recubren de forma habitual usando un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.

**15 Ejemplo 17: cápsulas**

Se colocan 2 kg de un compuesto activo de la presente invención dentro de cápsulas duras de gelatina de forma habitual, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del compuesto activo.

## REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula I,



donde

5 es un enlace simple o doble,

R<sup>1</sup> es Ar<sup>1</sup>, S-A o Het,

R<sup>2</sup> es H o A,

R<sup>3</sup> es H, A, CN, COOA, (CH)<sub>n</sub>NHA, (CH)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, (CH)<sub>n</sub>NHCONH<sub>2</sub>, (CH)<sub>n</sub>NHCONHA o (CH)<sub>n</sub>NHCONA<sub>2</sub>,

10 R<sup>4</sup> es H, SO<sub>2</sub>Ar<sup>2</sup>, A, CN, COOA, (CH)<sub>n</sub>NHA, (CH)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, (CH)<sub>n</sub>NHCONH<sub>2</sub>, (CH)<sub>n</sub>NHCONHA, o (CH)<sub>n</sub>NHCONA<sub>2</sub>,

R<sup>5</sup> es H o A, o no está presente, si es un enlace doble,

Ar<sup>1</sup> es fenilo, que opcionalmente está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por Hal, S-A, Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ph, -N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>,

15 Ar<sup>2</sup> es fenilo, que opcionalmente está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por Hal, A, COOA,

A es alquilo o cicloalquilo con 1-12 átomos de C, donde opcionalmente 1-5 átomos de H se sustituyen por F y/o Cl,

20 Het es un resto heterocíclico mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático que opcionalmente está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por OOA, Hal, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>cicloalquilo, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, NHCOA, NHCONH<sub>2</sub>, NHCONA<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, COA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, SOA<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y SCF<sub>3</sub>, con la condición de que dicho resto heterocíclico contenga 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S, que contenga como mínimo un átomo de N y Het esté unido al sistema cíclico de pirimidinona mediante el N,

Hal es F, Cl, Br o I,

25 n es 0, 1 o 2,

o las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido mezclas de los mismos en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, caracterizados porque los trastornos se seleccionan entre el grupo compuesto por trastornos hiperproliferativos y no hiperproliferativos.

30 2. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona entre el grupo formado por

a) 6-bencenosulfonil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona

b) 6-bencenosulfonil-2-(p-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona

- c) 6-bencenosulfonil-2-(o-bromofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- d) 6-bencenosulfonil-2-(o-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- e) 6-bencenosulfonil-2-[(p-benciloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)ona
- f) 6-bencenosulfonil-2-(o-bifenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- 5 g) 6-bencenosulfonil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- h) 2-fenil-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- i) 2-(p-clorofenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- j) 2-(o-bromofenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- k) 2-(o-fluorofenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- 10 l) 2-(p-benzoiloxifenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- m) 2-(o-bifenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- n) 2-metiltio-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- o) 2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3)-ona
- p) 2-(p-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3)-ona
- 15 q) 2-(o-bromofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3)-ona
- r) 2-(o-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3)-ona
- s) 2-[(p-benzoiloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3)-ona
- t) 2-(o-bifenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3)-ona
- u) 6-bencenosulfonil-6-metil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- 20 v) 6-bencenosulfonil-6-etil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- w) 6-metil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- x) 6-etil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- y) 6-metil-2-fenil-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- z) 6-etil-2-fenil-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- 25 aa) 6-bencenosulfonil-7-metil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- bb) 6-bencenosulfonil-2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- cc) 2-(4-bencilpiperacin-1-il)-6-bencenosulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- dd) 6-bencenosulfonil-2-(4-metilpiperacin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- ee) 2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- 30 ff) 2-piperacin-1il-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona

gg) 2-(morfolin-4-il)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona

hh) 2-(4-bencilpiperacín-1-il)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona

ii) 2-(4-metilpiperacín-1-il)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona

5 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido mezclas de los mismos en todas las proporciones.

3. Uso según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el trastorno es no canceroso.

10 4. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque los trastornos se seleccionan entre el grupo compuesto por psoriasis, artritis, artritis reumatoide, inflamación, endometriosis, deformidad cicatricial, infección o enfermedades infecciosas, por ejemplo, infección por *Helicobacter pylori*, infección por el virus Influenza A, hiperplasia prostática benigna, inmunodeficiencias, enfermedad autoinmune, enfermedades inmunológicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis, aterosclerosis, restenosis, enfermedad vascular, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal y trastornos de la angiogénesis, trastornos proliferativos de células mesangiales, nefropatía diabética, retinopatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplante de órganos, glomerulopatías, trastornos metabólicos y enfermedades neurodegenerativas.

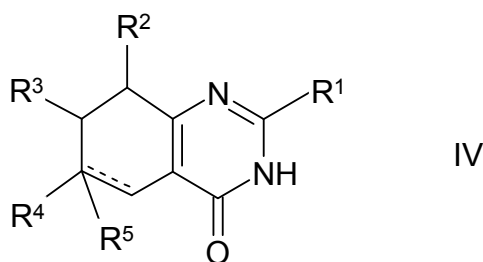
15 5. Uso según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el trastorno es canceroso.

20 6. Uso según una de las reivindicaciones 1, 2, o 5, caracterizado porque los trastornos se seleccionan entre el grupo compuesto por melanoma, cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer espinocelular, cáncer de colon, cáncer de duodeno, cáncer ductal, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer hepático, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de esófago, cáncer ginecológico, mucosa bucal displásica, poliposis, cáncer bucal invasivo, cáncer de tiroides, linfoma, leucemia crónica y leucemia aguda.


25 7. Uso de un compuesto según la fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, caracterizado porque una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula general I se administran en combinación con un compuesto seleccionado entre el grupo formado por moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores retinoides, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteína proteasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de receptores de factores de crecimiento e inhibidores de la angiogénesis.


35 8. Uso de un compuesto de fórmula general I para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, caracterizado porque una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula general I se administran en combinación con radioterapia y con un compuesto seleccionado entre el grupo formado por moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores retinoides, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteína proteasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de receptores de factores de crecimiento e inhibidores de la angiogénesis.

9. Compuesto de fórmula IV,



40 donde Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, A, Het y son como se han definido en la reivindicación 1,

con la condición de que como mínimo uno de los restos R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> debe ser diferente a H o  es un enlace doble y si

 es un enlace simple,

R<sup>1</sup> es Ar<sup>1</sup>, S-A o Het,


5 R<sup>2</sup> es H o A,

R<sup>3</sup> es H, A, CN, COOA, (CH)<sub>n</sub>NHA, (CH)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, (CH)<sub>n</sub>NHCONH<sub>2</sub>, (CH)<sub>n</sub>NHCONHA o (CH)<sub>n</sub>NHCONA<sub>2</sub>,

R<sup>4</sup> es SO<sub>2</sub>Ar<sup>2</sup>, y

R<sup>5</sup> es H o A,

10 o si

 es un enlace doble,

R<sup>1</sup> es Ar<sup>1</sup>, S-A o Het,

R<sup>2</sup> es H o A,


15 R<sup>3</sup> es H, A, CN, COOA, (CH)<sub>n</sub>NHA, (CH)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, (CH)<sub>n</sub>NHCONH<sub>2</sub>, (CH)<sub>n</sub>NHCONHA o (CH)<sub>n</sub>NHCONA<sub>2</sub>,

R<sup>4</sup> es H o A, y

R<sup>5</sup> no está presente,

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido mezclas de los mismos en todas las proporciones.

20 10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que

 es un enlace simple,

R<sup>1</sup> es Ar<sup>1</sup>, S-A o Het,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> son H,

R<sup>4</sup> es SO<sub>2</sub>Ar<sup>2</sup>,

25 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido mezclas de los mismos en todas las proporciones.

11. Compuesto según la reivindicación 9, en el que

 es un enlace doble,

R<sup>1</sup> es Ar<sup>1</sup>, S-A o Het,

30 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son H,

R<sup>5</sup> no está presente,

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido mezclas de los mismos en todas las proporciones.

12. Compuesto según la reivindicación 9, en el que

----- es un enlace simple,

- 5 R<sup>1</sup> es fenilo,  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> son H,  
 R<sup>4</sup> es SO<sub>2</sub>Ar<sup>2</sup>,  
 R<sup>5</sup> es A,

10 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido mezclas de los mismos en todas las proporciones.

13. Compuesto según la reivindicación 9, en el que

===== es un enlace doble,

- 15 R<sup>1</sup> es fenilo,  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> son H,  
 R<sup>4</sup> es A,  
 R<sup>5</sup> no está presente,

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido mezclas de los mismos en todas las proporciones.

14. Compuesto según la reivindicación 9, en el que

- 20 ----- es un enlace simple,  
 R<sup>1</sup> es Het,  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> son H,  
 R<sup>4</sup> es SO<sub>2</sub>Ar<sup>2</sup>,

25 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido mezclas de los mismos en todas las proporciones.

15. Compuesto según la reivindicación 9, seleccionado entre el grupo compuesto por

- a) 6-bencenosulfonil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona  
 b) 6-bencenosulfonil-2-(p-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona  
 c) 6-bencenosulfonil-2-(o-bromofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona  
 30 d) 6-bencenosulfonil-2-(o-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona  
 e) 6-bencenosulfonil-2-[(p-benciloxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)ona



- f) 6-bencenosulfonil-2-(o-bifenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- g) 6-bencenosulfonil-2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- h) 2-fenil-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- i) 2-(p-clorofenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- 5 j) 2-(o-bromofenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- k) 2-(o-fluorofenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- l) 2-(p-benzoiloxifenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- m) 2-(o-bifenil)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- n) 2-metiltio-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- 10 o) 6-bencenosulfonil-6-metil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- p) 6-bencenosulfonil-6-etil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- q) 6-metil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- r) 6-etil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- s) 6-metil-2-fenil-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- 15 t) 6-etil-2-fenil-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- u) 6-bencenosulfonil-7-metil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- v) 6-bencenosulfonil-2-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- w) 2-(4-bencilpiperacin-1-il)-6-bencenosulfonil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- x) 6-bencenosulfonil-2-(4-metilpiperacin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
- 20 y) 2-(morfolin-4-il)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- z) 2-(4-bencilpiperacin-1-il)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona
- aa) 2-(4-metilpiperacin-1-il)-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido mezclas de los mismos en todas las proporciones.

- 25 16. Compuesto según una de las reivindicaciones 9 a 15 como activador o inhibidor de proteína cinasas.
- 17. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 9 a 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos.
- 18. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 9 a 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que estén causadas, mediadas y/o se propaguen por proteína cinasas.
- 30 19. Composición farmacéutica caracterizada porque contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según una de las reivindicaciones 9 a 15.

20. Composición farmacéutica según la reivindicación 19, caracterizada porque contiene uno o más compuestos adicionales, seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y agentes farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según una de las reivindicaciones 9 a 15.

5 21. Juego (kit) compuesto de envases separados de

a) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos según una de las reivindicaciones 9 a 15, y

b) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales distintos a los compuestos según una de las reivindicaciones 9 a 15.

10 22. Proceso para la fabricación de una composición farmacéutica, caracterizado porque uno o más compuestos según una de las reivindicaciones 9 a 15 y uno o más compuestos seleccionados entre el grupo formado por excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos y agentes farmacéuticamente activos sólidos, líquidos o semilíquidos distintos a los compuestos según una de las reivindicaciones 9 a 15, se convierten en una forma de dosificación adecuada.