



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 820**

51 Int. Cl.:
C07D 403/04 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06818896 .0**
96 Fecha de presentación : **29.11.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1957481**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2008**

54 Título: **Pirrolidin(ti)onas sustituidas de forma heterocíclica en la posición 3.**

30 Prioridad: **02.12.2005 DE 10 2005 057 912**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.06.2011

73 Titular/es: **GRÜNENTHAL GmbH**
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es: **Frommann, Sven;**
Frosch, Stefanie;
Griebel, Carsten;
Saunders, Derek;
Theil, Fritz y
Graubaum, Heinz

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

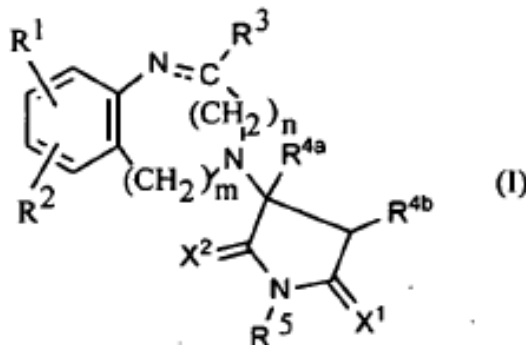
ES 2 360 820 T3

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

Pirrolidin(ti)onas sustituidas de forma heterocíclica en la posición 3.

La invención se refiere a pirrolidin(ti)onas sustituidas de forma heterocíclica en la posición 3 de fórmula general (I)



- 5 a la preparación de las mismas y a su utilización en medicamentos.

Las enfermedades autoinmunes se producen debido a una reactividad del sistema inmunológico contra estructuras endógenas. La tolerancia normalmente existente frente a tejidos endógenos se anula. En la patogénesis de las diferentes enfermedades autoinmunes, además de los anticuerpos, también desempeñan un papel decisivo principalmente los linfocitos T y los monocitos /macrófagos. Los monocitos/macrófagos activados segregan numerosos mediadores inflamatorios diferentes, que son causa directa o indirecta del deterioro del tejido afectado por la enfermedad autoinmune. La activación de monocitos/macrófagos tiene lugar bien por la interacción con linfocitos T, bien a través de productos bacterianos tales como lipopolisacáridos (LPS). La interleuquina-12 (IL-12) es una sustancia inflamatoria producida por monocitos/ macrófagos activados.

La IL-12 es una molécula heterodimérica que consiste en una cadena p35 y una cadena p40 unidas de forma covalente. La producen células presentadoras de antígeno (monocitos/macrófagos, células dendríticas, linfocitos B) después de la activación por diferentes productos microbianos, por ejemplo LPS, lipopéptidos, ADN bacteriano, o en la interacción con linfocitos T activados (Trinchieri 1995, Ann. Rev. Immunol., 13: 251). La IL-12 tiene una importancia inmunorreguladora básica y es responsable del desarrollo de las reacciones inflamatorias de TH1. En caso de una reacción inmune TH1 contra antígenos propios, pueden aparecer enfermedades graves, como se documenta claramente en numerosas investigaciones de experimentación animal y primeras investigaciones clínicas. La importancia fisiopatológica de la IL-12 se demuestra en diferentes modelos animales de enfermedades tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes mellitus y también en enfermedades inflamatorias intestinales, dermatológicas y de las mucosas (Trembleau y col., 1995, Immunol. Today 16: 383; Müller y col., 1995, J. Immunol. 155: 4661; Neurath y col., 1995, J. Exp. Med. 182: 1281; Segal y col., 1998, J. Exp. Med. 187: 537; Powrie y col., 1995, Immunity 3: 171; Rudolph y col., 1996, Eur. J. Immunol. 26: 1156; Bregenholt y col., 1998, Eur. J. Immunol. 28: 379). Las enfermedades correspondientes podían venir provocadas por la administración de IL-12 o después de neutralizar la IL-12 endógena se observaba una debilitación del desarrollo de la enfermedad hasta llegar a la curación de los animales. Existen ya anticuerpos contra la IL-12 en fase de ensayo clínico para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, la psoriasis y la esclerosis múltiple.

La citoquina IL-10 inhibe la síntesis de las citoquinas inflamatorias $\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 y GM-CSF por monocitos/macrófagos humanos y murinos (Fiorentino y col., 1991, J. Immunol. 146: 3444; De Waal Malefyt y col., 1991, J. Exp. Med. 174:1209). De este modo también se produce indirectamente una inhibición de la síntesis de $\text{IFN-}\gamma$ por linfocitos TH1. Es interesante que la formación de IL-10 por monocitos/macrófagos aparece con un pequeño retraso temporal con respecto a la síntesis de las citoquinas inflamatorias. El tratamiento de células presentadoras de antígeno con IL-10 conduce a su desactivación. Estas células no son capaces de activar linfocitos T para la proliferación o la síntesis de $\text{IFN-}\gamma$. Sin embargo, estos linfocitos T segregan grandes cantidades de IL-10 y son capaces de inhibir reacciones inflamatorias, como se demostró en un ejemplo de modelo animal de enfermedades intestinales inflamatorias (Groux y col., 1997, Nature 389: 737). El desarrollo de enfermedades dermatológicas inflamatorias también se puede impedir mediante IL-10 (Enk y col., 1994, J. Exp. Med. 179: 1397).

En resumen, se puede decir que un exceso de IL-12 o una deficiencia de IL-10 condiciona la fisiopatología de numerosas enfermedades inflamatorias/ autoinmunes. Por consiguiente, las propuestas para restablecer el equilibrio entre las citoquinas inflamatorias (IL-12) y aquellas inhibitoras de la inflamación (IL-10) tienen un gran potencial terapéutico en las enfermedades arriba mencionadas.

Además, la IL-12 también participa en la regulación de la supervivencia celular. El crecimiento celular incontrolado se regula mediante la apoptosis (muerte celular programada), entre otras cosas. Se ha demostrado que la IL-12 tiene un efecto antiapoptótico en los linfocitos T y favorece la supervivencia de la células T (Clerici y col., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 11811; Estaquier y col., 1995, J. Exp. Med. 182: 1759). En consecuencia, una superproducción local de IL-

12 puede contribuir a la supervivencia de células tumorales. Por consiguiente, los inhibidores de la formación de IL-12 también poseen un gran potencial en la terapia tumoral.

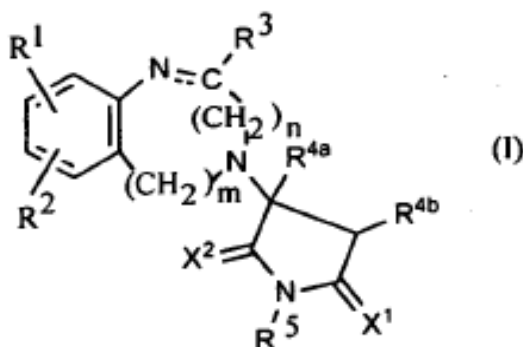
5 leproso nudoso (Sampaio y col., 1993, J. Infect. Dis. 168: 408), aftosis (Jacobson y col., 1997, N. Engl. J. Med. 336: 1487), reacciones de rechazo crónicas (Vogelsang y col., 1992, N. Engl. J. Med. 326: 1055), enfermedades intestinales infecciosas (Ehrenpreis y col., 1999, Gastroenterology 117: 1271; Vasiliauskas y col., 1999, Gastroenterology 117: 1278) y numerosas enfermedades dermatológicas (Bernal y col., 1992, Int. J. Derm. 31: 599). Actualmente también están en
10 marcha estudios clínicos para la terapia de una serie de enfermedades tumorales (Rajkumar, 2001, Oncology 15: 867). Su eficacia en el caso del mieloma múltiple parece segura (Singhal, 1999, N. Engl. J. Med. 341: 1565).

Sin embargo, la talidomida también provoca una serie de efectos secundarios entre los que se cuentan sedación, teratogenicidad y neuropatía. Además, la sustancia es poco soluble y muy sensible a la hidrólisis.

Por consiguiente, el objetivo que servía de base a la invención consistía en generar nuevos compuestos que poseyeran el principio inmunomodulador arriba descrito.

15 Determinadas pirrolidin(ti)onas sustituidas satisfacen estos requisitos impuestos a los compuestos a obtener.

Por consiguiente, un objeto de la invención consiste en pirrolidin(ti)onas sustituidas de forma heterocíclica en posición 3 de fórmula general (I)



donde

20 R¹ y R², iguales o diferentes entre sí, significan H, Br, Cl, F, I, CF₃, OH, NO₂, NR⁵R⁶, alquilo, alcoxi, alquiltío, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo, en cada caso ramificado o no ramificado, o forman juntos un anillo de benceno condensado, estando los anillos en caso dado sustituidos con R¹ y/o R² y teniendo R¹ y R² los significados arriba definidos, y seleccionándose R⁵ y R⁶ entre H, grupos alquilo o acilo;

25 R³ representa H, un grupo metilo o, si existe un enlace simple C-N, representa junto con el átomo de C un grupo carbonilo;

R^{4a} y/o R^{4b} significan H, alquilo, arilo o heteroarilo;

R⁵ representa H, arilo, heteroarilo, alquilo, un grupo CH₂-OH o un grupo CH₂-NR⁶R⁷, donde R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y significan un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de C (de cadena lineal o ramificado) o, junto con el átomo de N, representan un anillo pirrolidina, piperidina, hexametenimina o morfolina;

30 X^1 y/o X^2 representan O o S y los X^1 o X^2 restantes significan H_2 ;

nes igual a 0 o 1; y

msignifica 1 o 2.

35 Son especialmente preferentes los compuestos con un enlace doble C=N en los que R¹ y R², iguales o diferentes entre sí, significan H, Br, Cl, F, CF₃, NO₂, NH₂, alquilo(C₁₋₃), alcoxi(C₁₋₃), o forman juntos un anillo de benceno condensado; R³ representa H o un grupo metilo; R^{4a} representa H o un grupo metilo; R^{4b} representa H o un grupo fenilo; R⁵ representa H o metilo; X¹ y X² representan O; y n = 0 y m = 1.

Por otra parte, son preferentes los compuestos con un enlace doble C=N en los que R¹ y R², iguales o diferentes entre sí, significan H, Cl o F; R³, R^{4a}, R^{4b} y R⁵ significan hidrógeno; X¹ y X² representan O; y n = 0 y m = 1.

Otros compuestos preferentes son:

- 3-(5-cloro-7-fluor-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(1)**
 3-(7-cloro-5-fluor-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(2)**
 3-(7-fluor-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona y su clorhidrato **(3)**
 3-(5,7-difluor-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona y su clorhidrato **(4)**
- 5 3-(5,7-dicloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(5)**
 3-(5-bromo-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(6)**
 3-(7-trifluorometil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(7)**
 3-(5,8-dicloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8a)**
 3-(5-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8b)**
- 10 3-(4*H*-benzo[g]quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8c)**
 3-(6,7-difluor-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8d)**
 3-(6,8-dicloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8e)**
 3-(6-nitro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8f)**
 3-(7-cloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8g)**
- 15 3-(7-nitro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8h)**
 3-(8-bromo-6-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8i)**
 3-(8-cloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8j)**
 3-(8-metoxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8k)**
 3-(6-benciloxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8l)**
- 20 3-(5,6-dicloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(9a)**
 3-(7-metoxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(9b)**
 3-(5-cloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(10a)**
 3-(6,7-dimetoxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(10b)**
 3-(6-cloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(10c)**
- 25 3-(4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(11a)**
 3-(5-fluor-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(11b)**
 3-(8-trifluorometil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(11c)**
 1-metil-3-(4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(11d)**
 7-fluor-1-metil-3-(4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(11e)**
- 30 3-(5-metoxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(12a)**
 3-(5-etoxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(12b)**
 3-(5-pentiloxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(12c)**
 3-(5-benciloxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(12d)**
 3-(5-isopropoxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(12e)**
- 35 3-(5-(2-metoxietoxi)-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(12f)**
 3-(5-etanosulfonil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(13a)**
 3-(5-etanosulfinil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(13c)**

- 3-(5-etiltio-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(13b)**
- 3-(5-nitro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(14)**
- 1-metil-3-(2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15a)**
- 3-(2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15b)**
- 5 3-(5,6-dicloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15c)**
- 3-(5,7-dicloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15d)**
- 3-(5,7-difluor-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona y su clorhidrato **(15e)**
- 3-(5,8-dicloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15f)**
- 3-(5-benciloxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15g)**
- 10 3-(5-bromo-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15h)**
- 3-(5-cloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15i)**
- 3-(5-cloro-7-fluor-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona y su clorhidrato **(15j)**
- 3-(5-etoxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15k)**
- 3-(5-fluor-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15l)**
- 15 3-(5-isopropoxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15m)**
- 3-(2,5-dimetil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15n)**
- 3-(5-metoxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15o)**
- 3-(2-metil-5-nitro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15p)**
- 3-(2-metil-5-pentiloxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15q)**
- 20 3-(5-etiltio-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15r)**
- 3-(5-etanosulfonil-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15s)**
- 3-(2-metil-4*H*-benzo[g]quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15t)**
- 3-(6,7-difluor-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15u)**
- 3-(6,7-dimetoxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15v)**
- 25 3-(6,8-dicloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15w)**
- 3-(6-benciloxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15x)**
- 3-(6-cloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15y)**
- 3-(2-metil-6-nitro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15z)**
- 3-(2-metil-7-trifluorometil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15aa)**
- 30 3-(7-cloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15bb)**
- 3-(7-fluor-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15cc)**
- 3-(7-metoxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15dd)**
- 3-(2-metil-7-nitro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15ee)**
- 3-(8-bromo-2,6-dimetil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15ff)**
- 35 3-(2-metil-8-trifluorometil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15gg)**
- 3-(8-cloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15hh)**
- 3-(8-metoxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15ii)**

- 3-(5-(2-metoxietoxi)-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15jj)**
- clorhidrato de 3-(7-amino-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(16a)**
- clorhidrato de 3-(7-amino-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(16b)**
- clorhidrato de 3-(6-amino-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(16c)**
- 5 clorhidrato de 3-(6-amino-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(16d)**
- clorhidrato de 3-(5-amino-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(16e)**
- clorhidrato de 3-(5-amino-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(16f)**
- clorhidrato de 3-(5-hidroxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(17a)**
- clorhidrato de 3-(6-hidroxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(17b)**
- 10 clorhidrato de 3-(5-hidroxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(17c)**
- clorhidrato de 3-(5-hidroxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(17d)**
- bromhidrato de 3-(7-fluor-4*H*-quinazolin-3-il)-5-tioxopirrolidin-2-ona **(18a)**
- bromhidrato de 3-(4*H*-quinazolin-3-il)-5-tioxopirrolidin-2-ona **(18b)**
- 3-metil-3-(4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(19a)**
- 15 3-(5-bromo-4*H*-quinazolin-3-il)-3-metilpirrolidin-2,5-diona **(19b)**
- 3-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(20a)**
- 3-(7-fluor-2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(20b)**
- 3-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-4-fenilpirrolidin-2,5-diona **(20c)**
- 3-(2-tio-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(20d)**
- 20 yodohidrato de 3-(2-(metiltio)-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(21)**
- yodohidrato de 3-(2-(dimetilamino)-4-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(22)**
- 3-(4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2-ona **(23)**.

Entre éstos son especialmente preferentes los siguientes compuestos:

- 3-(7-fluor-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona y su clorhidrato **(3)**
- 25 3-(5,7-difluor-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona y su clorhidrato **(4)**.

En el sentido de esta invención, la expresión “alquilo(C₁-C₁₀)” se refiere a hidrocarburos de 1 a 10 átomos de carbono. Como ejemplos se mencionan: metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butano, sec-butilo, terc-butilo, n-pentano, neopentilo, n-butano, sec-butilo, terc-butilo, n-hexano, n-heptano, n-octano, n-nonano, n-decano, sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos.

- 30 En el sentido de esta invención, la expresión “alqueno(C₂-C₁₀)” o “alquino(C₂-C₁₀)” se refiere a hidrocarburos de 2 a 10 átomos de carbono. Como ejemplos se mencionan: etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos, o etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos.

- 35 En el sentido de esta invención, la expresión “cicloalquilo(C₃-C₇)” se refiere a hidrocarburos cíclicos de 3 a 7 átomos de carbono. Como ejemplos se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, saturados o insaturados, sustituidos de forma simple o múltiple o no sustituidos. En este contexto, en el sentido de la invención, por la expresión “heterociclo correspondiente” se entiende un cicloalquilo(C₃-C₇) en el que como mínimo un átomo de C del anillo se ha sustituido por S, O o N. Como ejemplos mencionan: pirrolidina, pirano, tiolano, piperidina o tetrahidrofurano.

- 40 En el sentido de esta invención, la expresión “arilo” se refiere a fenilos o naftilos.

En el sentido de esta invención, la expresión “alquilarilo” se refiere a arilos sustituidos con alquilenos(C₁-C₁₀), teniendo las expresiones “arilo” y “alquilo” el significado indicado más arriba.

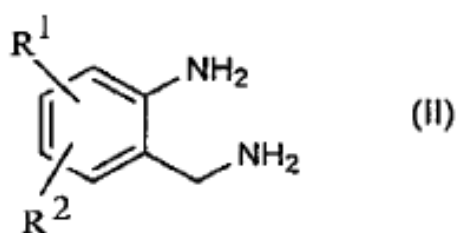
En el sentido de esta invención, la expresión "heteroarilo" se refiere a compuestos aromáticos de 5 ó 6 miembros, en caso dado provistos de un sistema arilo condensado, que incluyen uno o dos heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre. De este grupo se mencionan por ejemplo: furano, tiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, ftalazina o quinazolina.

- 5 Los compuestos según la invención se pueden presentar como enantiómeros puros o como mezclas de enantiómeros no racémicas, racematos, diastereoisómeros o mezclas de diastereoisómeros, tanto en forma de sus bases libres como de sales con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerables.

Otro objeto de la presente invención consiste en procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula (I) según la invención.

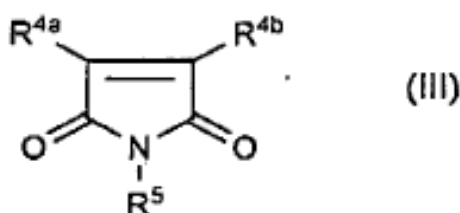
- 10 Por consiguiente, un objeto de la invención consiste en un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) en los que X^1 y X^2 significan oxígeno, procedimiento en el que

las 2-aminobencilaminas de fórmula general (II),



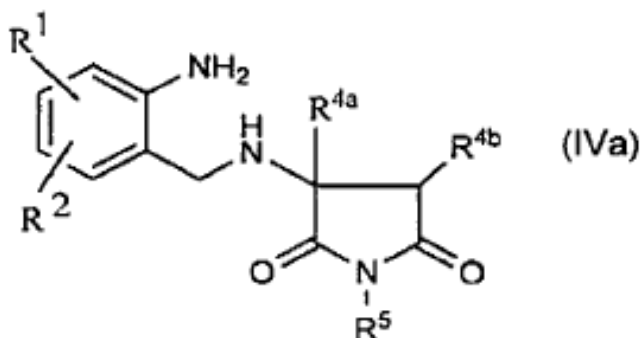
donde R^1 y R^2 tienen los significados arriba definidos,

- 15 en primer lugar se someten a reacción con pirrol-2,5-dionas de fórmula general (III),

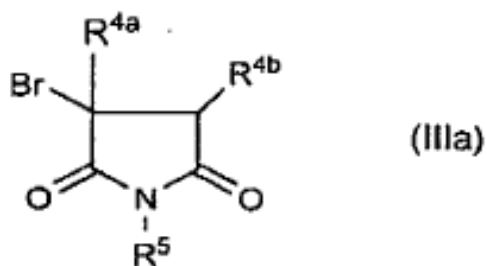


donde R^{4a} y R^{4b} tienen los significados arriba definidos,

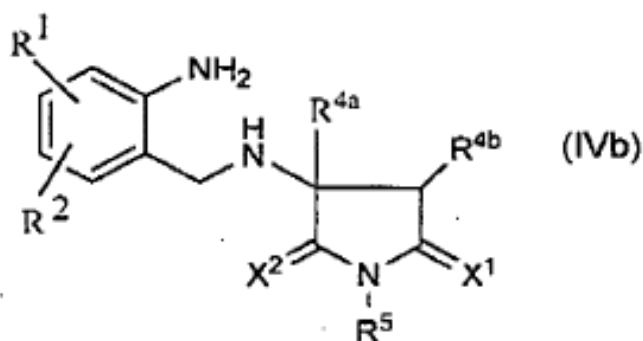
para obtener las aminas de fórmula general (IVa)



- 20 En lugar de las pirrol-2,5-dionas también se pueden utilizar 3-bromopirrolidin-2,5-dionas de fórmula general (IIIa)

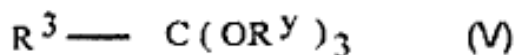


Se pueden obtener los compuestos de fórmula general (IVb) donde al menos un O de la fórmula (IVa) se ha sustituido por S



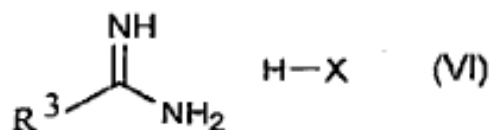
- 5 preferentemente después de proteger los dos átomos de nitrógeno que no están unidos a R⁵, de forma especialmente preferente después de una protección con grupos benciloxycarbonilo, con reactivos de tionización conocidos por los especialistas, a partir de (IVa) mediante sustitución de al menos un O por X¹ o X² igual a S y desprotección subsiguiente. Esta sulfuración se lleva a cabo preferentemente con decasulfuro de tetrafósforo, de forma especialmente preferente en un disolvente inerte, utilizando ultrasonidos, a temperaturas inferiores a 40°C. Cuando los grupos protectores son grupos benciloxycarbonilo, la desprotección se puede llevar a cabo preferentemente con bromuro de hidrógeno en ácido acético, en cuyo caso se obtienen los bromhidratos.
- 10

Mediante la reacción de (IVa) o (IVb) con los compuestos de fórmula general (V),



donde R³ significa hidrógeno o un grupo metilo y R^y representa un grupo alquilo(C₁-C₄) lineal o ramificado,

- 15 o con sales de amidina de fórmula general (VI),



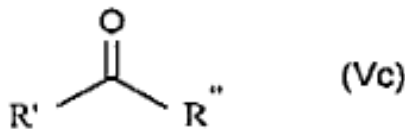
donde R³ tiene el significado arriba definido y X representa el anión de un ácido adecuado, preferentemente ácido acético,

- 20 se obtienen entonces tanto a partir de (IVa) como a partir de (IVb) compuestos de fórmula general (I) con el significado correspondiente de R³.

Para ello también se pueden utilizar alternativamente ésteres de ácidos carboxílicos de fórmula general (Vb)

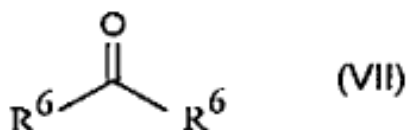


Los compuestos a preparar según la invención de fórmula general (I) en los que R^3 junto con el átomo de C representa un átomo de C sustituido geminal se obtienen mediante la reacción de (IVa) o (IVb) con las cetonas de fórmula general (Vc),



- 5 donde R' y R'' representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo, arilo o heteroarilo.

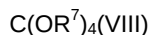
Los compuestos a preparar según la invención de fórmula general (I) en los que R^3 junto con el átomo de C representa un grupo carbonilo se obtienen mediante la reacción de (IVa) o (IVb) con elementos constituyentes C1 de fórmula general (VII),



- 10 donde R^6 representa Cl, un grupo imidazol-1-ilo, un grupo alcoxi(C_1-C_4), un grupo feniloxi o un grupo feniloxi sustituido con un grupo nitro, cloro o flúor, o un grupo tiometilo,

o mediante la reacción de (IVa) o (IVb) con alquil(C_1-C_4) ésteres, fenil ésteres o fenil ésteres sustituidos, preferentemente 4-nitrofenil, 4-clorofenil o 4-fluorofenil ésteres de ácido clorofórmico.

- 15 Los compuestos a preparar según la invención de fórmula general (I) en los que R^3 junto con el átomo de C representa un grupo carbonilo también se obtienen mediante la reacción de (IVa) o (IVb) con un elemento constituyente C1 de fórmula general VIII,



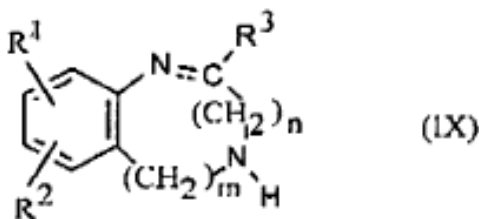
donde R^7 representa un grupo metilo o etilo.

- 20 Preferentemente, en el procedimiento según la invención la reacción de las aminobencilaminas de fórmula general (II) con las pirrol-2,5-dionas de fórmula general (III) tiene lugar en disolventes inertes, preferiblemente acetato de etilo, a temperatura ambiente.

También preferentemente, la reacción de los compuestos de fórmulas generales (IVa y IVb) con los compuestos de fórmula general (V) se lleva a cabo sin disolvente o en un ácido carboxílico orgánico, preferentemente ácido acético, en un intervalo de temperaturas de 10 a 150°C.

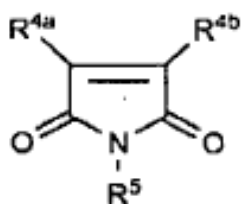
- 25 Los compuestos preparados según la invención se pueden obtener como enantiómeros puros o como mezclas de enantiómeros no racémicas, racematos, diastereoisómeros o mezclas de diastereoisómeros, tanto en forma de sus bases libres como de sales con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerables.

Los compuestos de fórmula (I) se obtienen también por alquilación en primer lugar un compuesto amino de fórmula general (IX)

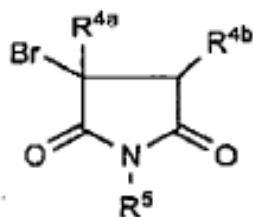


- 30

con una pirrol-2,5-diona de fórmula general (III) o con un derivado 3-bromopirrolidin-2,5-diona de fórmula general (IIIa)

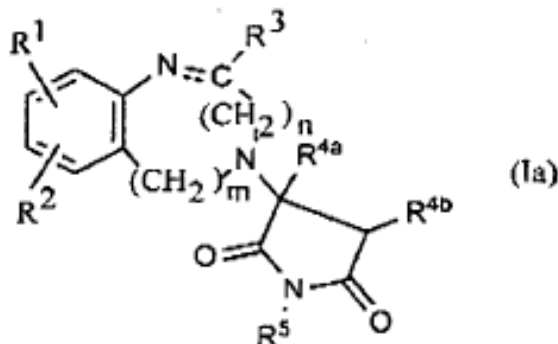


(III)



(IIIa)

para obtener un compuesto de fórmula general (Ia)



(Ia)

- 5 teniendo los grupos R^1 a R^{4b} en los compuestos (Ia), (II) y (III) los significados arriba definidos, y a continuación, si R^5 no representa hidrógeno, incorporando este grupo mediante reacción con formaldehído, dado el caso junto con una amina de fórmula general HNR^6R^7 donde R^6 y R^7 tienen los significados arriba definidos, y en caso dado utilizando el procedimiento de sulfuración arriba descrito para X^1 y/o X^2 igual a S.

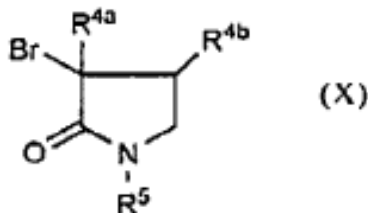
Cuando en el compuesto de fórmula (Ia) el grupo R^4 representa hidrógeno, éste se puede reemplazar por los demás sustituyentes R^4 de acuerdo con la definición mediante reacciones de alquilación o halogenación conocidas en sí.

- 10 Cuando en el compuesto de fórmula (Ia) R^1 y/o R^2 representan un grupo nitro, a partir de él se pueden preparar de forma conocida en sí, por ejemplo mediante reducción con hidrógeno activado catalíticamente, compuestos (Ia) en los que R^1 y/o R^2 representan un grupo amino.

Cuando en el compuesto de fórmula (Ia) R^1 y/o R^2 representan un grupo amino, a partir de él se pueden incorporar R^1 y/o R^2 igual a un grupo acilamino de forma conocida en sí mediante reacciones de acilación.

- 15 Cuando en el compuesto de fórmula (Ia) R^1 y/o R^2 representan un grupo protegido con bencilo, por ejemplo benciloxi, a partir de él se pueden preparar de forma conocida en sí, por ejemplo mediante reducción con hidrógeno activado catalíticamente, compuestos (Ia) en los que R^1 y/o R^2 representan el grupo desprotegido, por ejemplo OH.

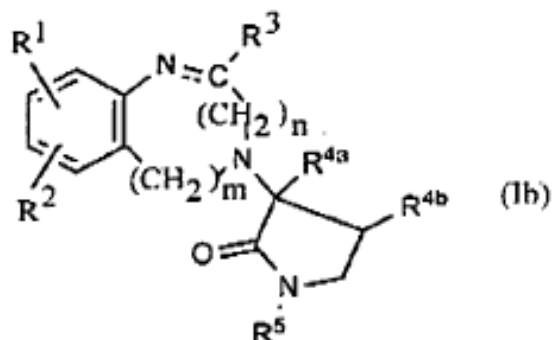
También se obtienen los compuestos de fórmula (I) alquilando en primer lugar un compuesto amino de fórmula (II) con un derivado 3-bromopirrolidin-2-ona de fórmula (X)



(X)

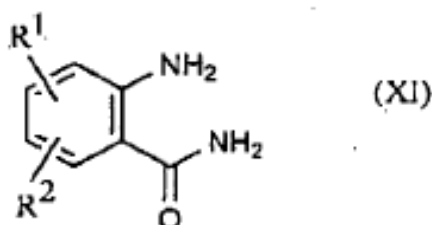
20

para obtener un compuesto de fórmula general (Ib),



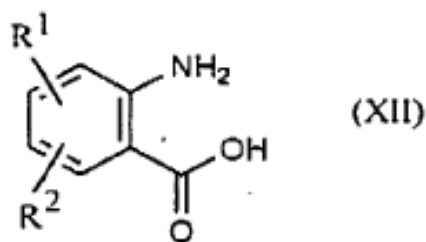
oxidando éste, preferentemente con ácido *m*-cloroperbenzoico u óxido de rutenio (IV)/peryodato de sodio, para obtener un compuesto de la fórmula general (Ia) arriba mostrada, y en caso dado incorporando otros grupos R^4 y/o el grupo R^5 .

- 5 Las 2-aminobencilaminas de fórmula general (II) se pueden adquirir comercialmente o se preparan de acuerdo con las indicaciones dadas en la literatura o mediante reducción de las amidas de ácido antranílico correspondientes de fórmula general (XI)

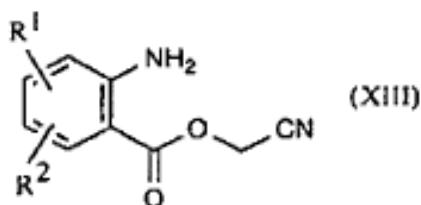


según métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo mediante reducción con el complejo de borano-sulfuro de dimetilo o con hidruro de litio-aluminio, en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, con o sin calentamiento.

- 10 Las amidas de ácido antranílico de fórmula general (XI) están disponibles comercialmente o se preparan de acuerdo con las indicaciones dadas en la literatura o a partir de los ácidos antranílicos correspondientes (XII)



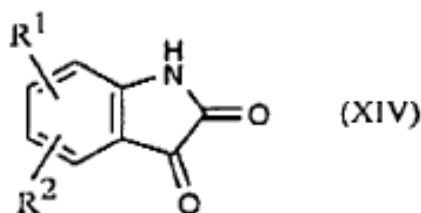
según métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo mediante conversión en cianometil éster de ácido antranílico (XIII)



15

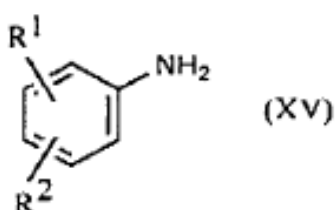
y reacción subsiguiente con amoníaco, por ejemplo en una mezcla dioxano/agua, dado el caso bajo presión y a temperatura elevada.

- 20 Los ácidos antranílicos de fórmula general (XII) están disponibles comercialmente o se preparan de acuerdo con las indicaciones dadas en la literatura o de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo mediante reacción de las isatinas correspondientes de fórmula general (XIV)

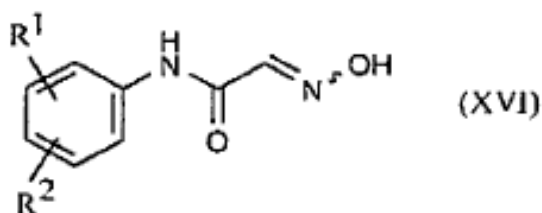


por ejemplo en una disolución alcalina de peróxido de hidrógeno, y adición subsiguiente de ácido, por ejemplo ácido fórmico.

- 5 Las isatinas de fórmula general (XIV) están disponibles comercialmente o se preparan de acuerdo con las indicaciones dadas en la literatura o de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo mediante reacción de las anilinas correspondientes de fórmula general (XV)



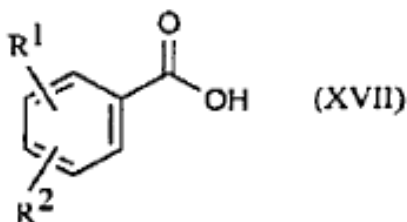
con tricloroacetaldehído y clorhidrato de hidroxilamina, para obtener las 2-hidroxiimino-*N*-arilacetamidas (XVI) correspondientes



10

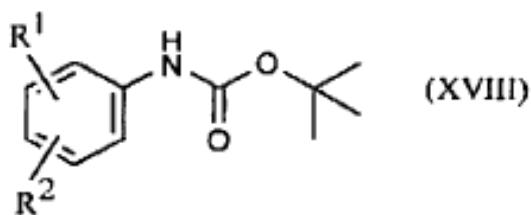
y ciclación ácida subsiguiente. En caso de anilinas sustituidas asimétricamente se pueden formar isatinas regioisoméricas. La separación en los isómeros se puede llevar a cabo en esta etapa o en las síntesis posteriores utilizando métodos de purificación conocidos por los especialistas, por ejemplo cristalización o cromatografía.

- 15 Las anilinas de fórmula general (XV) están disponibles comercialmente o se preparan de acuerdo con las indicaciones dadas en la literatura o a partir de los ácidos carboxílicos (XVII) correspondientes



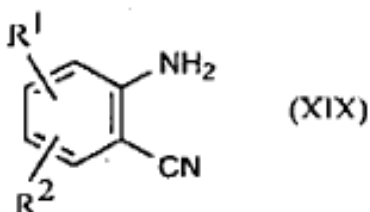
20

por ejemplo mediante reacciones que se desarrollan a modo de reagrupamiento de Curtius. Ventajosamente se utilizan reactivos tales como difenil éster de ácido azidofosfórico en presencia de terc-butanol y una base, por ejemplo etildiisopropilamina, en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, bajo calentamiento. Las 2-terc-butoxicarbonilanilinas (XVIII)



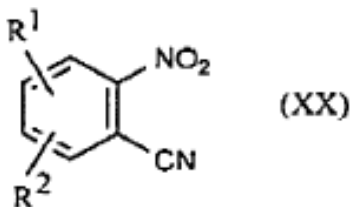
formadas en caso de utilización de terc-butanol se pueden transformar en las anilinas (XV) de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno en dioxano, en caso dado añadiendo disolventes polares, por ejemplo metanol.

- 5 Otro método para preparar las 2-aminobencilaminas de fórmula general (II) consiste en la reducción de los 2-aminobenzonitrilos correspondientes de fórmula general (XIX)



- 10 de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo mediante reducción con el complejo de borano-sulfuro de dimetilo o con hidruro de litio-aluminio, en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, con o sin calentamiento.

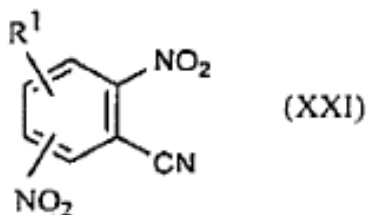
Los 2-aminobenzonitrilos de fórmula general (XIX) están disponibles comercialmente o se preparan de acuerdo con las indicaciones dadas en la literatura o a partir de los nitrobenzonitrilos correspondientes de fórmula general (XX)



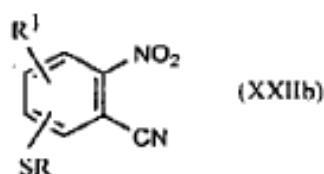
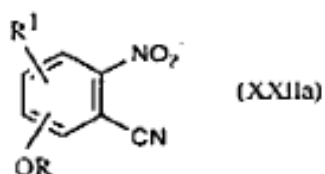
- 15 de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo mediante reducción con hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo paladio/ carbono activado, por ejemplo en metanol, o con un metal en una fase de oxidación adecuada, por ejemplo hierro elemental, por ejemplo en ácido acético, o con cloruro de estaño (II) en un disolvente prótico.

Ventajosamente, la conversión de los nitrobenzonitrilos de fórmula general (XX) en las amidas de ácido antranílico de fórmula general (XI) se lleva a cabo en un paso mediante la utilización de hidrazinas, en presencia de níquel Raney.

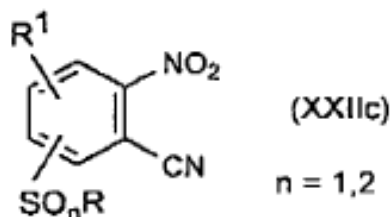
- 20 Otro método para preparar las 2-aminobencilaminas de fórmula general (II) consiste en la sustitución aromática de radicales activadores adecuados, por ejemplo la sustitución de un grupo nitro, en los dinitrobenzonitrilos de fórmula general (XXI),



- 25 por ejemplo mediante alcóxidos o tiolatos, con lo que se obtienen los alcoxi- o alquiltio-2-nitrobenzonitrilos de fórmulas generales (XXIIa) o (XXIIb)



Los alquiltio-2-nitrobenzonitrilos de fórmula general (XXIIb) se pueden transformar en los compuestos de fórmula general (XXIIc) mediante los oxidantes usuales para los especialistas, por ejemplo metaperyodato de sodio, en caso de $n = 2$ por ejemplo bajo adición de óxido de cromo (VI), por ejemplo en acetonitrilo,

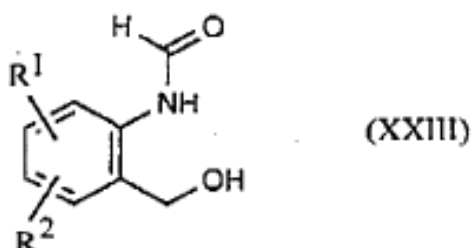


5

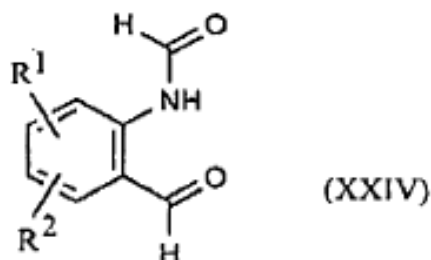
Los compuestos de fórmulas generales (XXIIa) a (XXIIc) se pueden transformar en las 2-aminobencilaminas de fórmula general (II) del modo arriba descrito en relación con los 2-nitrobenzonitrilos.

También se pueden preparar compuestos preferentes de fórmula (I) en los que $m = 1$ y $n = 0$ y R^3 representa H u OH de forma análoga al procedimiento descrito en el documento WO 03/053956 A1, en el que en primer lugar un derivado de formamida de fórmula general (XXIII),

10

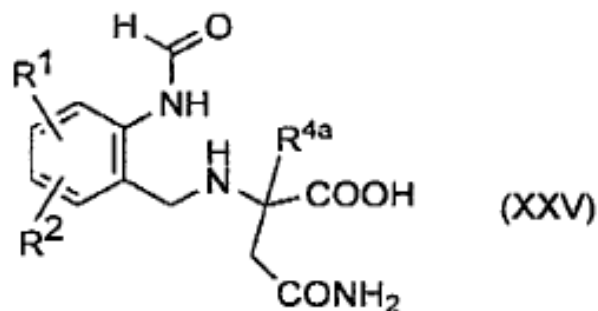


donde R^1 y R^2 tienen los significados arriba definidos, que se puede obtener mediante *N*-formilación selectiva del derivado *N,O*-bisformilo, por ejemplo enzimáticamente con ayuda de CAL-B, se oxida de forma conocida en sí, por ejemplo con dicromato de piridinio, para obtener un benzaldehído de fórmula general (XXIV)

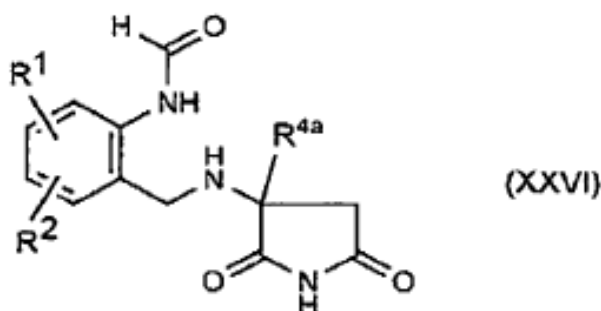


15

Los benzaldehídos de fórmula general (XXIV) se pueden transformar en los compuestos de fórmula general (XXV) mediante aminación reductora con asparagina o derivados correspondientes con un grupo R^4 diferente de H utilizando hidruros de boro complejos, por ejemplo borohidruro de sodio

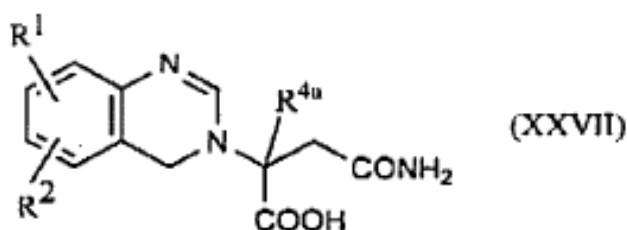


Estos compuestos de fórmula general (XXV) se pueden ciclar después, por ejemplo con *N,N'*-carbonildiimidazol, para obtener las succinimidinas de fórmula general (XXVI), preferentemente después de proteger previamente la función amina, por ejemplo con un grupo benciloxycarbonilo, el cual a continuación se disocia de nuevo, por ejemplo con bromuro de hidrógeno



Finalmente, a partir de los compuestos de fórmula general (XXVI) en disolventes próticos, por ejemplo agua, bajo catálisis ácida, se obtienen los compuestos de fórmula general (I) donde R^1 , R^2 y R^{4a} tienen los significados arriba definidos, m es igual a 1, n es igual a 0, existe un enlace doble $C=N$ presente y R^3 o R^5 representan un átomo de hidrógeno que, en el caso de R^5 , se puede sustituir tal como se describe más arriba por los demás sustituyentes definidos.

Cuando la mezcla de reacción se trata con ácidos después de la aminación reductora de los compuestos de fórmula general (XXIV), se forman compuestos de fórmula general (XXVII) en los que R^1 , R^2 y R^4 tienen los significados arriba definidos,



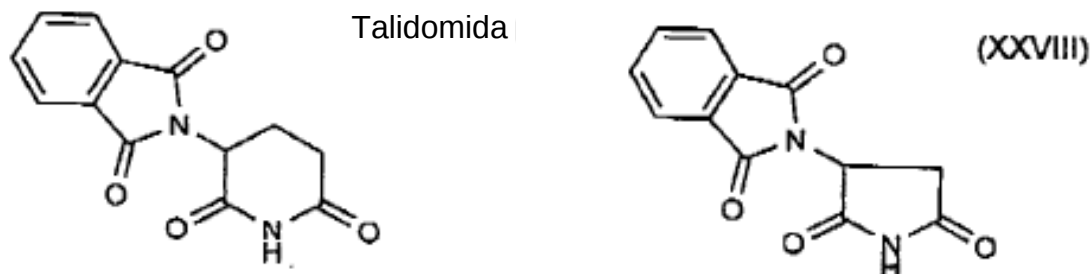
los cuales se pueden transformar mediante ciclación, por ejemplo con anhídrido acético/acetonitrilo, en los compuestos de fórmula general (I) donde $m = 1$ y $n = 0$, existe un enlace doble $C=N$ presente, R^1 , R^2 y R^4 tienen los significados arriba definidos y R^3 o R^5 representan hidrógeno. Después se introducen en caso dado otros grupos R^4 y/o R^5 de acuerdo con la definición tal como se ha descrito anteriormente.

Análogamente también se pueden obtener los compuestos de fórmula (I) donde $m = 2$ y los demás grupos tienen los significados arriba definidos.

Los compuestos según la invención tienen actividad inmunomoduladora, inducen una reducción de la producción de IL-12 en monocitos activados con LPS y al mismo tiempo aumentan la producción de IL-10. Debido a este principio de acción, estos compuestos tienen un gran potencial terapéutico en caso de enfermedades cuya patogénesis se atribuye a una producción excesiva de IL-12 y a una deficiencia relativa de IL-10; es decir, dichos compuestos se pueden utilizar para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Debido al efecto antiapoptótico de la IL-12, los compuestos según la invención también son adecuados para la supresión de la formación de IL-12 en caso de enfermedades hematológico-oncológicas.

Esto establece una diferencia entre los compuestos reivindicados e inmonomoduladores conocidos, como los corticosteroides (por ejemplo dexametasona), que suprimen tanto la síntesis de IL-12 como la de IL-10 por monocitos.

Sorprendentemente, en comparación con el análogo de talidomida en el que la glutarimida se ha sustituido por una succinimida (XXVIII), las pirrolidin(ti)onas sustituidas de forma heterocíclica en la posición 3 de fórmula general (I) presentan una buena eficacia (Ejemplo Comparativo 1), comparable en parte a la eficacia de la talidomida.



Además, la administración por vía intravenosa u oral de determinadas pirrolidonas sustituidas de forma heterocíclica en la posición 3 de fórmula general (I) provocan sorprendentemente altas concentraciones en plasma en comparación con la administración de las mismas dosis de piperidin-2,6-dionas análogas. Estas altas concentraciones se han de atribuir a una fuerte reducción de los volúmenes de distribución en comparación con la talidomida. Dado que todas las células diana se encuentran en la sangre o son abastecidas intensamente con sangre, las concentraciones elevadas en plasma implican mejores posibilidades de tratamiento clínico.

Las ventajas frente a la talidomida ya descritas en el documento WO 03/053956 A1 también se observan en los nuevos compuestos aquí descritos, a saber: una buena solubilidad en agua y una menor sensibilidad a la hidrólisis, además de mejores propiedades farmacocinéticas.

Entre las enfermedades de los tipos arriba mencionados se cuentan, entre otras, inflamaciones de la piel (por ejemplo dermatitis atópica, psoriasis, eccemas, eritema leproso nudoso), inflamaciones de las vías respiratorias (por ejemplo bronquitis, neumonía, asma bronquial, SRDA (síndrome de distrés respiratorio del adulto), sarcoidosis, silicosis/fibrosis), inflamaciones del tracto gastrointestinal (por ejemplo úlcera gastroduodenal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) y también enfermedades como hepatitis, pancreatitis, apendicitis, peritonitis, nefritis, aftosis, conjuntivitis, queratitis, uveítis, rinitis.

Las enfermedades autoinmunes incluyen por ejemplo enfermedades de tipo artrítico (por ejemplo artritis reumatoide, enfermedades asociadas con HLA-B27, espondilitis reumatoide), también esclerosis múltiple, diabetes temprana o lupus eritematoso. Otras indicaciones son sepsis, *shock* séptico, meningitis bacteriana, infecciones micobacterianas, infecciones oportunistas en caso de SIDA, caquexia, reacciones de rechazo de trasplantes, reacciones injerto contra huésped y también fallo cardíaco crónico, insuficiencia cardíaca, síndrome de reperfusión y aterosclerosis.

También se cuentan entre las indicaciones los estados de dolor crónicos, la fibromialgia, síndrome de Sudeck (distrofia refleja simpática (RSD)).

Las enfermedades hematológicas como mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico y leucemias, y otras enfermedades oncológicas, por ejemplo glioblastoma, carcinoma de próstata, de células renales, de mama, tiroideo, de cabeza y cuello, pancreático y colorrectal, y también melanoma y sarcoma de Kaposi, también forman parte de los cuadros clínicos en los que se pueden utilizar los inmunomoduladores descritos.

Los medicamentos según la invención, además de como mínimo un compuesto de fórmula general I, contienen materiales soporte, materiales de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La selección de las sustancias auxiliares y la cantidad a utilizar de las mismas depende de la forma de administración del medicamento, es decir vía oral, rectal, oftálmica (intravítrea, intracameral), nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratraqueal y epidural).

Para la administración vía oral son adecuados los preparados en forma de pastillas, pastillas masticables, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos o jarabes; y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos fácilmente reconstituibles y las pulverizaciones. Las formas de administración cutánea consisten en pomadas, geles, cremas y pastas. Las formas de administración oftálmicas incluyen gotas, pomadas y geles. Los compuestos según la invención en un depósito en forma disuelta, una lámina de soporte o un emplastro, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son ejemplos de formas de administración percutánea adecuadas. Los preparados a utilizar vía oral o percutánea pueden liberar los compuestos según la invención de forma retardada.

La cantidad de principio activo a administrar a los pacientes varía en función del peso del paciente, el tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para explicar más detalladamente la presente invención.

Como fase estacionaria para las separaciones cromatográficas se ha utilizado Kieselgel 60 (0,040 a 0,063 mm) de la firma E. Merck, Darmstadt. Las proporciones de mezcla de los eluyentes están indicadas siempre en volumen/volumen.

- 5 Las sustancias se han caracterizado por su punto de fusión, el espectro $^1\text{H-NMR}$ y/o el espectro $^{13}\text{C-NMR}$. El registro de los espectros se ha llevado a cabo a 300 MHz con un aparato Gemini 300 de la firma Varian. Los desplazamientos químicos están indicados en ppm (escala δ). Como patrón interno se utiliza tetrametilsilano (TMS).

- 10 Los ejemplos de compuestos pueden contener en caso dado pequeños residuos variables de ácido acético, que generalmente oscilan entre 0 y 3 equivalentes molares de ácido acético con respecto al compuesto correspondiente indicado en el título.

Ejemplo Comparativo 1: 2-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)isoindol-1,3-diona

La preparación del compuesto indicado en el título puede llevarse a cabo de acuerdo con la literatura (D. Misiti y col., J. Med. Chem. 1963, 6 464).

Véase también el documento de patente GB 1185273.

- 15 **Ejemplo 1:** 3-(5-cloro-7-fluor-4H-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Paso 1: (3-cloro-5-fluorofenil)carbamato de terc-butilo

- 20 Una solución de ácido 3-cloro-5-fluorobenzoico (2,44 g, 14,0 mmol), diisopropiletilamina (2,8 ml, 2,20 g, 17 mmol) y difenil éster de ácido azidofosfórico (3,7 ml, 4,70 g, 17 mmol) en tolueno (10 ml) y terc-butanol (10 ml) se calentó durante 16 horas bajo reflujo. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se recogió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo/ciclohexano 1:4 (4 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto crudo (4,1 g) se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (1:6).

Rendimiento: 2,79 g (81%), sólido blanco.

Punto de fusión: 55-58°C.

- 25 Paso 2: Clorhidrato de 3-cloro-5-fluoroanilina

Al producto del paso 1 (27,2 g, 0,11 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (40 ml) y metanol (80 ml) se añadió una solución al 30% de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (45 ml) y se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en vacío y se combinó con dietil éter (200 ml). El depósito precipitado se filtró, se lavó con dietil éter y se secó en vacío.

- 30 Rendimiento: 18,2 g (91%), sólido blanco.

Punto de fusión: 156-159°C

Paso 3: *N*-(3-cloro-5-fluorofenil)-2-hidroxiimino-acetamida

- 35 A una solución de hidrato de cloral (17,4 g, 105 mmol) y sulfato de sodio (113 g) en agua (380 ml) se añadió una suspensión del producto del paso 2 (17,9 g, 98 mmol) en agua (10 ml). Esta mezcla se combinó con una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (21,7 g, 313 mmol) en agua (100 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 40 minutos bajo reflujo. A continuación se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y el producto precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío mediante pentóxido de fósforo.

Rendimiento: 20,7 g (97%), sólido blanco.

Punto de fusión: 179 °C

- 40 Paso 4: 4-cloro-6-fluor-1*H*-indol-2,3-diona (isómero principal) y 6-cloro-4-fluor-1*H*-indol-2,3-diona (isómero menor)

El producto del paso 3 (20,6 g, 95 mmol) se añadió a lo largo de 15 minutos a ácido sulfúrico concentrado (104 ml) calentado a 50-60°C. A continuación, la mezcla se calentó a 100°C, se agitó durante 30 minutos y, después de enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo (1 kg). El sólido precipitado se filtró, se lavó de forma neutra con agua y se secó en vacío mediante pentóxido de fósforo.

- 45 Rendimiento: 15,5 g (82%) de la mezcla del regioisómero en una proporción 9:1, sólido amarillo.

Isómero principal: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 6,72 (0,9 H, dd, $J = 8,8$ y $2,0$ Hz); 6,77 (0,1 H, d, $J = 2,0$ Hz); 7,05 (0,9 H, dd, $J = 9,2$ y $2,0$ Hz); 7,08 (0,1 H, dd, $J = 9,2$ y $4,0$ Hz); 11,36 (1H, s).

Paso 5: Ácido 2-amino-6-cloro-4-fluorobenzoico (isómero principal) y ácido 2-amino-4-cloro-6-fluorobenzoico (isómero menor)

- 5 A una suspensión de la mezcla de productos del paso 4 (8,00 g, 40 mmol) en agua (200 ml) se añadieron, a 0°C , primero hidróxido de sodio (10,7 g, 267 mmol) y después peróxido de hidrógeno al 30% (10,7 ml) en agua (96 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se ajustó a pH 3,3 con ácido fórmico (aproximadamente 20 ml, intensa formación de espuma). El precipitado, consistente en el compuesto indicado en el título, se filtró y se secó en vacío mediante pentóxido de fósforo. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). El pH de la fase acuosa se corrigió a 3,3 y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (150 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y el residuo se secó en vacío.

Rendimiento: 7,30 g (95%) de la mezcla de los regioisómeros en una proporción 9:1, sólido marrón.

Isómero principal: $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): 100,2 (d, $J = 24$ Hz); 104,5 (d, $J = 26$ Hz); 112,0; 133,7 (d, $J = 15$ Hz); 151,0 (d, $J = 13$ Hz); 162,9 (d, $J = 244$ Hz); 167,1.

- 15 Paso 6: 2-amino-6-cloro-4-fluorobenzoato de cianometilo (isómero principal) y 2-amino-4-cloro-6-fluorobenzoato de cianometilo (isómero menor)

- 20 Una solución de la mezcla de productos del paso 5 (7,00 g, 37 mmol) en acetona (128 ml) se combinó con trietilamina (7,6 ml, 55 mmol) y con una solución de cloroacetronitrilo (3,9 ml, 60 mmol) en acetona (25 ml) y se agitó durante 76 horas a temperatura ambiente. A continuación se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo (12,8 g) se disolvió en acetato de etilo, la solución se lavó con agua y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 6,00 g (70%) de la mezcla de los regioisómeros en una proporción 9:1, aceite marrón.

Isómero principal: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 5,17 (2 H, s); 6,37 (2 H, s); 6,40-6,60 (2 H, m).

Paso 7: 2-amino-6-cloro-4-fluorobenzamida (isómero principal) y 2-amino-4-cloro-6-fluorobenzamida (regioisómero)

- 25 Una solución de la mezcla cruda de los productos del paso 6 (1,80 g) en 1,4-dioxano (3 ml) se combinó con amoníaco acuoso al 25% (7 ml) y se agitó durante una noche en autoclave de acero a 100°C . Después de enfriar la solución de reacción, ésta se concentró en vacío. El producto crudo (1 g) se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (1:1).

Isómero menor:

Rendimiento: 55 mg (5%), sólido amarillo.

- 30 Punto de fusión: $142-145^\circ\text{C}$ (descomposición).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 6,41 (2 H, s); 6,45 (1 H, dd, $J = 10,8$ y $2,0$ Hz); 6,59 (1 H, t, $J = 2,0$ Hz); 7,55 (1 H, s); 7,59 (1 H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): 102,0 (d, $J = 28$ Hz); 104,8 (d, $J = 18$ Hz); 110,7; 135,0 (d, $J = 16$ Hz); 151,7 (d, $J = 8$ Hz); 160,8 (d, $J = 245$ Hz); 165,7.

Isómero principal:

- 35 Rendimiento: 500 mg (47%), sólido blanco.

Punto de fusión: $101-104^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 5,56 (2 H, m); 6,40-6,50 (2 H, m); 7,60 (1 H, s); 7,82 (1 H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): 99,6 (d, $J = 23$ Hz); 103,1 (d, $J = 26$ Hz); 118,3; 131,1 (d, $J = 14$ Hz); 148,7 (d, $J = 13$ Hz); 162,1 (d, $J = 244$ Hz); 166,9.

Paso 8: 2-aminometil-3-cloro-5-fluor-fenilamina

- 40 Una solución del isómero principal del paso 7 (4,8 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (85 ml) se combinó con complejo de borano-sulfóxido de dimetilo 2M (40 ml, 80 mmol) en tetrahidrofurano y se calentó durante 6 horas bajo reflujo. La solución de reacción enfriada se combinó cuidadosamente con agua (6,5 ml) y después se concentró en vacío. El residuo se disolvió de forma reiterada (3 x) en metanol y se concentró de nuevo en cada caso. El producto crudo (9 g) se purificó mediante cromatografía flash con cloroformo/metanol (4:1) y 1% trietilamina.

- 45 Rendimiento: 2,97 g (68%), sólido amarillento.

Punto de fusión: $71-74^\circ\text{C}$

Paso 9: 3-(2-amino-6-cloro-4-fluorobencilamino)pirrolidin-2,5-diona

Una solución del producto del paso 8 (600 mg, 3,4 mmol) y maleinimida (500 mg, 5,1 mmol) en acetato de etilo (9 ml) se agitó durante 33 horas a temperatura ambiente. El producto precipitado se filtró y se secó en vacío.

Rendimiento: 820 mg (88%), sólido blanco.

5 Punto de fusión: 143-144°C

Paso 10: 3-(5-cloro-7-fluor-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Una solución del producto del paso 9 (308 mg, 1,1 mmol) y ortoformiato de trietilo (326 mg, 361 µl, 2,2 mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se combinó con tolueno y se concentró de nuevo.

10 Rendimiento: 400 mg (100%) del compuesto indicado en el título, sólido blanco, que contiene un equivalente molar de ácido acético.

Punto de fusión: 203-204°C

Ejemplo 2: 3-(7-cloro-5-fluor-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

15 Sustituyendo el isómero principal utilizado en el Ejemplo 1, paso 8, por el isómero menor y utilizando el procedimiento descrito en los pasos 8 a 10 se obtuvo el compuesto indicado en el título en forma de un sólido blanco.

Punto de fusión: 179-181°C

Ejemplo 3: 3-(7-fluor-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Paso 1: 2-amino-4-fluorobenzoato de cianometilo

20 Una solución de ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (3,93 g, 25,3 mmol) en acetona (90 ml) se combinó en primer lugar con trietilamina (5,03 ml, 36,1 mmol) y después con una solución de cloroacetronitrilo (2,44 ml, 38,7 mmol) en acetona (15 ml) y a continuación se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, el residuo sólido se lavó con acetona y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una disolución de cloruro de sodio semisaturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío.

Rendimiento: 4,22 g (86%), sólido blanco.

25 Punto de fusión: 69-70°C

Paso 2: 2-amino-4-fluorobenzamida

30 Una solución del producto del paso 1 (3,50 g, 18 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se combinó con una disolución acuosa de amoníaco al 33% (40 ml) y se agitó durante 20 horas a una temperatura de baño de 100°C en un autoclave de acero de 80 ml cerrado. A continuación, la solución de reacción enfriada a temperatura ambiente se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash con cloroformo/metanol (95:5).

Rendimiento: 2,45 g (88%), sólido blanco.

Punto de fusión: 118-123°C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 6,27 (1 H, dt, *J* = 8,6 y 3,1 Hz); 6,43 (1 H, dd, *J* = 11,7 y 3,1 Hz); 6,87 (2 H, b s); 7,04 (1 H br s); 7,59 (1 H, dd *J* = 8,6 y 6,3 Hz); 7,67 (1 H ancho s).

35 Paso 3: 2-aminometil-5-fluorofenilamina

40 Una solución del producto del paso 2 (2,45 g, 16 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se combinó con complejo de borano-sulfóxido de dimetilo 2M (40 ml, 80 mmol) en tetrahidrofurano y se calentó durante 9 horas bajo reflujo. La solución de reacción enfriada se combinó cuidadosamente con agua (4 ml) y después se concentró en vacío. El residuo se combinó con tolueno (2 x) y se concentró de nuevo en cada caso. A continuación, el residuo se disolvió de forma reiterada (3 x) en metanol y se concentró de nuevo en cada caso. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash con cloroformo/metanol (7:3) y 1% trietilamina.

Rendimiento: 1,37 g (61%), sólido blanco.

Punto de fusión: 49-51°C

Paso 4: 3-(2-amino-4-fluorobencilamino)pirrolidin-2,5-diona

Una solución del producto del paso 3 (280 mg, 2 mmol) y maleinimida (194 mg, 2 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. A continuación se agitó durante 3 horas a 50°C. Dado que la reacción no se había completado, se añadió más maleinimida (49 mg, 0,5 mmol) y se agitó de nuevo durante 18 horas a 50°C. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash con cloroformo/metanol (95:5).

Rendimiento: 358 mg (75%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,42 (1 H, dd, J = 17,6 y 5,9 Hz); 2,64 (1 H, ancho s); 2,75 (1 H, dd, J = 17,6 y 8,8 Hz); 3,57-3,74 (3 H, m); 5,47 (2 H, s); 6,24 (1 H, dt, J = 8,8 y 2,9 Hz); 6,37 (1 H, dd, J = 11,7 y 2,0 Hz); 6,97 (1 H, dd, J = 7,8 y 7,8 Hz); 11,13 (1 H, s).

Paso 5: 3-(7-fluor-4H-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Una solución del producto del paso 4 (311 mg, 1,3 mmol) en ácido acético (10 ml) y ortoformiato de trietilo (428 µl, 2,6 mmol) se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se recogió en tolueno, se concentró de nuevo y se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/metanol (4:1).

Rendimiento: 243 mg (76%), sólido amarillento.

Punto de fusión: 191°C

Paso 6: Clorhidrato de 3-(7-fluor-4H-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Una solución del producto del paso 5 (230 mg, 0,93 mmol) en butan-2-ona (3 ml) se combinó bajo agitación con agua (0,02 ml) y a continuación con clorotrimetilsilano (0,12 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El sólido formado se aspiró, se lavó con dietil éter y se secó durante 15 horas a 70°C en un armario de secado.

Rendimiento: 258 mg (98%), sólido beige.

Descomposición a partir de 214°C

Ejemplo 4: 3-(5,7-difluor-4H-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Paso 1: N-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiiminoacetamida

A una solución de hidrato de cloral (20,5 g, 124 mmol) y sulfato de sodio (133,8 g) en agua (450 ml) se añadió una suspensión de 3,5-difluoroanilina (15,0 g, 116 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (10 ml). Esta mezcla se combinó con una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (25,7 g, 370 mmol) en agua (120 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 30 minutos, con lo que se obtuvo una solución clara de la que después precipitó un sólido. A continuación se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente y el producto precipitado se filtró, se lavó con mucha agua y se secó en un desecador mediante pentóxido de fósforo.

Rendimiento: 21,2 g (91%), sólido blanco.

Punto de fusión: 190-192°C

Paso 2: 4,6-difluor-1H-indol-2,3-diona

El producto del paso 1 (21,1 g, 105 mmol) se añadió a lo largo de 15 minutos a ácido sulfúrico concentrado (115 ml) calentado a 50-60°C. A continuación, la mezcla se calentó a 100°C, se agitó durante 30 minutos y, después de enfriar a temperatura ambiente, se vertió lentamente sobre hielo (1,2 kg). El sólido precipitado se filtró, se lavó de forma neutra con agua y se secó en vacío mediante pentóxido de fósforo.

Rendimiento: 18,4 g (95%), sólido amarillo.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 6,60 (1 H, dd, J = 8,8 y 2,0 Hz); 6,84 (1 H, dt, J = 9,8 y 2,0 Hz); 11,20 (1 H, ancho s).

Paso 3: Ácido 2-amino-4,6-difluorobenzoico

A una suspensión del producto del paso 2 (4,58 g, 25 mmol) en agua (125 ml) se añadieron, a 0°C, en primer lugar hidróxido de sodio (6,70 g, 167 mmol) y después peróxido de hidrógeno (6,7 ml) al 30% en agua (60 ml). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y después se ajustó a un pH 3 con ácido fórmico (aproximadamente 11 ml, intensa formación de espuma), con lo que precipitó el compuesto indicado en el título. A continuación se filtró y se secó en un desecador mediante pentóxido de fósforo.

Rendimiento: 3,72 g (86%), sólido blanco.

Punto de fusión: 198-202°C

Paso 4: 2-amino-4,6-difluorobenzoato de cianometilo

- 5 Una solución del producto del paso 3 (1,00 g, 5,8 mmol) en acetona (20 ml) se combinó en primer lugar con trietilamina (580 mg, 1,2 ml, 8,7 mmol) y después con una solución de cloracetronitrilo (0,6 ml, 9,5 mmol) en acetona (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se filtró, el filtrado se concentró en vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, el sólido no disuelto se retiró por filtración y después el filtrado se concentró de nuevo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con ciclohexano/acetato de etilo (4:1).

Rendimiento: 10,1 g (82%), sólido blanco.

Punto de fusión 71-72°C

- 10 Paso 5: 2-amino-4,6-difluorobenzamida

Una solución del producto del paso 4 (6,88 g, 32,5 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se combinó con amoníaco acuoso al 25% y se agitó a 100°C en autoclave de acero durante un fin de semana. Después de enfriar la solución de reacción, ésta se concentró en vacío. Paralelamente se llevó a cabo una segunda carga de reacción del mismo modo. Los productos crudos se reunieron y se purificaron juntos mediante cromatografía flash con cloroformo/metanol (95:5).

- 15 Rendimiento: 9,04 g (81%), sólido blanco.

Punto de fusión: 113-114°C

Paso 6: 2-aminometil-3,5-difluorofenilamina

- 20 Una solución el producto del paso 5 (5,00 g, 29 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se combinó con complejo de borano-sulfóxido de dimetilo 2M (46,5 ml, 93 mmol) en tetrahidrofurano y se calentó durante 8 horas bajo reflujo. La solución de reacción enfriada se combinó cuidadosamente con agua (7,5 ml) y después se concentró en vacío. El residuo se combinó con tolueno (2 x) y se concentró de nuevo en cada caso. A continuación, el residuo se disolvió de forma reiterada (3 x) en metanol y se concentró de nuevo en cada caso. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash con cloroformo/metanol (7:3) y 1% trietilamina.

Rendimiento: 3,16 g (69%), aceite parduzco.

- 25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,73 (2 H, muy ancho s); 3,65 (2 H, s); 5,87 (2 H; ancho s); 6,10-6,30 (2 H, m).

Paso 7: 3-(2-amino-4,6-difluorobencilamino)pirrolidin-2,5-diona

Una solución del producto del paso 6 (1,00 g, 6,32 mmol) y maleinimida (776 mg, 8 mmol) en acetato de etilo (15 ml) se agitó durante 70 horas a 50°C. A continuación, el producto precipitado se filtró y se secó.

Rendimiento: 1,20 g (75%), sólido incoloro.

- 30 Punto de fusión: 178°C

Paso 8: 3-(5,7-difluor-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

- 35 Una solución del producto del paso 7 (300 mg, 1,18 mmol) en ácido acético (10 ml) y ortoformiato de trietilo (351 mg, 390 µl, 2,37 mmol) se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Dado que la reacción no se había completado, se agitó durante otras 3,5 horas a 50°C, después se mezcló con más ortoformiato de trietilo (390 µl) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en vacío, el residuo se recogió en tolueno, la mezcla se concentró de nuevo y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash con cloroformo/metanol (9:1).

Rendimiento: 247 mg (75%), sólido blanco.

Punto de fusión: 198°C

Paso 9: Clorhidrato de 3-(5,7-difluor-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

- 40 Una suspensión del producto del paso 8 (220 mg, 0,84 mmol) en 2-butanona (3 ml) se mezcló con agua (0,02 ml) bajo agitación y a continuación con clorotrimetilsilano (0,11 ml) y se agitó durante 30 minutos en baño helado a 0°C. El sólido formado se aspiró, se lavó con dietil éter y se secó durante 15 horas a 70°C en un armario de secado.

Rendimiento: 245 mg (98%), sólido blanco.

Descomposición a partir de 290°C

Ejemplo 5: 3-(5,7-dicloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Sustituyendo la anilina utilizada en el Ejemplo 4, paso 1, por 3,5-dicloroisómero correspondiente y utilizando el procedimiento descrito en los pasos 1 a 8 se obtuvo el compuesto indicado en el título en forma de un sólido amarillento.

Punto de fusión: 215-217°C

5 **Ejemplo 6:** 3-(5-bromo-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Sustituyendo la 1*H*-indol-2,3-diona utilizada en el Ejemplo 4, paso 2, por el 4-bromoisómero correspondiente y utilizando el procedimiento descrito en los pasos 2 a 8 se obtuvo el compuesto indicado en el título en forma de un sólido amarillento.

Punto de fusión: 214-217°C

10 **Ejemplo 7:** 3-(7-trifluorometil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Sustituyendo el ácido 2-aminobenzoico utilizado en el Ejemplo 4, paso 3, por el material de partida correspondiente y utilizando el procedimiento descrito en los pasos 3 a 8 se obtuvo el compuesto indicado en el título.

Punto de fusión: 213-215°C

15 El ácido 2-aminobenzoico utilizado como material de partida en este ejemplo se pudo obtener en un paso a partir del ácido 2-nitrobenzoico correspondiente:

Ácido 2-amino-4-trifluorometilbenzoico

20 Una solución de ácido 2-nitro-4-trifluorometilbenzoico (10,0 g, 42,6 mmol) en metanol (20 ml) se combinó con un 10% paladio/carbono activado (1,00 g) y se hidrogenó a temperatura ambiente a 3 bar de atmósfera de hidrógeno hasta que absorción de 128 mmol de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró en vacío.

Rendimiento: 8,48 g (97%), sólido blanco.

Punto de fusión: 174-178°C

Ejemplo 8:

25 Sustituyendo el ácido 2-aminobenzoico utilizado en el Ejemplo 4, paso 3, por el material de partida correspondiente y utilizando el procedimiento descrito en los pasos 3 a 8 se obtuvieron los siguientes compuestos:

a) 3-(5,8-dicloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,91 (3 H, s, HOAc); 2,86 (1 H, dd, J = 18,6 y 9,8 Hz); 3,11 (1 H, dd, J = 18,6 y 5,9 Hz); 4,14 (1 H, d, J = 14,7 Hz); 4,67 (1 H, d, J = 15,7 Hz); 4,94 (1 H, dd, J = 8,8 y 6,8 Hz); 7,06 (1 H, d, J = 8,8 Hz); 7,23-7,34 (2 H, s y d superpuestos); 11,65 (1 H, ancho s); 11,97 (1 H, ancho s, HOAc).

30 b) 3-(5-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 221-224°C

c) 3-(4*H*-benzo[g]quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 100-102°C

d) 3-(6,7-difluor-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

35 e) 3-(6,8-dicloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 230-232°C

f) 3-(6-nitro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 168-172°C

g) 3-(7-cloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

40 Punto de fusión: 194°C

h) 3-(7-nitro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 212-225°C

- i) 3-(8-bromo-6-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 240-241°C

- j) 3-(8-cloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

5 Punto de fusión: 194°C

- k) 3-(8-metoxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 195-200°C

- l) 3-(6-benciloxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 171-173 °C

- 10 Para la preparación del ácido 2-amino-5-benciloxibenzoico utilizado se procedió tal como se describe en la literatura (A. Witt. J. Bergman *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2784), a excepción del último paso.

Sorprendentemente, en el último paso se comprobó que mediante tratamiento con ácido clorhídrico no sólo se saponificaban el metil éster y el grupo *N*-acetilo, como era necesario, sino que también se eliminaba el grupo bencilo. Por ello, la saponificación del metil éster se llevó a cabo mediante calentamiento prolongado bajo reflujo en presencia de

- 15 hidróxido de sodio en una mezcla de agua-dioxano de la siguiente manera:
A una suspensión de 2-acetilamino-5-benciloxibenzoato de metilo (13,9 g, 46,4 mmol) en agua (120 ml) y 1,4-dioxano (120 ml) se añadió hidróxido de sodio (4,64 g, 116 mmol). La mezcla se calentó durante 5 horas bajo reflujo, con lo que se obtuvo una solución. A continuación se agitó a 80°C durante una noche, la mezcla se concentró en vacío, el residuo se recogió en agua y la solución se ajustó a pH 3-4 con ácido fórmico. El sólido precipitado se filtró y se secó. La mezcla
20 resultante se disolvió de nuevo en agua (250 ml), se combinó con hidróxido de sodio (4,64 g, 116 mmol) y se agitó durante 8 horas bajo reflujo y durante una noche a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió y la solución se ajustó a pH 3-4 con ácido fórmico. El producto precipitado se filtró y se secó en vacío mediante pentóxido de fósforo.

Rendimiento: 10,2 g (90%) de ácido 2-amino-5-benciloxibenzoico, sólido gris.

- 25 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 4,97 (2 H, s); 6,70 (1 H, d, *J* = 9,8 Hz); 7,01 (1 H, dd, *J* = 8,8 y 2,9 Hz); 7,28-7,43 (6 H, m); 8,40 (3 H, muy ancho s).

Ejemplo 9:

Sustituyendo la 2-aminobenzamida utilizada en el Ejemplo 4, paso 5, por el material de partida correspondiente y utilizando el procedimiento descrito en los pasos 5 a 8 se obtuvieron los siguientes compuestos:

- a) 3-(5,6-dicloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

30 Punto de fusión: 174-178°C

La 2-aminobenzamida utilizada como material de partida en este ejemplo se pudo obtener en un paso a partir del 2-nitrobenzonitrilo correspondiente:

6-amino-2,3-diclorobenzamida

- 35 Una solución de 2,3-dicloro-6-nitrobenzonitrilo (2,17 g, 10 mmol) en etanol (45 ml) se combinó a 45°C con hidrato de hidrazina al 85% (0,6 ml, 40 mmol). A esta solución se añadió poco a poco una suspensión acuosa de níquel Raney al 50% hasta que ya no se pudo observar ningún desprendimiento de gas. A continuación se sometió a ebullición bajo reflujo durante 2,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, el residuo de filtrado se lavó con etanol caliente y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se recogió de forma reiterada en etanol (2 x), se concentró en vacío en cada caso y a continuación se purificó mediante cromatografía flash con cloroformo/metanol (95:5).
40

Rendimiento: 1,48 g (72%), sólido blanco.

Punto de fusión: 110-112°C

- b) 3-(7-metoxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 174-184°C

La 2-aminobenzamida utilizada en este ejemplo se pudo obtener análogamente al ejemplo anterior a partir del 2-nitrobenzonitrilo correspondiente:

2-amino-4-metoxibenzamida

Punto de fusión: 152-155°C

5 Ejemplo 10:

Sustituyendo la 2-aminobencilamina utilizada en el Ejemplo 4, paso 6, por el material de partida correspondiente y utilizando el procedimiento descrito en los pasos 6 a 8 se obtuvieron los siguientes compuestos:

a) 3-(5-cloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 218°C

10 La 2-aminobencilamina utilizada como material de partida en este ejemplo se pudo obtener en un paso a partir del 2-aminobenzonitrilo correspondiente:

15 A 10,0 g (253 mmol) de hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano anhidro (520 ml) se añadió gota a gota una solución de 2-amino-6-clorobenzonitrilo (19,0 g, 125 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) a 20-30°C y a continuación la mezcla se agitó durante 1 hora bajo reflujo. El hidruro de litio-aluminio en exceso se destruyó cuidadosamente con 125 ml de THF/agua (2:1) a una temperatura de 0-10°C. La suspensión obtenida se aspiró a través de tierra de diatomeas y se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con diclorometano/metanol (4:1).

Rendimiento: 17,3 g (88,4%), sólido amarillo.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 1,76 (2 H, ancho s); 3,81 (2 H, s); 5,52 (2 H, ancho s); 6,59 (2 H, dd, J = 7,9 y 7,9 Hz); 6,91 (1 H, t, J = 7,9 Hz).

b) 3-(6,7-dimetoxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 189-200°C

La 2-aminobencilamina utilizada como material de partida en este ejemplo se pudo obtener en un paso a partir del 2-aminobenzonitrilo correspondiente:

25 2-aminometil-4,5-dimetoxifenilamina

Una solución de 2-amino-4,5-dimetoxibenzonitrilo (2,00 g, 11,2 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y complejo de borano-sulfóxido de dimetilo 2M en tetrahidrofurano (28 ml, 56 mmol) se sometió a ebullición durante 7 horas bajo reflujo. La solución de reacción enfriada se mezcló cuidadosamente con agua (5 ml) y después se concentró en vacío. El residuo se recogió varias veces en tolueno y después en metanol y se concentró de nuevo en cada caso. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con cloroformo/metanol (9:1 y 1% trietilamina).

Rendimiento: 1,51 g (74%), sólido parduzco.

Punto de fusión: 86-87°C

c) 3-(6-cloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 166°C

35 La 2-aminobencilamina utilizada como material de partida en este ejemplo se pudo producir en un paso, análogamente al material de partida del ejemplo 10b, a partir del 2-aminobenzonitrilo correspondiente:

2-aminometil-5-clorofenilamina

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,82 (2 H, s); 3,58 (2 H, s); 5,21 (2 H, ancho s); 6,57 (1 H, d, J = 8,8 Hz); 6,92 (1 H, dd, J = 7,8 y 2,0 Hz); 7,07 (1 H, d, J = 2,0 Hz).

40 Ejemplo 11

Sustituyendo la 2-aminobencilamina utilizada en el Ejemplo 4, paso 6, por el material de partida correspondiente y utilizando el procedimiento descrito en los pasos 6 a 8 se obtuvieron los siguientes compuestos:

a) 3-(4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 168-174°C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,87 (1 H, dd, J = 18,6 y 8,8 Hz); 3,00 (1 H, dd, J = 18,6 y 5,6 Hz); 4,13 (1 H, d, J = 13,7 Hz); 4,61 (1 H, d, J = 13,7 Hz); 4,84 (1 H, dd, J = 8,8 y 5,9 Hz); 6,90 (2 H, dd, J = 8,8 y 8,8 Hz); 6,98 (1 H, dd, J = 7,8 y 7,8 Hz); 7,11 (1 H, d, J = 7,8 Hz); 7,13 (1 H, s); 11,60 (1 H, ancho s).

b) 3-(5-fluor-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

5 Punto de fusión: 184-191°C

c) 3-(8-trifluorometil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 188-190°C

Sustituyendo la maleinimida utilizada en el Ejemplo 11a por *N*-metil-maleinimida se obtuvo el siguiente compuesto:

d) 1-metil-3-(4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

10 Punto de fusión: 163-164°C

Sustituyendo la maleinimida utilizada en el Ejemplo 11a por *N*-metil-maleinimida y sustituyendo la 2-aminometilbencilamina por 2-aminometil-5-fluorobencilamina se obtuvo el siguiente compuesto:

e) 7-fluor-1-metil-3-(4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 191-193°C

15 Ejemplo 12:

a) 3-(5-metoxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Sustituyendo la 2-aminobencilamina utilizada en el Ejemplo 4, paso 6, por 6-metoxi-2-aminobencilamina y utilizando el procedimiento descrito en los pasos 6 a 8 se obtuvo el compuesto buscado.

Rendimiento: 131 mg (100%), sólido amarillento.

20 Punto de fusión: 222°C (descomposición)

La 6-metoxi-2-aminobencilamina necesaria para la preparación del Ejemplo 12a se preparó tal como se describe en la literatura (J. H. Sellstedt y col., J. Med. Chem., 1975, 18, 926-933), a partir de 2,6-dinitrobenzonitrilo. En el paso 1 se lleva a cabo una reacción con metanolato de sodio en metanol anhidro.

25 El 2,6-dinitrobenzonitrilo se puede adquirir comercialmente o preparar de acuerdo con las indicaciones dadas en la literatura (J. R. Beck, J. Org. Chem., 1972, 37, 3224-3226).

Sustituyendo el metanolato de sodio en metanol anhidro utilizado en el Ejemplo 12a, paso 1, por los alcoholatos de sodio correspondientes en el alcohol anhidro correspondiente y utilizando el procedimiento arriba descrito se obtuvieron los siguientes compuestos buscados:

b) 3-(5-etoxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

30 Punto de fusión: 203-205°C

c) 3-(5-pentiloxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 154-160°C

d) 3-(5-benciloxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 100-108°C

35 e) 3-(5-isopropoxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 191-192°C

f) 3-(5-(2-metoxietoxi)-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 288-290°C

Ejemplo 13:

40 a) 3-(5-etanosulfonil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Paso 1: 2-etilsulfanil-6-nitrobenzonitrilo

Una solución de 2,6-diaminobenzonitrilo (4,72 g, 24,4 mmol) y trietilamina (2,60 g, 3,55 ml, 25,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se mezcló a 0°C con una solución de etanotiol (1,59 g, 1,9 ml, 25,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). A continuación, la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de añadir agua (100 ml), el producto precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó mediante pentóxido de fósforo.

5 Rendimiento: 4,50 g (88%), sólido amarillo.

Punto de fusión: 126-127°C

Paso 2: 2-etanosulfonil-6-nitrobenzonitrilo

10 Una suspensión de ácido peryódico (8,76 g, 38,4 mmol) en acetonitrilo (160 ml) se agitó intensamente durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se mezcló con óxido de cromo (VI) (19,2 mg, 0,19 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente y adquirió un color naranja amarillento. A esta mezcla se añadió gota a gota una solución del producto del paso 1 (2,00 g, 9,6 mmol) en acetonitrilo (40 ml), depositándose un precipitado blanco. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, el precipitado depositado se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con una disolución saturada de sulfito sódico (tres veces 50 ml) y con una disolución saturada de cloruro sódico (60 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío.

15 Rendimiento: 2,19 g (95%), sólido blanco.

Punto de fusión: 162-163°C

Paso 3: 2-amino-6-etanosulfonilbenzamida

20 Una solución del producto del paso 2 (2,10 g, 8,74 mmol) en etanol (200 ml) se mezcló a 70°C con hidrato de hidrazina al 99% (500 mg, 486 µl, 10 mmol). A esta solución se añadió poco a poco una suspensión acuosa de níquel Raney al 50% hasta que ya no se pudo observar ningún desprendimiento de gas. A continuación se agitó durante 2 horas bajo reflujo. Después de enfriar la mezcla, el catalizador se retiró por filtración, el residuo de filtrado se lavó con etanol caliente y acetato de etilo y el filtrado se concentró en vacío. El residuo obtenido se recogió en acetato de etilo (150 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró de nuevo en vacío.

25 Rendimiento: 1,88 g (94%), sólido de color crema.

Punto de fusión: 128-134°C

Paso 4: 2-aminometil-3-etanosulfonilfenilamina

30 Una solución del producto del paso 3 (1,88 g, 8,2 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (100 ml) se mezcló con una solución 2M de complejo de borano-sulfuro de dimetilo en tetrahidrofurano (12,3 ml, 24,6 mmol) y la mezcla se calentó durante 8 horas bajo reflujo. A continuación se añadió agua (3 ml), la solución de reacción se concentró en vacío, el residuo se mezcló con tolueno y metanol (dos veces en cada caso) y se concentró de nuevo en cada caso. El producto crudo (2,12 g) se purificó mediante cromatografía flash con cloroformo y un 1% de trietilamina y después con cloroformo/metanol (9:1) y un 1% de trietilamina.

Rendimiento: 1,41 g (80%), aceite amarillento.

35 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,10 (3 H, t, J = 7,3 Hz); 3,30 (2 H, q, J = 6,8 Hz); 3,98 (2 H, s); 5,71 (2 H, s, intercambiable); 6,99 (1 H, d, J = 7,8 Hz); 7,08 (1 H, d, J = 7,8 Hz); 7,19 (1 H, t, J = 7,8 Hz). Dos señales intercambiables se encuentran por debajo de la señal HDO.

Paso 5: 3-(2-amino-6-etanosulfonilbencilamino)pirrolidin-2,5-diona

40 Una solución del producto del paso 4 (220 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se mezcló con maleinimida (146 mg, 1,5 mmol) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash con cloroformo/metanol (9:1).

Rendimiento: 109 mg (35%), sólido blanco.

45 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,12 (3 H, t, J = 6,8 Hz); 2,46-2,49 (1 H, m); 2,51- 2,58 (1 H, m); 2,85 (1 H, dd, J = 17,6 y 8,8 Hz); 3,22-3,32 (2 H, m); 3,79-3,96 (2 H, m); 4,17 (1 H, dd, J = 12,9 y 5,7 Hz); 5,12 (2 H, s); 7,00 (1 H, d, J = 7,8 Hz); 7,11 (1 H, d, J = 6,8 Hz); 7,22 (1 H, t, J = 7,8 Hz); 11,20 (1 H, S).

Paso 6: 3-(5-etanosulfonil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Una solución del producto del paso 5 (100 mg, 0,32 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) se mezcló con ortoformiato de trietilo (95 mg, 105 µl, 0,64 mmol) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró en vacío y el residuo se mezcló de forma reiterada con tolueno y se concentró de nuevo en cada caso.

Rendimiento: 92 mg (88%), sólido blanco.

Punto de fusión: 210-212°C

b) 3-(5-etanosulfonil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

- 5 Utilizando metaperyodato de sodio en lugar de ácido peryódico y óxido de cromo (VI) en el Ejemplo 13, paso 2, y aplicando el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, paso 1 y pasos 3 a 6, se obtiene el compuesto indicado en el título en forma de una mezcla de diastereoisómeros en una proporción aproximada de 1:1.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,02-1,11 (3 H, m); 2,50-3,14 (4 H, m); 4,17 (0,5 H, d, J = 14,7 Hz); 4,29 (0,5 H, d, J = 14,7 Hz); 4,57 (0,5 H, d, J = 14,7 Hz); 4,74 (0,5 H, d, J = 13,7 Hz); 4,85-4,95 (1 H, m); 6,99-7,08 (1 H, m); 7,21 (1 H, d, J = 6,8 Hz); 7,35-7,44 (2 H, m); 11,57, ancho s)

- 10 c) 3-(5-etiltio-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

El compuesto indicado en el título se obtuvo omitiendo el paso 2 en el Ejemplo 13a y utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 13a, paso 1 y pasos 3 a 6.

Ejemplo 14: 3-(5-nitro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

- 15 Sustituyendo el ácido 2-aminobenzoico utilizado en el Ejemplo 4, paso 3, por ácido 2-amino-6-nitrobenzoico y utilizando el procedimiento descrito en los pasos 3 a 8 se obtuvo el compuesto buscado.

Punto de fusión: 125-129°C

- 20 El ácido 2-amino-6-nitrobenzoico se preparó de acuerdo con las indicaciones dadas en la literatura (R. Kahn, Chem. Ber. 1902, 35, 3857-3884; W. S. Saari, J. E. Schwerig, J. Heterocycl. Chem. 1986, 23, 1253-1255) mediante la apertura regioselectiva de 3-nitroftalimida con hidróxido de potasio acuoso para obtener ácido ftalamídico, seguida de degradación de Hofmann con hipobromito sódico para obtener el ácido 2-amino-6-nitrobenzoico.

Ejemplo 15:

Sustituyendo el ortoformiato de trietilo utilizado en el Ejemplo 3, paso 5, por ortoacetato de trietilo y utilizando los compuestos de partida correspondientes se obtuvieron análogamente los siguientes compuestos:

a) 1-metil-3-(2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

- 25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,14 (3 H, s); 2,90 (3 H, s); 2,99 (2 H, m); 4,01 (1 H, m); 4,48 (1 H, d); 5,22 (1 H, m); 6,88 (3 H, m); 7,11 (1 H, m).

b) 3-(2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 72-75°C

- 30 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,12 (3 H, s); 2,91 (1 H, dd, J = 17,6 y 8,8 Hz); 2,97 (1 H, dd, J = 17,6 y 5,9 Hz); 4,02 (1 H, d, J = 13,7 Hz); 4,52 (1 H, d, J = 13,7 Hz); 5,22 (1 H, dd, J = 8,8 y 5,9 Hz); 6,88 (1 H, d, J = 7,8 Hz); 6,94 (2 H, d, J = 4,9 Hz); 7,06-7,13 (1 H, m); 11,33 (1 H, ancho s).

c) 3-(5,6-dicloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Punto de fusión: 161-166°C

d) 3-(5,7-dicloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

- 35 Punto de fusión: 199-201°C

e) 3-(5,7-difluor-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Base libre: Punto de fusión: 176-178°C

El clorhidrato del compuesto indicado en el título se preparó mediante precipitación a partir de 2-butanona con clorotrimetilsilano y agua en baño helado:

- 40 Clorhidrato de 3-(5,7-difluor-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

¹H-NMR (DMSO-d₆): 13,6 (1 H, s); 11,8 (1 H, s); 7,24 (1 H, dd, J = 9,8 y 9,0 Hz); 7,3 (1 H, d, J = 9,0 Hz); 5,6 (1 H, t, J = 8,0 Hz); 4,91 (1 H, d, J = 15,1 Hz); 4,53 (1 H, d, J = 15,1 Hz); 3,24 (1 H, dd, J = 18,1 y 6,8 Hz); 3,01 (1 H, dd, J = 18,1 y 9,0 Hz); 2,57 (3 H, s).

- f) 3-(5,8-dicloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
Punto de fusión: 186-191°C
- g) 3-(5-benciloxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,90 (4 H, s, HOAc); 2,10 (3 H, s); 2,92 (1 H, dd, J = 17,6 y 8,8 Hz); 3,05 (1 H, dd, J = 18,6 y 5,9 Hz); 4,09 (1 H, d, J = 13,7 Hz); 4,43 (1 H, d, J = 14,7 Hz); 5,11 (2 H, s); 5,25 (1 H, dd, J = 8,8 y 5,9 Hz); 6,49 (1 H, d, J = 7,8 Hz); 6,67 (1 H, d, J = 7,8 Hz); 7,02 (1 H, t, J = 7,8 Hz); 7,09-7,44 (5 H, m); aproximadamente 11,7 (1 H, muy ancho s).
- 5 h) 3-(5-bromo-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,11 (3 H, s); 2,94 (1 H, dd, J = 18,0 y 9,3 Hz); 3,10 (1 H, dd, J = 17,6 y 5,9 Hz); 4,07 (1 H, d, J = 13,7 Hz); 4,48 (1 H, d, J = 13,7 Hz); 5,27 (1 H, dd, J = 8,8 y 5,9 Hz); 6,86 (1 H, t, J = 8,8 Hz); 7,07 (1 H, t, J = 8,3 Hz); 7,20 (1 H, d, J = 7,8 Hz); 11,92 (1 H, s).
- 10 i) 3-(5-cloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
Punto de fusión: 163-170°C
- j) 3-(5-cloro-7-fluor-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)-pirrolidin-2,5-diona
15 Base libre: Punto de fusión: 179-181°C
El clorhidrato del compuesto indicado en el título se obtuvo de la forma habitual:
Clorhidrato de 3-(5-cloro-7-fluor-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
- k) 3-(5-etoxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
Punto de fusión: 130-133°C
- 20 l) 3-(5-fluor-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
Punto de fusión: 185°C
- m) 3-(5-isopropoxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
Punto de fusión: 116-119°C
- n) 3-(2,5-dimetil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
25 Punto de fusión: 200-201°C
- o) 3-(5-metoxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
Punto de fusión: 122°C
- p) 3-(2-metil-5-nitro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
Punto de fusión: > 260°C descomposición
- 30 q) 3-(2-metil-5-pentiloxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
Punto de fusión: 154-156°C
- r) 3-(5-etiltio-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
- s) 3-(5-etanosulfonil-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,08 (3 H, t, J = 7,3 Hz); 2,15 (3 H, s); 3,00 (2 H, d, J = 6,8 Hz); 3,16-3,30 (2 H, m); 4,48 (1 H, d, J = 14,7 Hz); 4,67 (1 H, d, J = 14,7 Hz); 5,26 (1 H, t, J = 7,3 Hz); 7,23 (1 H, d, J = 7,8 Hz); 7,43 (1 H, t, J = 7,8 Hz); 7,49 (1 H, d, J = 7,8 Hz).
- 35 t) 3-(2-metil-4*H*-benzo[g]quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
Punto de fusión: 106-110°C
- u) 3-(6,7-difluor-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
40 Punto de fusión: 183-185°C

- v) 3-(6,7-dimetoxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
Punto de fusión: 200-202°C
- w) 3-(6,8-dicloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
Punto de fusión: 180-182°C
- 5 x) 3-(6-benciloxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
Punto de fusión: 132-143°C
- y) 3-(6-cloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
Punto de fusión: 195-203°C
- z) 3-(2-metil-6-nitro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
Punto de fusión: 170-175°C
- 10 aa) 3-(2-metil-7-trifluorometil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
Punto de fusión: 205-206°C
- bb) 3-(7-cloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
Punto de fusión: 153-155°C
- 15 cc) 3-(7-fluor-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
¹H-NMR (DMSO-d₆) 2,12 (3 H, s); 2,90 (1 H, dd, J = 17,6 y 8,8 Hz); 3,00 (1 H, dd, J = 18,0 y 6,0 Hz); 4,02 (1 H, d, J = 13,7 Hz); 4,51 (1 H, d, J = 13,7 Hz); 5,25 (1 H, dd, J = 8,8 y 6,8 Hz); 6,65 (1 H, d, J = 10,8 Hz); 6,77 (1 H, dt, J = 8,8 y 2,0 Hz); 6,98 (1 H, t, J = 6,8 Hz); aproximadamente 11,8 (1 H, muy ancho s).
- dd) 3-(7-metoxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
- 20 ee) 3-(2-metil-7-nitro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
Punto de fusión: 203-210°C
- 25 ff) 3-(8-bromo-2,6-dimetil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
Punto de fusión: 145-150°C
- gg) 3-(2-metil-8-trifluorometil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,16 (3 H, s); 2,91 (1 H, dd, J = 18,6 y 8,8 Hz); 3,00 (1 H, dd, J = 18,6 y 6,8 Hz); 4,10 (1 H, d, J = 13,7 Hz); 4,59 (1 H, d, J = 13,7 Hz); 5,26 (1 H, dd, J = 8,6 y 6,8 Hz); 7,07 (1 H, t, J = 7,8 Hz); 7,21 (1 H, d, J = 7,8 Hz); 7,42 (1 H, d, J = 7,8 Hz); 11,60 (1 H, ancho s).
- 30 hh) 3-(8-cloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
Punto de fusión: 176-178°C
- ii) 3-(8-metoxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,90 (6 H, s, HOAc); 2,13 (3 H, s); 2,90 (1 H, dd, J = 18,6 y 8,8 Hz); 2,96 (1 H, dd, J = 18,6 y 6,8 Hz); 3,72 (3 H, s); 3,98 (1 H, d, J = 13,7 Hz); 4,46 (1 H, d, J = 13,7 Hz); 5,22 (1 H, dd, J = 8,8 y 6,8 Hz); 6,53 (1 H, d, J = 7,8 Hz); 6,77 (1 H, d, J = 8,8 Hz); 6,92 (1 H, t, J = 7,8 Hz).
- 35 jj) 3-(5-(2-metoxietoxi)-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona
¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,10 (3 H, s); 2,94-3,00 (2 H, m); 3,28 (3 H, s); 3,59-3,62 (2 H, m); 4,01 (1 H, d, J = 13,7 Hz); 4,05-4,08 (2 H, m); 4,37 (1 H, d, J = 13,7 Hz); 5,24 (1 H, dd, J = 8,8 y 6,8 Hz); 6,50 (1 H, d, J = 7,8 Hz); 6,64 (1 H, d, J = 7,8 Hz); 7,05 (1 H, t, J = 7,8 Hz); 11,52 (1 H ancho s).
- 40

Ejemplo 16

a) Clorhidrato de 3-(7-amino-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Paso 1: 3-(7-amino-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

- 5 Una solución del compuesto nitro del Ejemplo 14 (93 mg, 0,34 mmol) en ácido acético (25 ml) se hidrogenó con paladio/carbono activado (20 mg, 10%) durante 20 minutos a una atmósfera de hidrógeno de 3 bar y a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y se concentró en vacío.

Rendimiento: 80 mg (99%), aceite parduzco.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 2,90 (1 H, dd, *J* = 16,6 y 9,7 Hz); 3,48 (1 H, t, *J* = 5,3 Hz); 3,96 (1 H, d, *J* = 12,7 Hz); 4,42 (1 H, d, *J* = 12,7 Hz); 4,82 (1 H, m); 6,22 (1 H, m); 6,58 (1 H, m); 7,06-7,30 (2 H, m).

- 10 Paso 2: Clorhidrato de 3-(7-amino-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Una solución del compuesto amino del paso 1 (93 mg, 0,34 mmol) en metanol (3 ml) se mezcló bajo agitación con una solución de cloruro de hidrógeno en dietil éter (1 ml), depositándose inmediatamente un precipitado claro. Después de añadir dietil éter se decantó, se mezcló de nuevo con dietil éter y se volvió a decantar. El residuo se secó en vacío.

Rendimiento: 50 mg (53%), sólido amarillo.

- 15 ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): 32,3; 43,2; 62,1; 100,9; 106,9; 111,8; 118,1; 127,9; 130,0; 151,8; 173,6; 174,8.

Sustituyendo el material de partida utilizado en el Ejemplo 15a, paso 1, por los compuestos de partida correspondientes y aplicando el procedimiento descrito en los pasos 1 a 2 se obtuvieron análogamente los siguientes compuestos:

b) Clorhidrato de 3-(7-amino-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

- 20 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 2,57 (3 H, s); 2,98-3,10 (2 H, m); 4,47 (1 H, d, *J* = 14,7 Hz); 4,90 (1 H, d, *J* = 14,7 Hz); 5,53 (1 H, t, *J* = 7,8 Hz); 7,10 (1 H, d, *J* = 7,8 Hz); 7,19 (2 H, d, *J* = 6,8 Hz); 11,92 (1 H, s); 13,34 (1 H, s).

c) Clorhidrato de 3-(6-amino-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 2,98 (1 H, dd, *J* = 18,0 y 9,0 Hz); 3,18 (1 H, dd, *J* = 17,6 y 5,9 Hz); 4,56 (1 H, d, *J* = 15,6 Hz); 4,99 (1 H, d, *J* = 8,8 Hz); 5,25 (1 H, dd, *J* = 9,8 y 5,8 Hz); 7,02 (1 H, s); 7,19 (1 H, d, *J* = 8,8 Hz); 7,24 (1 H, d, *J* = 8,8 Hz); 8,69 (1 H, s); 11,86 (1 H, s); 13,10 (1 H, muy ancho s).

- 25 d) Clorhidrato de 3-(6-amino-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 2,56 (3 H, s); 2,99 (1 H, dd, *J* = 18,0 y 9,0 Hz); 3,18 (1 H, dd, *J* = 18,6 y 5,9 Hz); 4,51 (1 H, d, *J* = 15,6 Hz); 4,95 (1 H, d, *J* = 15,6 Hz); 5,53 (1 H, dd, *J* = 8,9 y 6,8 Hz); 7,07 (1 H, s); 7,22 (1 H, d, *J* = 7,8 Hz); 7,32 (1 H, d, *J* = 7,8 Hz); 11,90 (1 H, s); 13,3 (1 H, s).

e) Clorhidrato de 3-(5-amino-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

- 30 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 2,96 (1 H, dd, *J* = 17,6 y 9,0 Hz); 3,20 (1 H, dd, *J* = 17,6 y 5,9 Hz); 4,27 (1 H, d, *J* = 14,7 Hz); 4,87 (1 H, d, *J* = 15,6 Hz); 5,27 (1 H, dd, *J* = 9,0 y 6,0 Hz); 6,61 (1 H, d, *J* = 7,8 Hz); 6,78 (1 H, d, *J* = 7,8 Hz); 6,84 (2 H, muy ancho s); 7,13 (1 H, t, *J* = 7,8 Hz); 11,92 (1 H, s); 13,03 (1 H, s).

f) Clorhidrato de 3-(5-amino-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

- 35 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 2,33 (3 H, s); 2,99 (1 H, dd, *J* = 18,0 y 9,0 Hz); 3,26 (1 H, dd, *J* = 18,0 y 6,0 Hz); 4,30 (1 H, d, *J* = 14,7 Hz); 4,83 (1 H, d, *J* = 14,7 Hz); 5,55 (1 H, dd, *J* = 9,0 y 6,8 Hz); 6,49-7,04 (2 H, muy ancho s); 6,73 (1 H, d, *J* = 7,8 Hz); 6,79 (1 H, d, *J* = 7,8 Hz); 7,14 (1 H, t, *J* = 7,8 Hz); 11,90 (1 H, s); 13,02 (1 H, s).

Ejemplo 17:

a) Clorhidrato de 3-(5-hidroxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Paso 1: 3-(5-hidroxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

- 40 Una solución del producto del Ejemplo 12e (550 mg, 1,64 mmol) en ácido acético glacial (50 ml) se mezcló bajo argón con un 10% de paladio/carbono activo (144 mg) y a continuación se hidrogenó durante 3 horas a temperatura ambiente y con 3 bar de hidrógeno. La solución de reacción se filtró y se concentró en vacío.

Rendimiento: 606 mg, aceite marrón.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,83 (1 H, dd, J = 18,6 y 8,8 Hz); 3,02 (1 H, dd, J = 17,6 y 5,9 Hz); 3,98 (1 H, d, J = 13,7 Hz); 4,45 (1 H, d, J = 14,7 Hz); 4,85 (1 H, dd, J = 9,8 y 5,9 Hz); 6,35 (1 H, d, J = 7,8 Hz); 6,48 (1 H, d, J = 7,8 Hz); 6,91 (1 H, t, J = 7,8 Hz); 7,09 (1 H, s).

Paso 2: Clorhidrato de 3-(5-hidroxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

- 5 Una solución del producto del paso 1 (650 mg, 2,01 mmol) en ácido acético glacial (1 ml) se mezcló con una solución de cloruro de hidrógeno en dietil éter (5 ml). El residuo se decantó, el sólido se mezcló de forma reiterada con dietil éter y se decantó de nuevo en cada caso. El producto sólido se secó en un desecador mediante hidróxido de potasio.

Rendimiento 373 mg (61%), sólido blanco.

Punto de fusión 182-188°C

- 10 Sustituyendo el producto del Ejemplo 12e en el Ejemplo 17a por los productos de los Ejemplos 9b, 15f y 15v y utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17a, pasos 1 a 2, se obtuvieron análogamente los siguientes compuestos:

b) Clorhidrato de 3-(6-hidroxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆): aproximadamente 2,5 (3 H, s); 3,01 (1 H, dd, J = 18,0 y 9,4 Hz); 3,16 (1 H, dd, J = 18,4 y 6,7 Hz); 4,39 (1 H, d, J = 14,9 Hz); 4,84 (1 H, d, J = 15,6 Hz); 5,47 (1 H, dd, J = 9,4 y 6,3 Hz); 6,60 (1 H, d, J = 2,3 Hz); 6,75 (1 H, dd, J = 8,6 y 3,1 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,8 y 2,8 Hz); 9,92 (1 H, s); 11,84 (1 H, s); aprox. 12,6 (1 H muy ancho s).

c) Clorhidrato de 3-(6-hidroxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆): aprox. 2,5 (3 H, s, superpuesta por la señal DMSO); 3,01 (1 H, dd, J = 18,0 y 9,4 Hz); 3,16 (1 H, dd, J = 18,4 y 6,7 Hz); 4,39 (1 H, d, J = 14,9 Hz); 4,84 (1 H, d, J = 15,6 Hz); 5,47 (1 H, dd, J = 9,4 y 6,3 Hz); 6,60 (1 H, d, J = 2,3 Hz); 6,75 (1 H, dd, J = 8,6 y 3,1 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,8 y 2,8 Hz); 9,92 (1 H, s); 11,84 (1 H, s); aprox. 12,6 (1 H muy ancho s).

d) Clorhidrato de 3-(5-hidroxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,90 (3 H, s, HOAc); 2,53 (3 H, s); 3,02 (1 H, dd, J = 18,6 y 8,8 Hz); 3,25 (1 H, dd, J = 18,6 y 5,9 Hz); 4,31 (1 H, d, J = 14,7 Hz); 4,70 (1 H, d, J = 15,7); 5,51 (1 H, dd, J = 8,8 y 6,8 Hz); 6,69 (1 H, d, J = 7,8 Hz); 6,77 (1 H, d, J = 7,8 Hz); 7,15 (1 H, t, J = 7,8 Hz); 10,48 (1 H, s); 11,91 (1 H, s); 12,00 (1 H, ancho s); 12,93 (1 H, s).

25 Ejemplo 18:

La posición del grupo tiocarbonilo no se ha demostrado hasta ahora. Se deduce por analogía de las investigaciones para la tionización de 2-benciloxicarbonil-aminoglutarimida, en las el grupo carbonilo que reaccionaba más rápidamente era el menos impedido estéricamente.

a) Bromhidrato de 3-(7-fluor-4*H*-quinazolin-3-il)-5-tioxopirrolidin-2-ona

- 30 Paso 1: (2-[[benciloxicarbonil-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)amino]metil]-5-fluorofenil)carbamato de bencilo

Una solución del producto del Ejemplo 3, paso 4 (9,83 g, 41 mmol), 2,5-dioxopirrolidin-1-ilcarbonato de bencilo (22,0 g, 88 mmol) y 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (100 mg) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío. La mitad del residuo se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (2:3), con lo que se obtuvieron 5,54 g de una mezcla de producto sustituido por mono- y di-benciloxicarbonilo en una proporción de aproximadamente 1:1. La repetición de la reacción con -2,5-dioxopirrolidin-1-ilcarbonato de bencilo y la repetición subsiguiente de la cromatografía flash de las mezclas de reacción y fracciones mixtas con cloroformo/isopropanol (99:1) proporcionó el compuesto indicado en el título.

- 40 Rendimiento: 6,16 g (29%), espuma incolora.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,61 (1 H, dd, J = 17,6 y 5,9 Hz); 2,74 (1 H, dd, J = 17,6 y 9,8 Hz); 4,20-4,62 (3 H, m); 5,00-5,20 (4 H, m); 6,99 (1 H, dt, J = 8,8 y 2,9 Hz); 7,18-7,52 (12 H, m); 9,27 y 9,30 (1 H, 2 s); 11,25 y 11,28 (1 H, 2 s).

Paso 2: (2-[[benciloxicarbonil-(2-oxo-5-tioxopirrolidin-3-il)amino]metil]-5-fluorofenil)carbamato de bencilo

- 45 Una mezcla del producto del paso 1 (2,1 g, 4,5 mmol) y decasulfuro de tetrafósforo (4,0 g, 18 mmol, con respecto a P₂S₅) en tetrahidrofurano (60 ml) se trató, bajo atmósfera de argón, durante 40 minutos, a 90°C, en un microondas. El depósito precipitado se filtró y se lavó con cloroformo caliente. Los filtrados reunidos se combinaron con Kieselgel 60 (0,2 - 0,5 mm), la suspensión se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (1:2).

Rendimiento: 1,44 g (62%), sólido amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2,88-3,24 (2 H, m); 4,20-4,68 (3 H, m); 4,92-5,70 (4 H, m); 6,92-7,52 (13 H, m); 9,27 (1 H, s); 12,78 y 12,84 (1 H, 2 s). El espectro $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) muestra señales características a 211,3 ppm (C=S) y a 177,7 ppm (C=O).

Paso 3: Dibromhidrato de 3-(2-amino-4-fluorobencilamino)-5-tioxopirrolidin-2-ona

- 5 A una suspensión del producto del paso 2 (770 mg, 1,5 mmol) en ácido acético (2 ml) y diclorometano (3 ml) se añadió una solución al 33% de bromuro de hidrógeno en ácido acético (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, a continuación se combinó con dietil éter (aproximadamente 20 ml) y se dejó reposar durante una noche. El sólido precipitado se filtró, se lavó con dietil éter y se secó en vacío.

Rendimiento: 570 mg (93%), sólido beige.

- 10 Punto de fusión: 150-153°C

Paso 4: Bromhidrato de 3-(7-fluor-4*H*-quinazolin-3-il)-5-tioxopirrolidin-2-ona

Una mezcla del producto del paso 3 (300 mg, 0,48 mmol) en ácido acético (5 ml), diclorometano (5 ml) y ortoformiato de trietilo (142 mg, 157 μl , 0,96 mol) se agitó a temperatura ambiente. Tres horas después se añadió más ortoformiato de trietilo (71 mg, 80 μl , 0,48 mol) a la mezcla de reacción, ésta se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró en vacío y el residuo se secó en vacío.

- 15

Rendimiento: 175 mg (90%), sólido amarillento.

Punto de fusión: 202-208°C (descomposición)

b) Bromhidrato de 3-(4*H*-quinazolin-3-il)-5-tioxopirrolidin-2-ona

Paso 1: (2-[[benciloxicarbonil-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)amino]metil]fenil)-carbamato de bencilo

- 20 Una solución de 3-(2-amino-bencilamino)pirrolidin-2,5-diona (4,38 g, 20 mmol) y 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (punta de espátula) en tetrahidrofurano (40 ml) se mezcló con una solución de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilcarbonato de bencilo (10,2 g, 41 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). A continuación, la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró en vacío. El residuo se disolvió en cloroformo y se lavó con agua (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/ciclohexano (1:1).
- 25

Rendimiento: 6,45 g (66%), sólido blanco.

Punto de fusión: 61-64°C

Pasos 2 a 4:

- 30 Sustituyendo el (2-[[benciloxicarbonil-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)amino]metil]-5-fluorofenil)carbamato de bencilo del Ejemplo 16a, paso 2, por (2-[[benciloxicarbonil-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)amino]metil]fenil)carbamato de bencilo y aplicando el procedimiento utilizado en el Ejemplo 16a, pasos 2 a 4, se obtuvo el compuesto buscado.

Punto de fusión: 215-217°C

Ejemplo 19:

a) 3-metil-3-(4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

- 35 Paso 1: 3-metilpirrol-2,5-diona

A una solución de anhídrido citracónico (5,60 g, 4,49 ml, 50 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (170 ml) se añadió, gota a gota a 0°C, una solución de hexametildisilazano (80,7 g, 104,8 ml, 500 mmol) en metanol. La solución de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después se mezcló con metanol (100 ml) y se agitó durante otros 20 minutos. El disolvente se concentró en vacío y el residuo se recogió en una mezcla acetato de etilo/agua (150 ml:50 ml).

- 40 La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 50 ml), con una disolución de bicarbonato sódico (50 ml) y de nuevo con agua (50 ml) y después se secó con sulfato de sodio. El disolvente se concentró y el residuo se secó en vacío.

Rendimiento: 2,30 g (40%), sólido blanco.

Punto de fusión: 100-102°C [Lit. 101-104°C (K. R. Shah, C. DeWitt Blanton, J. Org. Chem. 1982, 47, 502)].

Paso 2: 3-(2-aminobencilamino)-3-metilpirrolidin-2,5-diona

Una solución del producto del paso 1 (1,94 g, 17,5 mmol) y 2-aminobencilamina (1,49 g, 12,2 mmol) en acetato de etilo (44 ml) se agitó durante 48 horas a 50°C y después se concentró en vacío. El residuo (3,8 g) se fraccionó por cromatografía flash con cloroformo/metanol (9:1).

5 Rendimiento: 1,07 g (37%), sólido blanco

Punto de fusión: 129-134°C

Paso 3: 3-metil-3-(4H-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

10 Una solución del producto del paso 2 (233 mg, 1,0 mmol) en ácido acético (10 ml) se mezcló con ortoformiato de trietilo (296 mg, 328 µl, 2 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se secó en vacío. El residuo se mezcló con dietil éter, la mezcla se dejó reposar durante 20 horas a 4°C y el sólido precipitado se filtró, se lavó con dietil éter y se secó en vacío.

Rendimiento: 206 mg (68%), sólido blanco.

Punto de fusión: 112-125°C

b) 3-(5-bromo-4H-quinazolin-3-il)-3-metilpirrolidin-2,5-diona

15 Sustituyendo la 2-aminobencilamina del Ejemplo 19a, paso 1, por 2-aminometil-3-bromo-fenilamina y utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19a, pasos 2 y 3, se obtuvo el compuesto buscado:

Punto de fusión: 124-125°C

Ejemplo 20:

a) 3-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

20 Paso 1: 3-(2-amino-bencilamino)pirrolidin-2,5-diona

Una mezcla de maleinimida (485 mg, 5 mmol) y 2-aminobencilamina (671 mg, 5,5 mmol) en acetato de etilo (7 ml) se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con cloroformo/metanol (97:3).

Rendimiento: 1,09 g (100%), aceite viscoso.

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,40 (1 H, dd, J = 17,6 y 4,9); 2,65 (1 H, ancho s); 2,75 (1 H, dd, J = 17,6 y 7,8 Hz); 3,60-3,80 (3 H, m); 5,15 (2 H, s); 6,49 (1 H, dd, J = 7,8 y 7,8 Hz); 6,59 (1 H, d, J = 7,8 Hz); 6,93-6,98 (2 H, m); 11,10 (1 H, s).

Paso 2: 3-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

30 Una solución del producto del paso 1 (300 mg, 1,37 mmol) y N,N'-carbonildiimidazol (447 mg, 2,74 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se sometió a ebullición durante 3 horas bajo reflujo, se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se sometió de nuevo a ebullición bajo reflujo durante 5 horas y se volvió a añadir carbonildiimidazol (447 mg, 2,74 mmol) y a someter a ebullición bajo reflujo durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash con cloroformo/isopropanol (95:5).

Rendimiento: 264 mg (79%), sólido blanco.

Punto de fusión: 251°C

35 b) 3-(7-fluor-2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Sustituyendo la 2-aminobencilamina por 2-(aminometil)-5-fluorobencilamina en el Ejemplo 20a, paso 1, y utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20a, pasos 1 a 2, se obtuvo el compuesto indicado en el título.

Punto de fusión 283-285°C

c) 3-(5,7-difluor-2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

40 Sustituyendo la 2-aminobencilamina por 2-(aminometil)-3,5-difluorobencilamina en el Ejemplo 20a, paso 1, y utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20a, pasos 1 a 2, se obtuvo el compuesto indicado en el título.

d) 3-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-4-fenilpirrolidin-2,5-diona

Paso 1: 3-fenilpirrol-2,5-diona

- Una solución de anilina (4,66 g, 50 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (15 ml) y agua (10 ml) se enfrió a 0°C bajo agitación intensa y se combinó con hielo (10 g). A la emulsión formada se añadió gota a gota una disolución de nitrato sódico 3,45 (50 mmol) en agua (15 ml) de tal modo que la temperatura interior no subió por encima de 5°C. La suspensión fría se añadió de una sola vez a una suspensión de maleinimida (5,82 g, 60 mmol) en acetona (15 ml) enfriada a 0°C. El pH de esta mezcla se ajustó a 3 mediante la adición de acetato de sodio sólido. A continuación se añadió cloruro de cobre (II) (1,0 g) y después la acetona necesaria hasta que se formó una solución clara. Después de 30 minutos de agitación a 0°C, la mezcla se calentó a 40°C, con lo que comenzó a producirse nitrógeno. La mezcla se agitó a esta temperatura durante una noche antes de retirar la acetona en vacío a una temperatura máxima de baño de 20°C. El residuo se extrajo con acetato de etilo (tres veces 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash con ciclohexano/acetato de etilo (4:1).

Rendimiento: 1,48 g (17%), sólido amarillo.

- 15 Punto de fusión: 160-164°C

Paso 2: 3-(2-aminobencilamino)-4-fenilpirrolidin-2,5-diona

A una solución del producto del paso 1 (1,29 g, 6,9 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se añadió 2-aminobencilamina (843 mg, 6,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró y se secó en vacío.

- 20 Rendimiento: 403 mg (32%), sólido blanco.

Punto de fusión: 167-169°C

Paso 3: 3-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-4-fenilpirrolidin-2,5-diona

- A una solución en ebullición bajo reflujo de *N,N'*-carbonildiimidazol (1,21 g, 7,44 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió el producto del paso 2 (1,10 g, 3,72 mmol) poco a poco. A continuación, la mezcla de reacción se calentó durante 6 horas bajo reflujo y, después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con cloroformo/metanol (9:1) y cromatografía flash subsiguiente con acetato de etilo/ciclohexano (2:1).

Rendimiento: 230 mg (19%), sólido amarillo que se licúa al aire.

Punto de fusión: 226-236°C

- 30 e) 3-(2-tio-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Sustituyendo el carbonildiimidazol del Ejemplo 20a, paso 2, por *N,N'*-tiocarbonildiimidazol y utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20a, pasos 1 a 2, se obtuvo el compuesto indicado en el título.

Punto de fusión: 235-239°C

Ejemplo 21: Yodohidrato de 3-(2-(metiltio)-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

- 35 Una solución del producto del Ejemplo 20d (194 mg, 0,74 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (20 ml) se mezcló con yoduro de metilo (527 mg, 0,231 ml, 3,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 7 días a temperatura ambiente. A continuación, la solución de reacción se concentró en vacío.

Rendimiento: 300 mg (100%), sólido marrón.

- 40 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 2,60 (3 H, s); 2,80-3,05 (2 H, m); 4,16-4,30 (1 H, m); 4,58-4,75 (1 H, m); 5,50 (1 H, ancho s); 6,95-7,18 (3 H, m); 7,20-7,36 (1 H, m); 11,69 (1 H, s).

Ejemplo 22: Yodohidrato de 3-(2-(dimetilamino)-4-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Una solución del producto del Ejemplo 21 (138 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (10 ml) se mezcló con una solución 2M de dimetilamina en tetrahidrofurano (0,17 ml, 0,34 mmol) y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. A continuación, la solución de reacción se concentró en vacío.

- 45 Rendimiento: 121 mg (89%), sólido marrón.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,45 (3 H, s); 2,54 (3 H, s); 2,90 (2 H, dd, J = 11,7 y 5,9 Hz); 4,05 (1 H, d, J = 13,7 Hz); 4,53 (1 H, dd, J = 13,7 Hz); 5,34 (1 H, dd, J = 8,8 y 5,9 Hz); 6,80-7,05 (3 H, m); 7,12-7,20 (1 H, m); 8,01-8,30 (1 H, ancho s); 11,58 (1 H, s).

Ejemplo 23: 3-(4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2-ona

5 Paso 1: 3-aminopirrolidin-2-ona

La síntesis se llevó a cabo de acuerdo con la literatura (R. Pellegata y col., Synthesis, 1978, 614-616).

Paso 2: 3-(4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2-ona

- Una solución del producto del paso 1 (1,00 g, 10 mmol) en 1,2-dicloroetano absoluto (150 ml) se mezcló con 2-formilamino-benzaldehído (1,49 g, 10 mmol, procedimiento de preparación: véase el documento WO 03/053956 A1) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se combinó con ácido acético (601 mg, 572 µl, 10 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (3,04 g, 14,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se ajustó a pH 9 con hidróxido sódico 2N. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (dos veces 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con cloroformo/metanol (9:1) y metanol. La fracción (123 mg) eluida mediante metanol se purificó de nuevo mediante cromatografía flash con cloroformo/metanol (3:7).

Rendimiento: 78 mg (3,6%), sólido amarillento.

Punto de fusión: 222-225°C

Ejemplo 24:

a) 3-(4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2-ona

- 20 Una solución de 3,4-dihidroquinazolina (505 mg, 2 mmol), maleinimida (292 mg, 3 mmol) y trietilamina (607 mg, 832 µl, 6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante unanoché. A continuación, la mezcla se concentró en vacío, el residuo se recogió en tolueno, se concentró de nuevo y se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/metanol (2:1).

Rendimiento: 341 mg (74%), espuma beige.

- 25 El espectro ¹H-NMR era idéntico al del Ejemplo 11a.

b) 3-(2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona

Sustituyendo la 3,4-dihidroquinazolina por 2-metil-3,4-dihidroquinazolina en el Ejemplo 24a y utilizando el procedimiento descrito en el mismo se obtuvo el compuesto indicado en el título.

El espectro ¹H-NMR era idéntico al del Ejemplo 15b.

30 **Análisis de la eficacia inmunomoduladora**

Estimulación de monocitos humanos con lipopolisacáridos para la secreción de IL-10 e IL-12:

- Se aislaron monocitos humanos de células mononucleares sanguíneas periféricas (PBMC) obtenidas mediante centrifugación de gradiente de densidad de Ficoll de sangre total heparinizada. Para ello, las PBMC se incubaron con un anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula superficial CD14 específica de monocitos y que tiene acopladas microperlas superparamagnéticas (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach). Para la selección positiva de los monocitos marcados de la mezcla celular de las PBMC, la suspensión celular completa se introdujo en una columna con matriz de soporte ferromagnética y ésta se colocó en un campo magnético. De este modo, las células cargadas con microperlas se unieron a la matriz de soporte, las células no marcadas pasaron la columna y fueron desechadas. Después de retirar la matriz del campo magnético, las células cargadas con anticuerpos se sometieron a elución con tampón mediante lavado de la columna ya desmagnetizada. La pureza de la población de monocitos CD14-positiva así obtenida era de aproximadamente el 95 - 98%. Estos monocitos se incubaron a una densidad de 10⁶ células /ml de medio de cultivo (RPMI, complementado con 10% suero bovino fetal) con las sustancias de ensayo disueltas en DMSO durante una hora a 37°C y 5% CO₂. A continuación se añadieron 10 µg/ml LPS de *E. coli*. Veinticuatro horas después se recogieron los sobrenadantes de cultivo libres de células y se ensayaron en cuanto al contenido de IL-10 e IL-12.
- 45 La concentración de IL-12 e IL-10 en los sobrenadantes de cultivo celular se determinó mediante ELISA en sandwich utilizando los dos anticuerpos monoclonales anti-IL-12 y anti-IL-10, respectivamente (Biosource Europe, Fleurus, Bélgica). Se incluyó una curva estándar de referencia con IL-10 o IL-12 humana. El límite de detección del ELISA era de 15 pg/ml.

Tabla 1 Influencia de las sustancias de ensayo en comparación con la talidomida y el compuesto XXVIII (V1 → Ejemplo comparativo 1) en la producción de IL-12 e IL-10 por monocitos activados con LPS

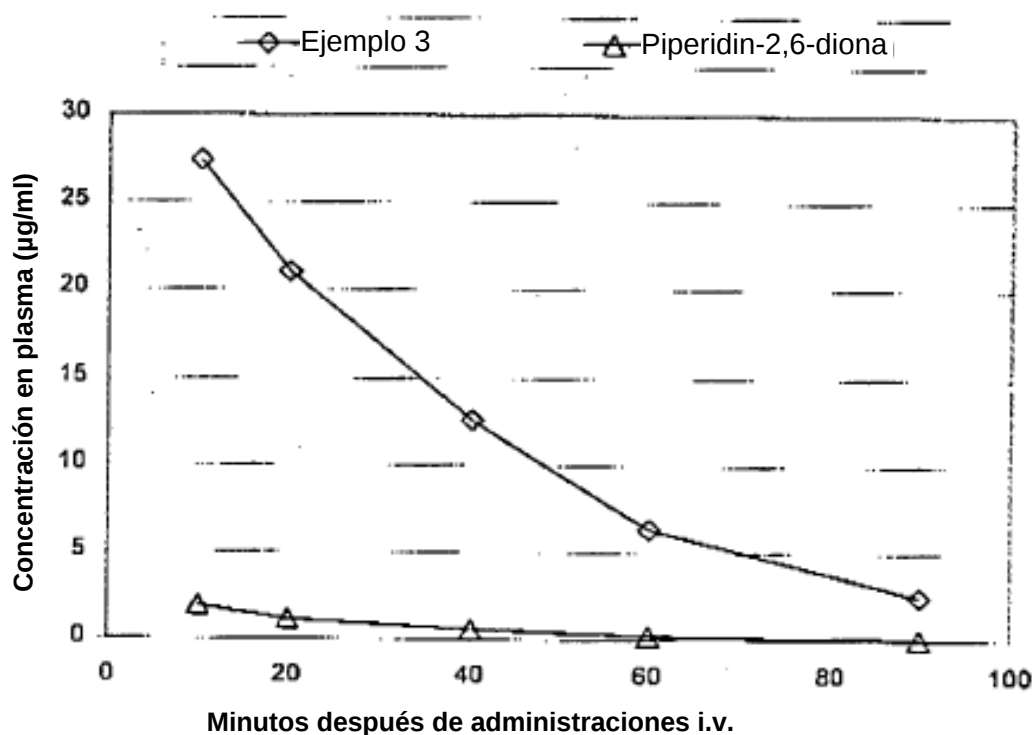
Ejemplo nº	Inhibición de la producción de IL-12 IC ₅₀ (ng/ml)	Aumento de la producción de IL-10 EC ₂₀₀ (ng/ml)
1	1500	4000
2	1400	1000
3	130	400
4	107	620
8b	7300	> 50000
8c	4000	> 50000
8d	715	> 50000
8g	620	1000
9b	15000	16000
10a	303	16000
10c	1172	> 50000
11a	600	5000
11b	514	5600
12a	1800	> 50000
14	5706	20000
15b	4004	> 50000
15bb	419	5600
15cc	6000	20000
15e	520	3000
15h	4000	> 50000
15i	884	15000
15j	521	5000
15l	2000	5600
15u	1800	> 50000
XXVIII = V1	> 50000	Ningún aumento
Talidomida	70	20000

- 5 Las pirrolidin(tio)onas sustituidas de forma heterocíclica en la posición 3 de la estructura básica descrita en la fórmula I inhibieron potentemente la producción de IL-12 por monocitos activados con LPS de forma concentración- dependiente. De forma interesante, la producción de IL-10 aumentó. La inhibición máxima de IL-12 y los valores IC₅₀ son claramente superiores a los del compuesto XXVIII (Ejemplo comparativo 1). Los compuestos más eficaces son aquellos cuyo anillo aromático presenta un sustituyente flúor en la posición 7 o sustituyentes flúor en las posiciones 5 y 7. La potencia es comparable a la de la talidomida.

10 Análisis de la farmacocinética

Figura Desarrollo con el tiempo de la concentración en plasma del Ejemplo 3 y su análogo piperidin-2,6-diona después de la administración intravenosa de 10 mg/kg en cada caso en ratas

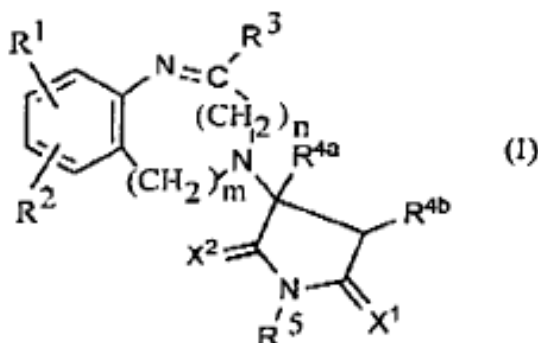
Concentraciones en plasma del Ejemplo 3 y su análogo piperidin-2,6-diona en ratas después de la administración intravenosa simultánea de 10 mg/kg en cada caso



5 El Ejemplo 3 y su análogo de piperidin-2,6-diona se disolvieron juntos a una concentración de 5 mg/ml en cada caso en una solución fisiológica de cloruro de sodio. A las ratas se les administraron volúmenes de 2 ml/kg vía intravenosa a través de la vena caudal. A determinados intervalos de tiempo se tomaron muestras de sangre del plexo retro-orbital y plasma. Las concentraciones en plasma de los dos compuestos se determinaron mediante métodos bioanalíticos validados. El volumen de distribución del Ejemplo 3 se estimó en 0,26 l/kg y el de la piperidin-2,6-diona en 1,0 l/kg.

REIVINDICACIONES

1. Pirrolidin(ti)onas sustituidas de forma heterocíclica en la posición 3 de fórmula general (I),



donde

5 R^1 y R^2 , iguales o diferentes entre sí, significan H, Br, Cl, F, I, CF_3 , OH, NO_2 , NR^5R^6 , alquilo, alcoxi, alquiltío, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo, en cada caso ramificado o no ramificado, o forman juntos un anillo de benceno condensado, estando los anillos en caso dado sustituidos con R^1 y/o R^2 y teniendo R^1 y R^2 los significados arriba definidos, y seleccionándose R^5 y R^6 entre H, grupos alquilo o acilo;

10 R^3 representa H, un grupo metilo o, si existe un enlace simple C-N, representa junto con el átomo de C un grupo carbonilo;

R^{4a} y/o R^{4b} significan H, alquilo, arilo o heteroarilo;

R^5 representa H, arilo, heteroarilo, alquilo, un grupo CH_2-OH o un grupo $CH_2-NR^6R^7$, donde R^6 y R^7 son iguales o diferentes y significan un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de C (de cadena lineal o ramificado) o, junto con el átomo de N, representan un anillo pirrolidina, piperidina, hexametenimina o morfolina;

15 X^1 y/o X^2 representan O o S y los X^1 o X^2 restantes significan H_2 ;

n es igual a 0 o 1; y

m significa 1 o 2

20 y sus enantiómeros puros o mezclas de enantiómeros no racémicas, racematos, diastereoisómeros o mezclas de diastereoisómeros, tanto en forma de sus bases libres como de sales con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerables.

2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque presentan un enlace doble $C=N$ y R^1 y R^2 , iguales o diferentes entre sí, significan H, Br, Cl, F, CF_3 , NO_2 , NH_2 , alquilo(C_{1-3}), alcoxi(C_{1-3}), o forman juntos un anillo de benceno condensado; R^3 representa H o un grupo metilo; R^{4a} representa H o un grupo metilo; R^{4b} representa H o un grupo fenilo; R^5 representa H o metilo; X^1 y X^2 representan O; y n = 0 y m = 1.

25 3. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados porque presentan un enlace doble $C=N$ y R^1 y R^2 , iguales o diferentes entre sí, significan H, Cl o F; R^3 , R^{4a} , R^{4b} y R^5 significan hidrógeno; X^1 y X^2 representan O; y n = 0 y m = 1.

4. Compuestos según la reivindicación 1:

3-(5-cloro-7-fluor-4H-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona (1)

30 3-(7-cloro-5-fluor-4H-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona (2)

3-(7-fluor-4H-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona y su clorhidrato (3)

3-(5,7-difluor-4H-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona y su clorhidrato (4)

3-(5,7-dicloro-4H-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona (5)

3-(5-bromo-4H-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona (6)

35 3-(7-trifluorometil-4H-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona (7)

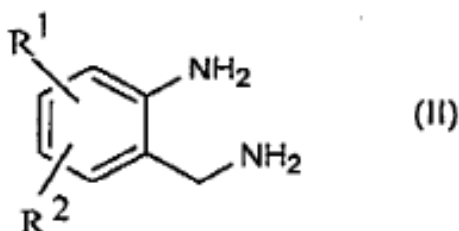
- 3-(5,8-dicloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8a)**
 3-(5-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8b)**
 3-(4*H*-benzo[g]quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8c)**
 3-(6,7-difluor-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8d)**
 5 3-(6,8-dicloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8e)**
 3-(6-nitro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8f)**
 3-(7-cloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8g)**
 3-(7-nitro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8h)**
 3-(8-bromo-6-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8i)**
 10 3-(8-cloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8j)**
 3-(8-metoxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8k)**
 3-(6-benciloxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(8l)**
 3-(5,6-dicloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(9a)**
 3-(7-metoxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(9b)**
 15 3-(5-cloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(10a)**
 3-(6,7-dimetoxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(10b)**
 3-(6-cloro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(10c)**
 3-(4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(11a)**
 3-(5-fluor-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(11b)**
 20 3-(8-trifluorometil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(11c)**
 1-metil-3-(4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(11d)**
 7-fluor-1-metil-3-(4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(11e)**
 3-(5-metoxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(12a)**
 3-(5-etoxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(12b)**
 25 3-(5-pentiloxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(12c)**
 3-(5-benciloxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(12d)**
 3-(5-isopropoxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(12e)**
 3-(5-(2-metoxietoxi)-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(12f)**
 3-(5-etanosulfonil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(13a)**
 30 3-(5-etanosulfinil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(13c)**
 3-(5-etiltio-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(13b)**
 3-(5-nitro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(14)**
 1-metil-3-(2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15a)**
 3-(2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15b)**
 35 3-(5,6-dicloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15c)**
 3-(5,7-dicloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15d)**
 3-(5,7-difluor-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona y su clorhidrato **(15e)**

- 3-(5,8-dicloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15f)**
 3-(5-benciloxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15g)**
 3-(5-bromo-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15h)**
 3-(5-cloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15i)**
 5 3-(5-cloro-7-fluor-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona y su clorhidrato **(15j)**
 3-(5-etoxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15k)**
 3-(5-fluor-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15l)**
 3-(5-isopropoxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15m)**
 3-(2,5-dimetil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15n)**
 10 3-(5-metoxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15o)**
 3-(2-metil-5-nitro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15p)**
 3-(2-metil-5-pentiloxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15q)**
 3-(5-etiltio-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15r)**
 3-(5-etanosulfonil-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15s)**
 15 3-(2-metil-4*H*-benzo[g]quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15t)**
 3-(6,7-difluor-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15u)**
 3-(6,7-dimetoxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15v)**
 3-(6,8-dicloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15w)**
 3-(6-benciloxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15x)**
 20 3-(6-cloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15y)**
 3-(2-metil-6-nitro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15z)**
 3-(2-metil-7-trifluorometil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15aa)**
 3-(7-cloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15bb)**
 3-(7-fluor-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15cc)**
 25 3-(7-metoxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15dd)**
 3-(2-metil-7-nitro-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15ee)**
 3-(8-bromo-2,6-dimetil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15ff)**
 3-(2-metil-8-trifluorometil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15gg)**
 3-(8-cloro-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15hh)**
 30 3-(8-metoxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15ii)**
 3-(5-(2-metoxietoxi)-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(15jj)**
 clorhidrato de 3-(7-amino-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(16a)**
 clorhidrato de 3-(7-amino-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(16b)**
 clorhidrato de 3-(6-amino-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(16c)**
 35 clorhidrato de 3-(6-amino-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(16d)**
 clorhidrato de 3-(5-amino-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(16e)**
 clorhidrato de 3-(5-amino-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(16f)**

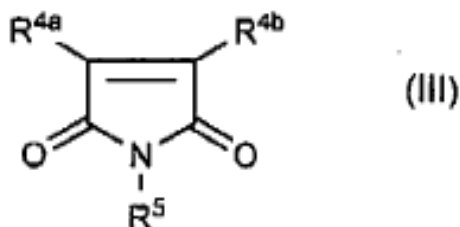
- clorhidrato de 3-(5-hidroxi-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(17a)**
 clorhidrato de 3-(6-hidroxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(17b)**
 clorhidrato de 3-(5-hidroxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(17c)**
 clorhidrato de 3-(5-hidroxi-2-metil-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(17d)**
 5 bromhidrato de 3-(7-fluor-4*H*-quinazolin-3-il)-5-tioxopirrolidin-2-ona **(18a)**
 bromhidrato de 3-(4*H*-quinazolin-3-il)-5-tioxopirrolidin-2-ona **(18b)**
 3-metil-3-(4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(19a)**
 3-(5-bromo-4*H*-quinazolin-3-il)-3-metilpirrolidin-2,5-diona **(19b)**
 3-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(20a)**
 10 3-(7-fluor-2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(20b)**
 3-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-4-fenilpirrolidin-2,5-diona **(20c)**
 3-(2-tio-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(20d)**
 yodohidrato de 3-(2-(metiltio)-4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(21)**
 yodohidrato de 3-(2-(dimetilamino)-4-quinazolin-3-il)pirrolidin-2,5-diona **(22)**
 15 3-(4*H*-quinazolin-3-il)pirrolidin-2-ona **(23)**.

5. Procedimiento para la preparación de pirrolidin(ti)onas sustituidas de forma heterocíclica en la posición 3 de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, donde

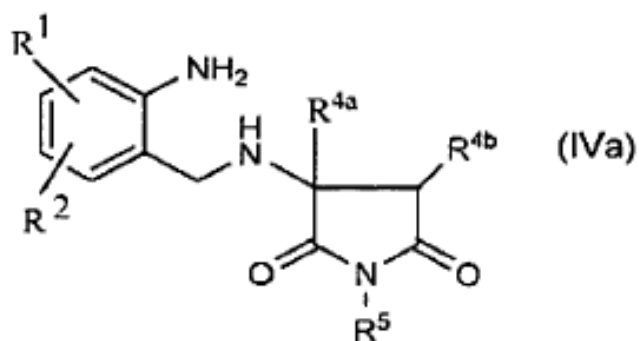
a) para la preparación de los compuestos en los que X^1 y X^2 significan oxígeno, las 2-aminobencilaminas de fórmula general (II),



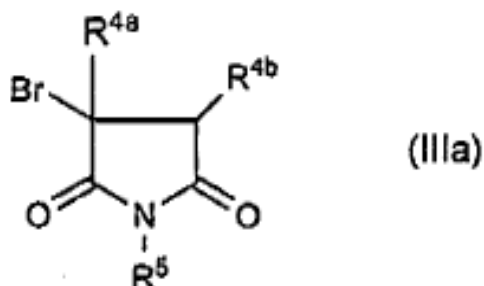
donde R^1 y R^2 tienen los significados arriba definidos, en primer lugar se someten a reacción con las pirrol-2,5-dionas de fórmula general (III),



donde R^{4a} y R^{4b} tienen los significados arriba definidos, para obtener las aminas de fórmula general (IVa)

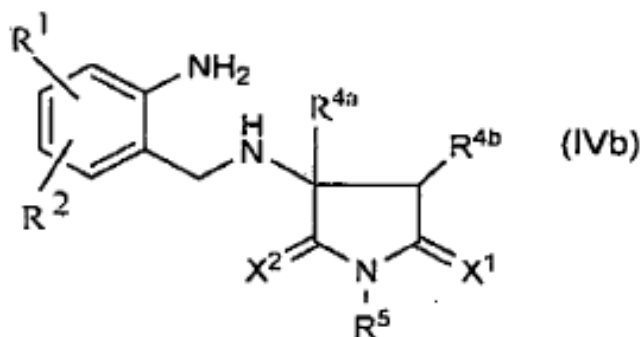


utilizándose opcionalmente, en lugar de las pirrol-2,5-dionas, las 3-bromo-pirrolidin-2,5-dionas de fórmula general (IIIa)



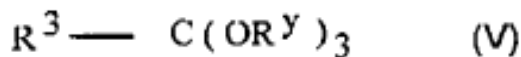
y

- 5 b) para la preparación de los compuestos en los que al menos uno de los grupos X^1 y X^2 significa azufre, se preparan los compuestos de fórmula general (IVb) en los que al menos un O de la fórmula (IVa) se ha sustituido por S

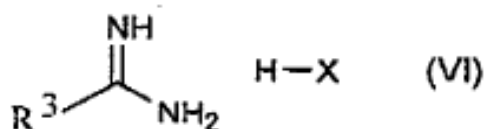


- 10 preferentemente después de proteger los dos átomos de nitrógeno que no están unidos a R^5 , con reactivos de tionización conocidos por los especialistas, a partir de (IVa) mediante sustitución de al menos un O por X^1 o X^2 igual a S y desprotección subsiguiente,

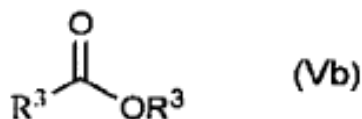
y mediante reacción subsiguiente de (IVa) o (IVb) con los compuestos de fórmula general (V),



en la que R^3 significa hidrógeno o un grupo metilo y R^y representa un grupo alquilo(C_1 - C_4) lineal o ramificado, o con las sales de amidina de fórmula general (VI),

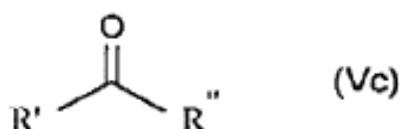


en la que R^3 tiene el significado arriba definido y X representa el anión de un ácido adecuado, o con ésteres de ácidos carboxílicos de fórmula general (Vb)



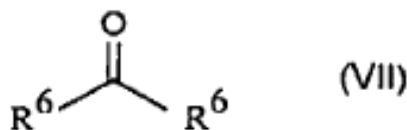
5 se preparan tanto a partir de (IVa) como a partir de (IVb) los compuestos de fórmula general (I) con el significado correspondiente de R^3 .

6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general (I) en los que R^3 junto con el átomo de C representa un grupo carbonilo geminal mediante la reacción de (IVa) o (IVb) con las cetonas de fórmula general (Vc),



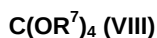
10 donde R' y R'' representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo, arilo o heteroarilo.

7. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general (I) en los que R^3 junto con el átomo de C representa un grupo carbonilo mediante la reacción de (IVa) o (IVb) con los elementos constituyentes C1 de fórmula general (VII),



15 en la que R^6 representa Cl, un grupo imidazol-1-ilo, un grupo alcoxi(C_1-C_4), un grupo feniloxy o un grupo feniloxy sustituido con nitro, cloro o flúor, o un grupo tiometilo, o mediante la reacción de (IVa) o (IVb) con alquil(C_1-C_4) ésteres, fenil ésteres o fenil ésteres sustituidos, preferentemente 4-nitrofenil, 4-clorofenil o 4-fluorofenil ésteres de ácido clorofórmico.

20 8. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general (I) en los que R^3 junto con el átomo de C representa un grupo carbonilo mediante la reacción de (IVa) o (IVb) con un elemento constituyente C1 de fórmula general VIII,

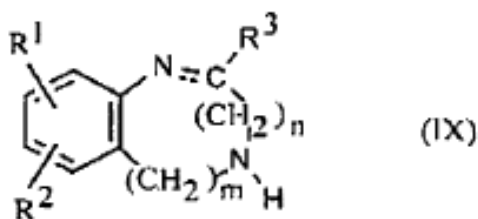


en la que R^7 representa un grupo metilo o etilo.

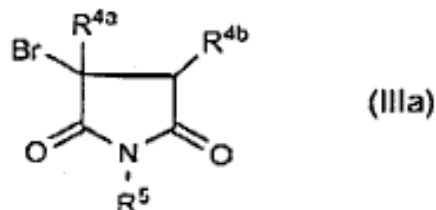
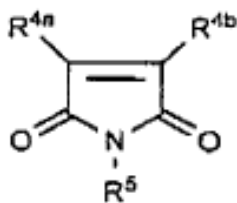
25 9. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque la reacción de las aminobencilaminas de fórmula general (II) con las pirrol-2,5-dionas de fórmula general (III) se lleva a cabo en disolventes inertes, preferiblemente en acetato de etilo, a temperatura ambiente.

10. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque la reacción de los compuestos de fórmulas generales (IVa y IVb) con los compuestos de fórmula general (V) se lleva a cabo sin disolventes o en un ácido carboxílico orgánico, preferentemente ácido acético, en un intervalo de temperaturas de 10 a 150°C.

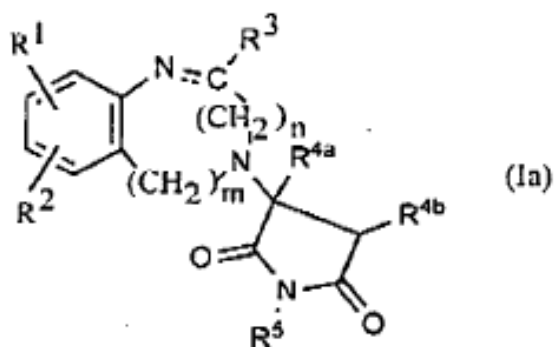
30 11. Procedimiento para la preparación de pirrolidin(ti)onas sustituidas de forma heterocíclica en la posición 3 de fórmula general (I) según la reivindicación 1, donde en primer lugar se alquila un compuesto amino de fórmula general (IX)



con una pirrol-2,5-diona de fórmula general (III) o un derivado de 3-bromopirrolidin-2,5-diona de fórmula general (IIIa)



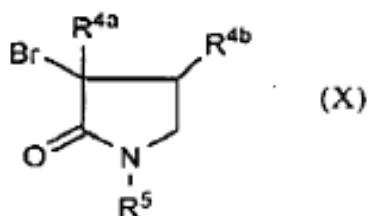
para obtener un compuesto de fórmula general (Ia)



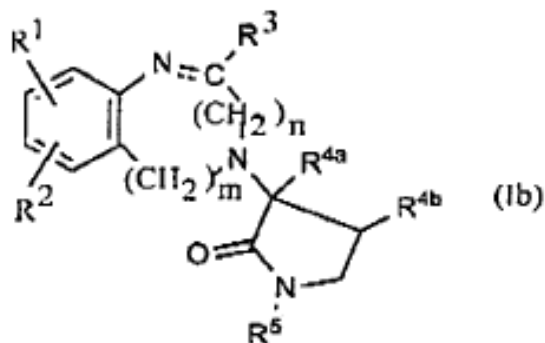
5

teniendo los grupos R^1 a R^{4b} en los compuestos (Ia), (II) y (III) los significados arriba definidos, y a continuación, si R^5 no representa hidrógeno, este grupo se incorpora mediante reacción con formaldehído, dado el caso junto con una amina de fórmula general HNR^6R^7 , en la que R^6 y R^7 tienen los significados arriba definidos, y en caso dado se utiliza el procedimiento de sulfuración arriba descrito para X^1 y/o X^2 igual a S.

- 10 **12.** Procedimiento para la preparación de pirrolidin(ti)onas sustituidas de forma heterocíclica en la posición 3 de fórmula general (I) según la reivindicación 1, donde en primer lugar se alquila un compuesto amino de fórmula (II) con un derivado de 3-bromopirrolidin-2-ona de fórmula (X)

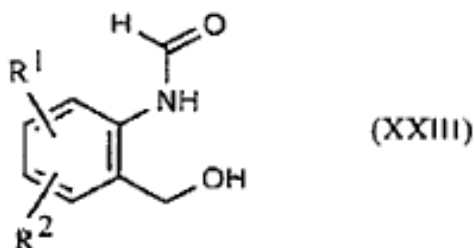


para obtener un compuesto de fórmula general (Ib),

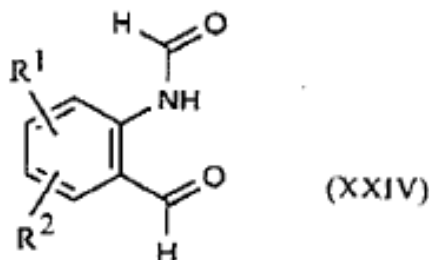


y éste se oxida para obtener un compuesto de la fórmula general (Ia) arriba mostrada, y en caso dado se incorporan otros grupos R^4 y/o el grupo R^5 .

- 5 **13.** Procedimiento para la preparación de pirrolidin(ti)onas sustituidas de forma heterocíclica en la posición 3 de fórmula general (I) en las que $m = 1$ y $n = 0$ y R^3 representa H u OH, donde en primer lugar un derivado de formamida de fórmula general (XXIII),

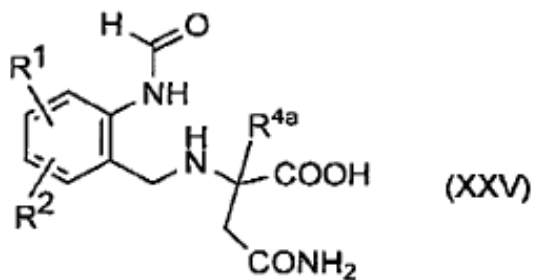


en la que R^1 y R^2 tienen los significados arriba definidos, se oxida de forma conocida en sí para obtener un benzaldehído de fórmula general (XXIV)



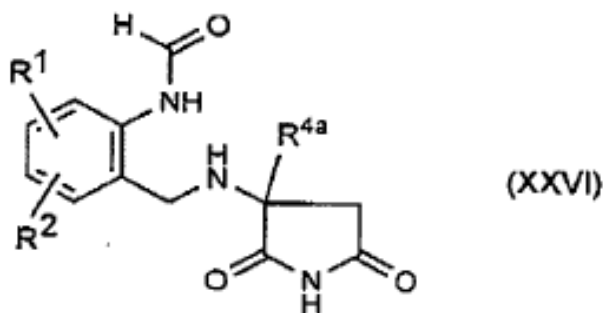
10

el cual se transforma mediante aminación reductora con asparagina o derivados correspondientes con un grupo R^4 diferente de H utilizando hidruros de boro complejos, para obtener un compuesto de fórmula general (XXV),



15

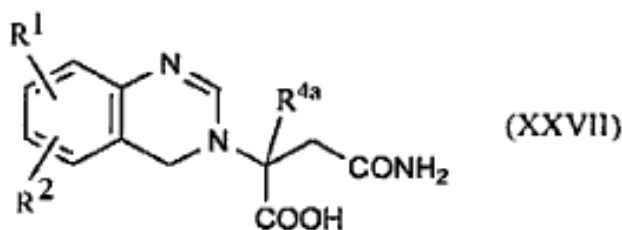
el cual se cicla para obtener una succinimida de fórmula general (XXVI), preferentemente después de proteger previamente la función amina, que a continuación se disocia de nuevo,



5 a partir de los cuales se obtienen finalmente, en disolventes próticos bajo catálisis ácida, los compuestos de fórmula general (I) en los que R^1 , R^2 y R^{4a} tienen los significados arriba definidos, m es igual a 1, n es igual a 0, hay un enlace doble $C=N$ presente y R^3 o R^5 representan un átomo de hidrógeno que, en el caso de R^5 , se puede sustituir por los demás sustituyentes definidos,

y en el que

cuando la mezcla de reacción se trata con ácidos después de la aminación reductora de los compuestos de fórmula general (XXIV), a partir de ella se preparan los compuestos de fórmula general (XXVII) en los que R^1 , R^2 y R^4 tienen los significados arriba definidos,



10

que se transforman mediante ciclación en los compuestos de fórmula general (I) donde $m = 1$ y $n = 0$, hay un enlace doble $C=N$ presente, R^1 , R^2 y R^4 tienen los significados arriba definidos y R^3 o R^5 representan hidrógeno,

después de lo cual se introducen en caso dado otros grupos R^4 y/o R^5 definidos.

15 **14.** Medicamento que contiene como principio activo al menos un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1 y/o sus enantiómeros, diastereoisómeros, bases o sales de ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerables.

15. Medicamento según la reivindicación 14 con efecto inmunomodulador para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades inflamatorias y autoinmunes y/o enfermedades hematológico-oncológicas.

20 **16.** Utilización de al menos un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1 y/o de sus enantiómeros, diastereoisómeros, bases o sales de ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerables, para producir un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.