

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 089**

51 Int. Cl.:
C07D 239/84 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07714569 .6**
96 Fecha de presentación: **20.02.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1992622**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.11.2008**

54 Título: **DERIVADOS DE 4-(3-BENZOILAMINOFENIL)-6,7-DIMETOXI-2-METILAMINOQUINAZOLINA.**

30 Prioridad:
21.02.2006 JP 2006043273

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.11.2011

73 Titular/es:
EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.
6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME
BUNKYO-KU, TOKYO 112-8088, JP

72 Inventor/es:
MIYAZAKI, Kazuki; KUSANO, Kazutomi;
TAKASE, Yasutaka; ASANO, Osamu;
SHIRATO, Manabu; WAKITA, Hisashi;
ISHII, Naoto y SAEKI, Takao

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 368 089 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de 4-(3-benzoilaminofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos, derivados de 4-(3-benzoilaminofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina.

Técnica anterior

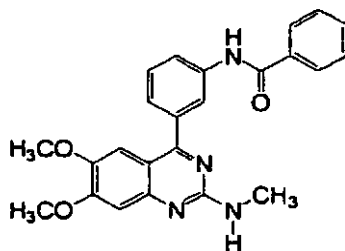
Con el fin de tratar picor causado por enfermedad atópica tal como la dermatitis atópica, un fármaco antiinflamatorio, tal como un esteroide, un agente antihistamínico, o similares, se usa como un agente terapéutico.

10 Sin embargo, un fármaco esteroide apenas tiene un efecto anti-prurítico directo y una reducción en picor por el agente anterior es sólo un efecto secundario obtenido como resultado de acción inhibitoria de inflamación dérmica. De acuerdo con ello, se requiere un cierto periodo de tiempo hasta que se obtiene un efecto anti-prurítico tal. Además, la eficacia de un agente anti-histamínico es controvertible y no hay ninguna comunicación que demuestre claramente su efectividad sobre el picor.

15 El picor es un síntoma típico de dermatitis atópica. El picor persistente causa pérdida de concentración o insomnio y de este modo deteriora significativamente la calidad de vida. Como se describe anteriormente, dado que un fármaco esteroide requiere un cierto periodo de tiempo para que presente su efecto anti-prurítico y un agente antihistamínico es inefectivo en muchos casos, el picor no se controla aún totalmente por estos fármacos. Además, no se ha descubierto aún un agente anti-prurítico efectivo no sólo para picor causado por enfermedad atópica, sino también para picor resistente a fármaco esteroide y/o a agente antihistamínico (con referencia a los Documentos No Patentes 1 a 3).

20 Por cierto, el compuesto de la presente invención que está representado por la fórmula (I) está dentro del alcance del compuesto de la invención revelada en el Documento de Patente 1.

25 Sin embargo, el compuesto representado por la fórmula (I) no se revela específicamente en absoluto en el Documento de Patente 1 mencionado anteriormente. El compuesto descrito en el Documento de Patente 1, que tiene una estructura similar a aquella del compuesto representado por la fórmula (I), es el compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



30 Además, se describe que el compuesto del Documento de Patente 1 tiene acción inhibitoria de PDE4 y así que el compuesto anterior tiene acción anti-inflamatoria basada en la acción inhibitoria de PDE4. Así, el Documento de Patente 1 describe que el compuesto anterior es efectivo para el tratamiento de la psoriasis en base a la acción anti-inflamatoria, pero la publicación anterior ni describe ni sugiere la aplicación del compuesto anterior a picor causado por enfermedad atópica. Aún adicionalmente, el Documento de Patente 1 ni describe ni sugiere que el compuesto descrito en la publicación 1 sea efectivo para el picor en el que un fármaco esteroide o un agente antihistamínico no sea efectivo.

35 El documento WO 9920280 revela el uso de inhibidores de PDE4 en el tratamiento de prurito.

[Documento No de Patente 1] Lancet 2003; 361: 690-694

[Documento No de Patente 2] Lancet 2003; 361: 151-160

[Documento No de Patente 3] Arch. Dermatol. 1999; 135: 1522-1525

40 [Documento de Patente 1] WO99/37622

Revelación de la invención**Problemas a solucionarse por la invención**

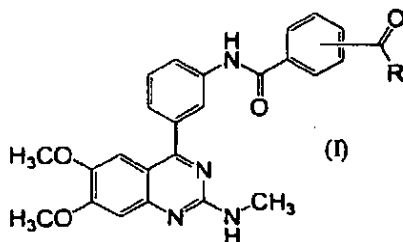
5 Es un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto seguro, que actúa de forma efectiva sobre el picor causado por enfermedad atópica, o sobre el picor en el que un fármaco esteroide o similar no es efectivo, a partir de la fase temprana.

Medios para resolver los problemas

Como resultado de estudios intensivos, los autores de la presente invención han encontrado la presente invención. Es decir, la presente invención se refiere a:

(1) un compuesto representado por la fórmula (I), sal del mismo, o hidrato del mismo:

10



en la que R representa hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, o amino opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

15 (2) el compuesto, sal del mismo, o hidrato del mismo de acuerdo con el punto (1) anterior, en el que R-C(=O)-, donde R representa hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, o amino opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, está unido a la posición meta o para;

(3) el compuesto, sal del mismo, o hidrato del mismo de acuerdo con los puntos (1) o (2) anteriores, en el que R representa hidroxilo, alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₃, o amino opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

20 (4) el compuesto, sal del mismo, o hidrato del mismo de acuerdo con puntos (1) o (2) anteriores, en los que R representa hidroxilo, metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi, metoxietoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, o dietilamino;

(5) ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de metilo, sal del mismo, o hidrato del mismo;

25 ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de etilo, sal del mismo, o hidrato del mismo; N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-metiltereftalamida, sal de la misma, o hidrato de la misma; ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de isopropilo, sal del mismo, o hidrato del mismo;

30 ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]isofalámico de isopropilo, sal del mismo, o hidrato del mismo; éster 2-metoxietílico de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico, sal del mismo, o hidrato del mismo; o

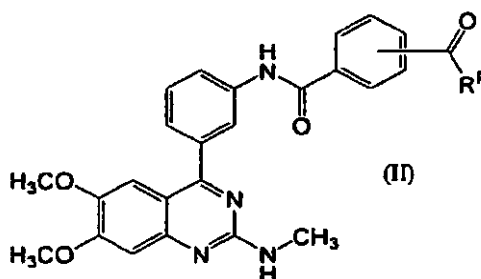
éster 2-metoxietílico del ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]isofalámico, sal del mismo, o hidrato del mismo;

35 (6) ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de metilo, sal del mismo, o hidrato del mismo;

(7) ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de etilo, sal del mismo, o hidrato del mismo;

(8) N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-metiltereftalamida, sal de la misma, o hidrato de la misma;

- (9) ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de isopropilo, sal del mismo, o hidrato del mismo;
- (10) ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]isofalámico de isopropilo, sal del mismo, o hidrato del mismo;
- 5 (11) éster 2-metoxietílico de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico, sal del mismo, o hidrato del mismo;
- (12) éster 2-metoxietílico del ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]isofalámico, sal del mismo, o hidrato del mismo;
- 10 (13) una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo, el compuesto, sal del mismo, o hidrato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (12) anteriores;
- (14) un agente antiprurítico para enfermedad atópica, que comprende como un ingrediente activo, el compuesto, sal del mismo, o hidrato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (12) anteriores;
- (15) el agente antiprurítico de acuerdo con el punto (14) anterior, en el que la enfermedad atópica es dermatitis atópica;
- 15 (16) un agente antiprurítico para picor en el que un fármaco esteroide y/o un agente antihistamínico no son efectivos, comprendiendo como ingrediente activo, el compuesto, sal del mismo, o hidrato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (12);
- (17) (17) el agente antiprurítico de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (14) a (16) anteriores, en el que la forma de dosificación es una preparación externa.
- 20 La presente invención también se refiere a:
- (P1) un compuesto representado por la fórmula (II), del mismo, o hidrato del mismo:



- 25 en la que R^P representa hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o amino opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ;
- (P2) el compuesto, sal del mismo, o hidrato del mismo de acuerdo con el punto (P1) anterior, en el que $R^P-C(=O)-$, donde R^P representa hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o amino opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , está unido en la posición para;
- (P3) el compuesto, sal del mismo, o hidrato del mismo de acuerdo con los puntos (P1) o (P2) anteriores, en el que R^P representa hidroxilo, alcoxi C_{1-3} o amino opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3} ;
- 30 (P4) el compuesto, sal del mismo, o hidrato del mismo de acuerdo con los puntos (P1) o (P2) anteriores, en el que RP representa hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, o dietilamino;
- (P5) ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de metilo, sal del mismo, o hidrato del mismo;
- 35 ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico, del mismo, o hidrato del mismo; o N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-metiltereftalamida, sal de la misma, o hidrato de la misma;
- (P6) una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo, el compuesto, sal del mismo, o hidrato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (P1) a (P5) anteriores;

(P7) un agente antiprurítico para enfermedad atópica, que comprende como un ingrediente activo, el compuesto, sal del mismo, o hidrato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (P1) a (P5) anteriores;

(P8) el agente antiprurítico de acuerdo con el punto (P7) anterior, en el que la enfermedad atópica es dermatitis atópica;

- 5 (P9) un agente antiprurítico para picor sobre el que no es efectivo un fármaco esteroide y/o un agente antihistamínico, comprendiendo como un ingrediente activo, el compuesto, sal del mismo, o hidrato del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (P1) a (P5);

(P10) el agente antiprurítico de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (P7) a (P9) anteriores, en el que la forma de dosificación es una preparación exterior.

10 **Efecto de la invención**

De los resultados de las pruebas como se describen más adelante, se encontró que el compuesto de la presente invención tiene un efecto antiprurítico excelente y también tiene un efecto excelente en términos de metabolismo. De acuerdo con ello, el compuesto de la presente invención es útil como un agente antiprurítico para picor causado por enfermedad atópica, entre otras cosas dermatitis atópica, o picor en el que un fármaco esteroide y/o un agente anti-histamínico no son efectivos.

15 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 muestra los números de comportamientos de rascado de ratones inducidos por oxazolona (Ejemplos 1, 4 y 5).

- 20 La Figura 2 muestra los resultados de hallazgos de síntomas cutáneos (después de un día) de ratones inducidos por oxazolona (Ejemplo 1, 4 y 5).

La Figura 3 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de cristales obtenido en el Ejemplo 22.

La Figura 4 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de cristales obtenido en el Ejemplo 23.

La Figura 5 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de cristales obtenido en el Ejemplo 24.

La Figura 6 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de cristales obtenido en el Ejemplo 25.

- 25 La Figura 7 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de cristales obtenido en el Ejemplo 26.

La Figura 8 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de cristales obtenido en el Ejemplo 27.

La Figura 9 muestra los números de comportamientos de rascado de ratones inducidos por oxazolona (Ejemplos 7, 14 y 21).

- 30 La Figura 10 muestra los resultados de hallazgos de síntomas cutáneos (después de un día) de ratones inducidos por oxazolona (Ejemplo 7, 14 y 21).

La Figura 11 muestra los resultados de hallazgos de síntomas cutáneos (después de 4 días) de ratones inducidos por oxazolona (Ejemplo 7, 14 y 21).

La Figura 12 muestra el número de comportamientos de rascado de ratones inducidos por oxazolona (Ejemplo 20).

- 35 La Figura 13 muestra los resultados de hallazgos de síntomas cutáneos (después de un día) de ratones inducidos por oxazolona (Ejemplo 20).

La Figura 14 muestra los resultados de hallazgos de síntomas cutáneos (después de 4 días) de ratones inducidos por oxazolona (Ejemplo 20).

Mejor modo para llevar a cabo la invención

La presente invención se describirá en detalle a continuación.

- 40 En la presente memoria descriptiva, la fórmula estructural de un compuesto puede indicar un cierto tipo de isómero, por razones de conveniencia. La presente invención incluye todos los isómeros generados debido a la estructura de un compuesto, tal como un isómero geométrico, un isómero óptico, un estereoisómero, o un tautómero y una mezcla isómera. Así, el compuesto de la presente invención no está limitado a las descripciones de una fórmula proporcionada por razones de conveniencia, pero que puede ser uno de tales isómeros o una mezcla de los
- 45 mismos. De acuerdo con ello, una forma ópticamente activa y una forma racémica pueden existir en el compuesto de la presente invención. En la presente invención, una forma ópticamente activa y una forma racémica no están limitadas y cualquiera de ellas están incluidas. Además, puede existir también un polimorfismo cristalino en el

compuesto de la presente invención. Un polimorfismo cristalino tal no está limitado tampoco y la presente invención pueden ser bien una forma de cristal individual o bien una mezcla de las mismas. Además, la presente invención también incluye una forma amorfa y el compuesto de la presente invención incluye un anhidrato y un hidrato. Además, la presente invención también incluye un así llamado metabolito, que se genera como resultado del metabolismo *in vivo* (oxidación, reducción, hidrólisis, conjugación, etc.) del compuesto (I) de la presente invención. Aun adicionalmente, un compuesto (un así llamado profármaco), que genera el compuesto (I) de la presente invención como un resultado del metabolismo *in vivo* (oxidación, reducción, hidrólisis, conjugación, etc.), también está incluido en la presente invención.

Las definiciones de términos, símbolos, y otros usados en la presente memoria descriptiva se explicarán a continuación y la presente invención se describirá en detalle más adelante.

El término "alquilo C₁₋₆" se usa en la presente memoria descriptiva para querer decir un grupo alquilo lineal o ramificado conteniendo 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos de alquilo C₁₋₆ pueden incluir metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 2-propilo (i-propilo), 2-metil-1-propilo (i-butilo), 2-metil-2-propilo (t-butilo), 1-butilo (t-butilo), 2-butilo (s-butilo), 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo y 2,3-dimetil-2-butilo.

Los ejemplos preferidos pueden incluir alquilo C₁₋₃ tal como metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 2-propilo (i-propilo), 2-metil-1-propilo (i-butilo), 2-metil-2-propilo (t-butilo), 1-butilo (n-butilo), o 2-butilo (s-butilo). Ejemplos más preferidos pueden incluir metilo y etilo.

El término "alcoxi C₁₋₆" se usa en la presente memoria descriptiva para querer decir un grupo oxi al que se une el "alquilo C₁₋₆" anteriormente definido. Ejemplos específicos de alcoxi C₁₋₆ puede incluir metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi, 2-metil-1-propoxi, 2-metil-2-propoxi, 1-butoxi, 2-butoxi, 1-pentoxi, 2-pentiloxi, 3-pentiloxi, 2-metil-1-butoxi, 3-metil-1-butoxi, 2-metil-2-butoxi, 3-metil-2-butoxi, 2,2-dimetil-1-propoxi, 1-hexiloxi, 2-hexiloxi, 3-hexiloxi, 2-metil-1-pentoxi, 3-metil-1-pentiloxi, 4-metil-1-pentoxi, 2-metil-2-pentoxi, 3-metil-2-pentoxi, 4-metil-2-pentoxi, 2-metil-3-pentiloxi, 3-metil-3-pentiloxi, 2,3-dimetil-1-butoxi, 3,3-dimetil-1-butoxi, 2,2-dimetil-1-butoxi, 2-etil-1-butoxi, 3,3-dimetil-2-butoxi y 2,3-dimetil-2-butoxi.

Los ejemplos preferidos pueden incluir alcoxi C₁₋₃ tales como metoxi, etoxi, 1-propoxi y 2-propoxi. Un ejemplo más preferido es metoxi.

Además, ejemplos de "alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆" o "alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₃" en las definiciones de R puede incluir metoximetoxi, etoximetoxi, metoxietoxi y etoxietoxi.

Ejemplos de "amino opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆" en la presente memoria descriptiva puede incluir amino, mono-alquilamino C₁₋₆ que está sustituido con el alquilo C₁₋₆ anteriormente mencionado (por ejemplo, metilamino, etilamino, t-butilamino, etc.), y dialquilamino C₁₋₆ (por ejemplo dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, etc.).

Los ejemplos preferidos pueden incluir amino, monoalquilamino C₁₋₃ y dialquilamino C₁₋₃. Ejemplos más preferidos pueden incluir grupos amino y monometilamino.

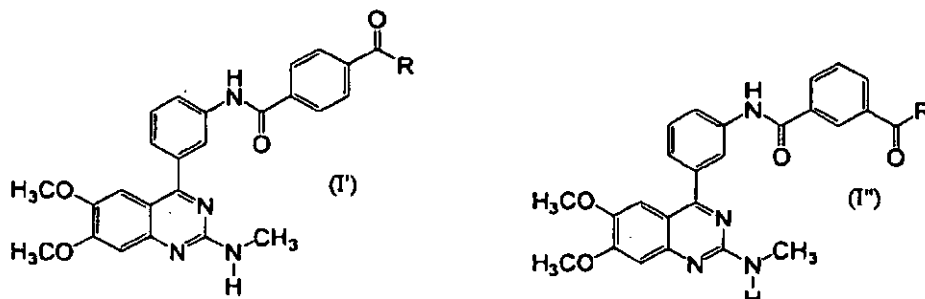
El tipo de una "sal" usada en la presente memoria descriptiva no está particularmente limitado, siempre que ello forme una sal conjuntamente con el compuesto de la presente invención y sea farmacológicamente aceptable. Ejemplos de una sal tal pueden incluir una sal de ácido inorgánico, una sal de ácido orgánico, una sal inorgánica básica y una sal de ácido o de base de un aminoácido.

Los ejemplos preferidos de una sal de ácido inorgánico pueden incluir clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato y fosfato. Los ejemplos preferidos de una sal de ácido orgánico pueden incluir acetato, succinato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, lactato, estearato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, p-toluenosulfonato y benzenosulfonato. Los ejemplos preferidos de una sal de base inorgánica pueden incluir: sales de metales alcalinos tales como una sal de sodio o una sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como una sal de calcio o una sal de magnesio; sales de aluminio; y sales de amonio. Los ejemplos preferidos de una sal de base orgánica pueden incluir una sal de dietilamina, una sal de dietanolamina, una sal de meglumina y una sal de N,N'-dibenciletlenodiamina.

Los ejemplos preferidos de una sal de aminoácido ácida pueden incluir aspartato y glutamato. Los ejemplos preferidos de una sal de aminoácido básico puede incluir una sal de arginina, una sal de lisina sal y una sal de ornitina.

En la presente memoria descriptiva, R-C(=O) en la fórmula (I) (en la que R representa hidroxilo, alcoxi C-6-6 opcionalmente sustituido con alcoxi C-6-6 o amino opcionalmente sustituido con alquilo C-6-6) puede estar unido en

cualesquiera posiciones sustituidas, a saber, la posición orto, meta, o para en un anillo de benceno al que se une. Se unen preferentemente a la posición meta o para. Es decir, es preferible un compuesto representado por la siguiente fórmula (I') o (I''):



5

[en la que R tiene las mismas definiciones como aquellas descritas anteriormente]. Ejemplos más preferidos de un compuesto tal pueden incluir:

ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de metilo, sal del mismo, o hidrato del mismo;

ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico, sal del mismo, o hidrato del mismo; y

10 N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-metilttereftalamida, sal de la misma, o hidrato de la misma.

El término "enfermedad atópica" se usa en la en la presente memoria descriptiva para querer decir dermatitis atópica, urticaria, asma bronquial, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc.

15 Cuando un compuesto de esta invención se está usando como un medicamento; está compuesto normalmente con ingredientes farmacéuticos adecuados para preparar los productos farmacéuticos para usar. No obstante, el uso de una forma de sustancia de fármaco del compuesto de la invención como un medicamento no debería negarse.

20 Los ingredientes farmacéuticos pueden incluir excipientes, aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, agentes colorantes, correctores del sabor, emulsionantes, tensioactivos, coadyuvantes de solución, agentes de suspensión, agentes isotonzadores, agentes tamponadores, conservantes, antioxidantes, estabilizantes, potenciadores de absorción, y similares, todos los cuales se usan en general en medicamentos. Si se desea, estos agentes se pueden combinar para usar.

Los excipientes pueden incluir, por ejemplo, lactosa, azúcar blanca y suave, glucosa, almidón de maíz, manitol, sorbitol, almidón, almidón alfa, dextrina, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero, silicato de aluminio, silicato de calcio, aluminometasilicato de magnesio, hidrógenofosfato de calcio y similares.

25 Los aglutinantes pueden incluir, por ejemplo, alcohol polivinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, goma de tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, macrogol, y similares.

Los lubricantes pueden incluir, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, talco, polietilenoglicol, sílice coloidal y similares.

30 Los agentes disgregantes pueden incluir, por ejemplo, celulosa cristalina, agar, gelatina, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina, pectina, hidroxipropilcelulosa sustituida de forma baja, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, carboximetilalmidón, carboximetilalmidón sódico y similares.

35 Los agentes colorantes pueden incluir sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, carmín, color caramelo, beta-caroteno, óxido de titanio, talco, fosfato sódico de riboflavina, amarillo de laca de aluminio y similares, que han sido aprobados como aditivos para medicamentos.

Los agentes correctores del sabor pueden incluir polvo de cacao, mentol, polvo aromático, aceite de menta, borneol, corteza de canela pulverizada y similares.

40 Los emulsionantes o los tensioactivos pueden incluir esteariltrietanolamina, sulfato de lauril sodio, ácido lauril aminopropiónico, lecitina, monoestearato de glicerina, éster de ácido graso de sacarosa, éster de ácido graso de glicerina y similares.

Los coadyuvantes de solución pueden incluir polietilenglicol, propilenglicol, benzoato de bencilo, etanol, colesterol, trietanolamina, carbonato sódico, citrato sódico, Polisorbato 80, nicotinamida y similares.

Los agentes de suspensión pueden incluir, además de los tensioactivos, polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

5 Los agentes de isotonización pueden incluir glucosa, cloruro de sodio, manitol, sorbitol y similares.

Los agentes tampón pueden incluir los tampones de fosfato, acetato, carbonato, citrato y similares.

Los conservantes incluyen metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares.

Los antioxidantes pueden incluir sulfito, ácido ascórbico, alfa-tocoferol y similares.

10 Los estabilizadores pueden incluir aquellos usados generalmente en medicamentos.

Los potenciadores de la absorción pueden incluir aquellos generalmente usados en medicamentos.

15 Los productos farmacéuticos descritos anteriormente pueden incluir: agentes antidiabéticos orales tales como comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, jarabes, trociscos, e inhalaciones; preparaciones externas tales como supositorios, pomadas, pomadas oftálmicas, esparadrapos, soluciones oftálmicas, gotas nasales, gotas óticas, emplastos y lociones; e inyecciones. Una formulación preferida es una preparación externa, que actúa directamente en el área afectada.

Los agentes orales pueden combinarse apropiadamente con los productos auxiliares descritos anteriormente para formar preparaciones. Además, las superficies de los agentes pueden recubrirse si fuera necesario.

20 Las preparaciones externas pueden combinarse apropiadamente con los productos auxiliares, en particular, excipientes, aglutinantes, correctores de sabor, emulsionantes, tensioactivos, coadyuvantes de disolución, agentes de suspensión, agentes de isotonización, conservantes, antioxidantes, estabilizantes o potenciadores de absorción para formar las preparaciones.

25 Las inyecciones pueden combinarse apropiadamente con los coadyuvantes, en particular, emulsionantes, tensioactivos, coadyuvantes de disolución, agentes de suspensión, agentes de isotonización, conservantes, antioxidantes, estabilizantes o potenciadores de absorción para formar las preparaciones.

30 La dosificación del producto farmacéutico de la presente invención es diferente dependiendo del grado de los síntomas, edad, sexo, peso corporal, forma de dosificación, el tipo de sales, las diferencias en sensibilidad al agente, el tipo específico de enfermedad, o similares. En general, en el caso de la administración oral, la dosificación del producto farmacéutico de la presente invención está entre aproximadamente 30 µg y 10 g (preferentemente entre 0,1 mg y 100 mg) por adulto por día. En el caso de una preparación externa, está entre 30 µg y 20 g (preferentemente entre 100 µg y 10 g) por adulto por día. En el caso de una inyección, está entre 30µg y 1 g (preferentemente entre 100 µg y 500 mg) por adulto por día. La dosis anteriormente mencionada se usa por día como una administración individual, o se divide entre 2 a 6 administraciones.

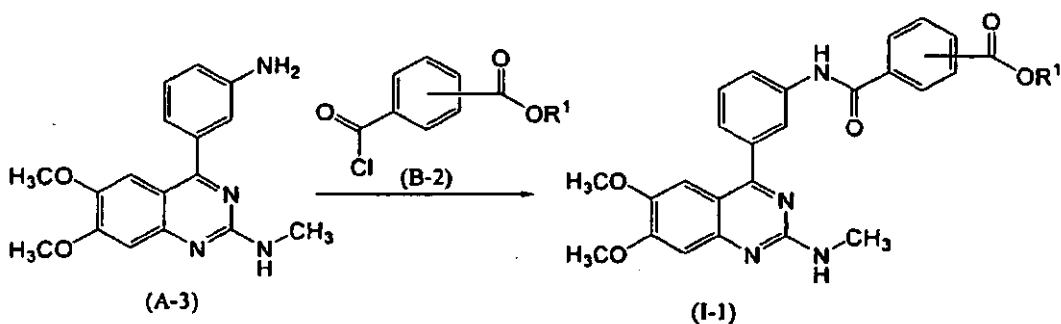
35 Compuestos de materias primas y diversos tipos de reactivos usados en la producción del compuesto de la presente invención pueden formar una sal, un hidrato, o un solvato. Tales compuestos y reactivos de de materias primas son diferentes dependiendo de un material de partida, un disolvente usado, o similar. Los tipos de tales compuestos y reactivos de materias primas no están particularmente limitados, hasta el punto de que no inhiben la reacción. Un disolvente usado también es diferente dependiendo de materias primas, reactivos, o similares. No hace falta decir que el tipo de un disolvente tal no está particularmente limitado, en la medida en que no inhibe la reacción y disuelve los materiales de partida hasta un cierto grado. Cuando el compuesto (I) de la presente invención se obtiene en una forma libre, una forma libre tal se convertirá en una sal que puede formarse por el compuesto anterior (I), o por un hidrato del mismo, de acuerdo con los procedimientos comunes.

40 El compuesto (I) de la presente invención se obtiene en una forma de una sal o hidrato del compuesto (I), estos componentes pueden convertirse en una forma libre del compuesto anterior (I) de acuerdo con procedimientos comunes.

45 Además, diversos isómeros (por ejemplo, un isómero geométrico, un isómero óptico, un isómero rotacional, un estereoisómero, un tautómero, etc.) obtenidos en relación al compuesto (I) de la presente invención pueden purificarse y aislarse por medios de separación ordinarios tales como recristalización, procedimiento de sal diastereómera, procedimiento de división enzimática, diversos tipos de cromatografía (por ejemplo, cromatografía en capa fina, cromatografía en columna, cromatografía de gases, etc.).

50 A continuación, se describirá un procedimiento para producir el compuesto de la presente invención que está representado por la fórmula (I).

El compuesto representado por la fórmula (I) se puede producir por procedimiento A, procedimiento B, o procedimiento C tal como se describe más adelante. Adicionalmente, el compuesto también se puede producir por el procedimiento D, que se describe en el documento WO99/37622. El procedimiento A, el procedimiento B y el procedimiento C se describirán en detalle más adelante. Sin embargo, el procedimiento de producción del compuesto de la presente invención no se limita a ellos.

(Procedimiento A)

10 [en el que R¹ representa alquilo C₁₋₆].

El procedimiento A es un procedimiento de permitir reaccionar a un compuesto (A-3) con un compuesto (B-2) que es cloruro de ácido en un disolvente inerte en presencia o ausencia de una base, tal como para producir el compuesto (I-1) de la presente invención. Como tal se puede usar un compuesto (B-2), un compuesto conocido, un compuesto disponible comercialmente, o un compuesto que se puede producir fácilmente a partir de un compuesto disponible comercialmente por un procedimiento que se lleva a cabo generalmente por aquellos expertos en la técnica. Ejemplos de un compuesto (B-2) tal pueden incluir éster metílico del ácido 4-clorocarbonilbenzoico y similares.

El compuesto (B-2) se puede usar en una cantidad de 1 a 10 veces y preferentemente de 1 a 2 veces el equivalente molar del compuesto (A-3).

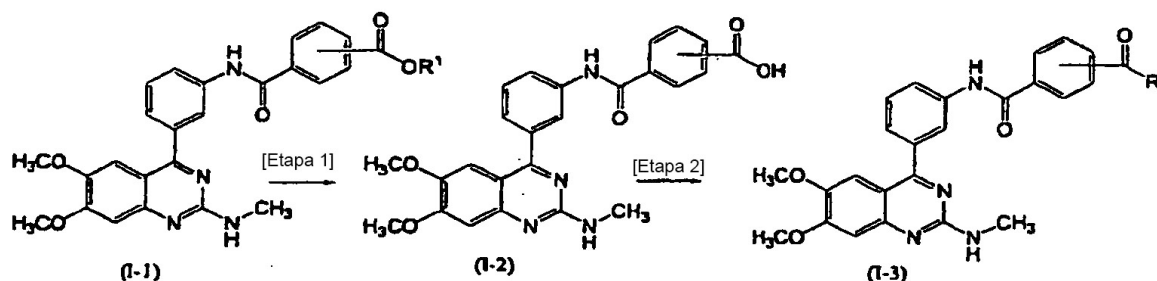
El tipo de un disolvente usado no está particularmente limitado, siempre que disuelva sustancias de partida en un cierto grado y siempre que no inhiba la reacción en la presente etapa. Ejemplos de un disolvente pueden incluir: hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno, o xileno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, o dioxano; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano o tetracloruro de carbono; bases orgánicas tales como piridina, o 2-, 3- o 4-picolina; agua; y una mezcla de estos disolventes. Los ejemplos preferidos son tetrahidrofurano o piridina.

El tipo de una base usado en el presente documento no está particularmente limitado, siempre que un compuesto de interés pueda obtenerse y siempre que no se generen subproductos no separables. Ejemplos de una base pueden incluir: bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, o carbonato de cesio; y bases orgánicas tales como piridina o trietilamina. Un ejemplo preferido es piridina.

La base mencionada anteriormente se puede usar en una cantidad de 1 a 10 veces y preferentemente de 1 a 4 veces el equivalente molar del compuesto (A-3).

La temperatura de reacción depende de un disolvente y un reactivo usados. Está generalmente entre -30°C y 180°C y preferentemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción depende de un disolvente usado y de la temperatura de reacción. Está generalmente entre 0,5 y 200 horas y preferentemente entre 1 y 100 horas.

(Procedimiento B)

5 [en el que R¹ tiene las mismas definiciones que aquellas descritas anteriormente y R' representa alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆; o amino opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆].

El procedimiento B es un procedimiento, que comprende: etapa 1 de obtener un compuesto de ácido carboxílico (I-2) como un resultado de la reacción de hidrólisis de un compuesto de éster (I-1); y etapa 2 de esterificar o amidar el compuesto de ácido carboxílico anterior (I-2), tal como para obtener el compuesto (I-3) de la presente invención.

10 **<Etapa (1): reacción de hidrólisis>**

El compuesto (I-2) se obtiene como un resultado de la reacción de hidrólisis básica del compuesto (I-1) en un disolvente inerte.

15 El tipo de un disolvente usado no está particularmente limitado, siempre que disuelva sustancias de partida en un cierto grado y siempre que no inhiba la reacción en la presente etapa. Ejemplos de un disolvente pueden incluir: hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno, o xileno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, o dioxano; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, t-butanol o etilenoglicol; agua; y una mezcla de estos disolventes. Los ejemplos preferidos son metanol o tetrahidrofurano.

20 El tipo de una base usado en el presente documento no está particularmente limitado, siempre que un compuesto de interés pueda obtenerse y siempre que no se generen subproductos no separables. Ejemplos de una base pueden incluir: bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de cesio, o una solución acuosa de los mismos; y bases orgánicas tales como piridina o trietilamina. Un ejemplo preferente es una solución acuosa de hidróxido de sodio.

25 La base mencionada anteriormente se puede usar en una cantidad de 1 a 100 veces y preferentemente de 1 a 20 veces el equivalente molar del compuesto (I-1).

La temperatura de reacción depende de un disolvente y un reactivo usados. Está generalmente entre -30°C y 180°C y preferentemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción depende de un disolvente usado y de la temperatura de reacción. Está generalmente entre 0,5 y 200 horas y preferentemente entre 1 y 100 horas.

30 **<Etapa (2): Esterificación o amidación de compuesto (I-2)>**

El compuesto (I-3) se obtiene como un resultado de la reacción de condensación del compuesto (I-2) con alcohol o amina correspondientes, usando un agente de condensación, en un disolvente inerte en la presencia o ausencia de una base.

35 Como tal alcohol o amina correspondiente, se puede usar un compuesto conocido, un compuesto comercialmente disponible, o un compuesto que se pueda producir fácilmente a partir de un compuesto comercialmente disponible por un procedimiento que se lleve a cabo generalmente por aquellos expertos en la técnica. Ejemplos de un compuesto tal pueden incluir metanol, etanol y metilamina. El alcohol o amina anteriores se pueden usar en una cantidad de 1 a 10 veces y preferentemente de 1 a 3 veces el equivalente molar del compuesto (I-2).

El tipo de un disolvente usado no está particularmente limitado, siempre que disuelva sustancias de partida en un cierto grado y siempre que no inhiba la reacción en la presente etapa. Ejemplos de un disolvente pueden incluir: hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno, o xileno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, o dioxano; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, o carbonato de dietilo; amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, hexametilfosforamida, o N-metilpirrolidona; y una mezcla de estos disolventes. Un ejemplo preferido es dimetilformamida.

El tipo de un agente de condensación usado en el presente documento no está limitado particularmente, mientras se pueda obtener un compuesto de interés y no se generen subproductos no separables. Ejemplos de un agente de condensación pueden incluir: carbodiimidas tales como dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC: WSC); y agentes condensantes de fosfina tales como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) o cianofosfonato de dietilo (DEPC). Un ejemplo preferido de un agente de condensación usado en el presente documento es WSC.

El agente condensante mencionado anteriormente se puede usar en una cantidad de 1 a 10 veces y preferentemente de 1 a 3 veces el equivalente molar del compuesto (I-2).

El tipo de una base usado en el presente documento no está particularmente limitado, siempre que un compuesto de interés pueda obtenerse y siempre que no se generen subproductos no separables. Ejemplos de una base pueden incluir: soluciones acuosas de bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, o carbonato de cesio; y bases orgánicas tales como piridina o trietilamina. Un ejemplo preferido es trietilamina.

La base mencionada anteriormente se puede usar en una cantidad de 1 a 10 veces y preferentemente de 1 a 3 veces el equivalente molar del compuesto (I-2).

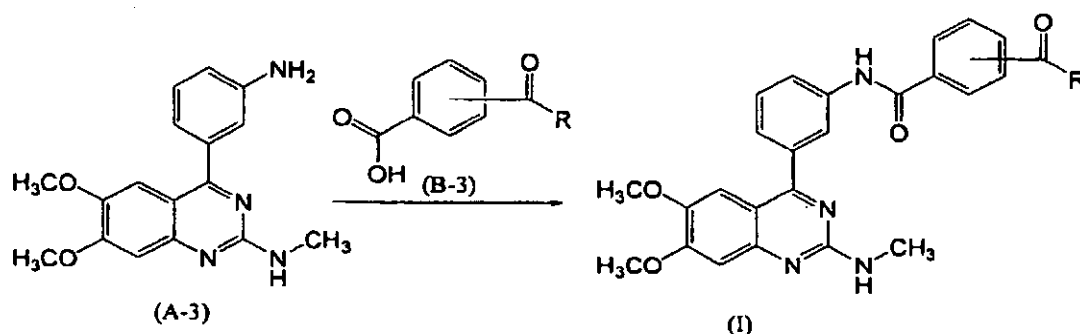
Si se desea, se puede usar como un aditivo 4-dimetilaminopiridina o 1-hidroxibenzotriazol para acelerar la reacción. El aditivo anteriormente mencionado se puede usar en una cantidad de 0,1 a 10 veces y preferentemente 0,1 a 3 veces el equivalente molar del compuesto (I-2).

La temperatura de reacción no está particularmente limitada. Está generalmente entre -30°C y 180°C y preferentemente entre 0°C y 80°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado. Está generalmente entre 0,5 y 200 horas y preferentemente entre 1 y 100 horas.

Se está destacando que la etapa presente también puede llevarse a cabo por el procedimiento de anhídrido mixto usando cloroformiato de etilo acetato de etilo, o similar.

(Procedimiento C)



[en el que R tiene las mismas definiciones que aquellos descritos anteriormente].

Este procedimiento es un procedimiento para someter el compuesto (A-3) a una reacción de condensación con ácido carboxílico correspondiente (B-3), usando un agente de condensación, en un disolvente inerte en presencia o ausencia de una base, tal como para producir el compuesto (I).

Como tal se puede usar un compuesto (B-3), un compuesto conocido, un compuesto disponible comercialmente, o un compuesto que se puede producir fácilmente a partir de un compuesto disponible comercialmente por un procedimiento que se lleva a cabo generalmente por aquellos expertos en la técnica. Un ejemplo de un compuesto

tal de este tipo (B-3) es éster monometílico del ácido tereftálico, que se puede producir fácilmente a partir de ácido tereftálico.

El compuesto (B-3) se puede usar en una cantidad de 1 a 10 veces y preferentemente de 1 a 3 veces el equivalente molar del compuesto (A-3).

5 El tipo de un disolvente usado no está particularmente limitado, siempre que disuelva sustancias de partida en un cierto grado y siempre que no inhiba la reacción en la presente etapa. Ejemplos de un disolvente pueden incluir: hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno, o xileno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, o dioxano; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, o carbonato de dietilo; amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, hexametilfosforamida, o N-metilpirrolidona; y una mezcla de estos disolventes. Un ejemplo preferido es dimetilformamida.

10 El tipo de un agente de condensación usado en el presente documento no está limitado particularmente, mientras se pueda obtener un compuesto de interés y no se generen subproductos no separables. Ejemplos de un agente de condensación pueden incluir: carbodiimidas tales como dicitohexilcarbodiimida (DCC) o N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC: WSC); y agentes condensantes de fosfina tales como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) o cianofosfonato de dietilo (DEPC). Un ejemplo preferido de un agente de condensación usado en el presente documento es WSC. El aditivo mencionado anteriormente se puede usar en una cantidad de 1 a 10 veces y preferentemente de 1 a 3 veces el equivalente molar del compuesto (A-3).

15 El tipo de una base usado en el presente documento no está particularmente limitado, siempre que un compuesto de interés pueda obtenerse y siempre que no se generen subproductos no separables. Ejemplos de una base pueden incluir: soluciones acuosas de bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, o carbonato de cesio; y bases orgánicas tales como piridina o trietilamina. Un ejemplo preferido es trietilamina.

20 La base mencionada anteriormente se puede usar en una cantidad de 1 a 10 veces y preferentemente de 1 a 3 veces el equivalente molar del compuesto (A-3).

Si se desea, se puede usar como un aditivo 4-dimetilaminopiridina o 1-hidroxibenzotriazol para acelerar la reacción. El aditivo anteriormente mencionado se puede usar en una cantidad de 0,1 a 10 veces y preferentemente 0,1 a 3 veces el equivalente molar del compuesto (A-3).

25 La temperatura de reacción depende de un disolvente y un reactivo usados. Está generalmente entre -30°C y 180°C y preferentemente entre 0°C y 80°C.

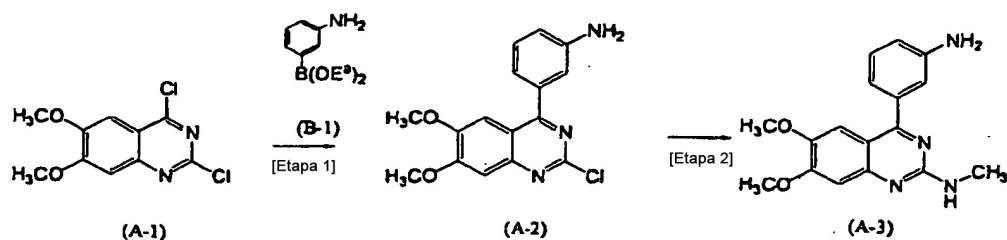
El tiempo de reacción depende de un disolvente usado y de la temperatura de reacción. Está generalmente entre 0,5 y 200 horas y preferentemente entre 1 y 100 horas.

Se está destacando que la etapa presente también puede llevarse a cabo por el procedimiento de anhídrido mixto usando cloroformiato de etilo, acetato de etilo, o similar.

35 (Procedimiento de producción de intermedio)

El compuesto (A-3) que es un intermedio usado comúnmente en procedimientos A, B y C, se puede producir por el procedimiento descrito en el ejemplo de producción 7 del documento WO99/37622. En otro procedimiento distinto del anterior, el compuesto (A-3) está sintetizado por el siguiente procedimiento de producción intermedio, por ejemplo:

40



[en el que E^a representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o dos E^a forman conjuntamente alquileno C₂₋₃ opcionalmente sustituido por metilo].

El presente procedimiento de producción comprende: etapa 1 de someter un compuesto (A-1) y un compuesto (B-1) que actúan como un reactivo de metal boro a una reacción de acoplamiento como reacción de Suzuki, en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio (0), en la atmósfera de gas inerte o sin tal atmósfera, en presencia o ausencia de una base y en presencia o ausencia de aditivos, tal como para producir un compuesto (A-2); y etapa 2 de convertir el grupo cloro del compuesto (A-2) a un grupo metilamino, tal como para producir un compuesto (A-3) que es el intermedio del compuesto de la presente invención.

<Etapa (1): Reacción de acoplamiento>

La presente etapa es una etapa de permitir al compuesto (A-1) reaccionar con el compuesto (B-1) en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio (0), en presencia de una base, en presencia o ausencia de aditivos y en la atmósfera de gas inerte o sin tal atmósfera, de modo que se produzca el compuesto intermedio (A-2). La presente etapa se puede llevar a cabo de acuerdo con publicaciones descritas en S. P. Stanforth, *Tetrahedron* (1998), 54, 263., N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* (1995), 95, 2457, etc. Más específicamente, la presente etapa se puede llevar a cabo con referencia a las condiciones de reacción, a las operaciones llevadas a cabo después de la reacción, a un procedimiento de purificación, etc., que se describen en el ejemplo de producción 1 más adelante.

El compuesto (A-1) es un compuesto conocido. Un producto comercialmente disponible se puede adquirir y usar como el compuesto (A-1).

El tipo de compuesto (B-1) usado para acoplamiento no está limitado particularmente, siempre que un compuesto de interés pueda obtenerse y no se generen subproductos no separables. Los ejemplos del compuesto (B-1) pueden incluir ácido 3-aminofenilbórico, un 1/2 sulfato del mismo y un hidrato del mismo. Preferentemente, se usa 1/2 sulfato de ácido 3-aminofenilbórico. El compuesto (B-1) se puede usar en una cantidad de 0,5 a 10 veces y preferentemente de 0,5 a 1,5 veces el equivalente molar del compuesto (A-1).

El tipo de un disolvente usado no está particularmente limitado, siempre que disuelva sustancias de partida en un cierto grado y siempre que no inhiba la reacción en la presente etapa. Ejemplos específicos de un disolvente pueden incluir: amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica, hidrocarburos aromáticos o N-metilpirrolidona; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno, xileno o mesitileno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o éter dimetílico de dietilenoglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenoglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol, o éter etilenoglicolmonometílico; nitrilos tales como acetonitrilo o isobutironitrilo; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo o sulfolano; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, o carbonato de dietilo; agua; y un disolvente mixto de estos disolventes. Los ejemplos preferidos pueden incluir tolueno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, agua y un disolvente mixto de estos disolventes. El tipo de un catalizador de paladio (0) usado no está limitado particularmente, siempre que un compuesto de interés pueda obtenerse y no se generen subproductos no separables. Ejemplos de un catalizador de paladio (0) pueden incluir tetrakis(trifenilfosfina)paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, bis(dibencilidenoacetona)paladio, bis(tri-t-butilfosfina)paladio, negro de paladio, diversos tipos de complejos de paladio que llegan a ser precursores de paladio (0) como se describe más adelante y un catalizador de paladio (0) generado en un sistema de reacción tal como un resultado de combinación con diversos tipos de ligandos como se describen más adelante.

Es decir, los tipos de diversos tipos de complejos de paladio que llegan a ser precursores de paladio (0) no están particularmente limitados, siempre que un compuesto de interés pueda obtenerse y no se generen subproductos no separables. Ejemplos específicos de tales complejos de paladio pueden incluir acetato de paladio, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio, diclorobis(tri-o-tolilfosfina)paladio y diclorobis(trisciclohexilfosfina)paladio.

El tipo de un ligando no está particularmente limitado, siempre que un compuesto de interés pueda obtenerse y no se produzcan subproductos no separables. Ejemplos específicos de un ligando tal pueden incluir 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (BINAP), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno (Xantfos), tri-t-butilfosfina, tri(4-metilfenil)fosfina, tri-2-furilfosfina, 2-(di-t-butilfosfina)bifenilo, 2-(dicrolohexilfosfina)bifenilo, triciclohexilfosfina, 2-dicrolohexilfosfina-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, tetrafluoroborato de di-t-butilfosfonio y 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno. Un ejemplo preferente es tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0).

El catalizador de paladio (0) anteriormente mencionado se puede usar en una cantidad de 0,01 a 5 veces y preferentemente 0,01 a 0,1 veces el equivalente molar del compuesto (A-1).

El tipo de una base usado no está particularmente limitado, siempre que un compuesto de interés pueda obtenerse y siempre que no se generen subproductos no separables. Ejemplos específicos de una base pueden incluir: bases inorgánicas tales como fosfato de tripotasio, fosfato trisódico, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de cesio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, acetato sódico, hidróxido de bario, hidróxido de potasio, fluoruro de potasio, o fluoruro de cesio; alcóxidos de metales tales

como etóxido de sodio o t-butóxido de sodio; acetatos de metales alcalinos tales como acetato de sodio o acetato de potasio; y bases orgánicas tales como trietilamina. Una base preferida es carbonato de sodio.

La base mencionada anteriormente se puede usar en una cantidad de 1 a 100 veces y preferentemente de 1 a 20 veces el equivalente molar del compuesto (A-1).

- 5 El tipo de un aditivo usado no está particularmente limitado, siempre que un compuesto de interés pueda obtenerse y siempre que no se generen subproductos no separables. Ejemplos específicos de un aditivo pueden incluir cloruro de litio, cloruro sódico, bromuro de litio, bromuro de sodio y bromuro de tetrabutilamonio.

El aditivo mencionado anteriormente se puede usar en una cantidad de 1 a 100 veces y preferentemente de 1 a 10 veces el equivalente molar del compuesto (A-1).

- 10 La temperatura de reacción no está particularmente limitada. Está generalmente entre -30°C y 180°C y preferentemente entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado. Está generalmente entre 0,5 y 200 horas y preferentemente entre 1 y 100 horas.

- 15 Cuando la reacción se lleva a cabo en la atmósfera de gas inerte, el tipo de tal gas inerte no está particularmente limitado a menos que ello inhiba la reacción en la presente etapa. Los ejemplos específicos pueden incluir argón o nitrógeno.

<Etapa 2>

La presente etapa es una etapa de permitir reaccionar al compuesto (A-2) con metilamina en un disolvente inerte, tal como para obtener el compuesto (A-3).

- 20 La metilamina mencionada anteriormente se puede usar en una cantidad de 1 a 200 veces y preferentemente de 1 a 40 veces el equivalente molar del compuesto (A-2).

El tipo de un disolvente usado no está particularmente limitado, siempre que disuelva sustancias de partida en un cierto grado y siempre que no inhiba la reacción en la presente etapa. Ejemplos de un disolvente pueden incluir: hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno, o xileno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, o dioxano; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, t-butanol o etilenglicol; agua; y una mezcla de estos disolventes. Los ejemplos preferidos son isopropanol y tetrahidrofurano.

- 25 El procedimiento de añadir metilamina usado no está particularmente limitado, siempre que un compuesto de interés pueda obtenerse y siempre que no se generen subproductos no separables. Por ejemplo, se puede añadir metilamina en forma de gas, una solución tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano o agua, o una sal tal como clorhidrato. Se añade preferentemente metilamina como una solución de metanol.

- 30 La temperatura de reacción no está particularmente limitada. Está generalmente entre -30°C y 180°C y preferentemente entre 0°C y 150°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado. Está generalmente entre 0,5 y 200 horas y preferentemente entre 1 y 100 horas.

- 35 En la presente etapa, en general, se usa un reactor herméticamente sellado que es resistente a presión, tal como un reactor de acero inoxidable.

Los cristales del compuesto (I) de la presente invención pueden producirse de forma estable a una escala industrial, produciendo el compuesto (I), disolviendo el compuesto anterior calentando en un solvente específico y después enfriando la solución obtenida en agitación para cristalización, o recristalizando el compuesto obtenido.

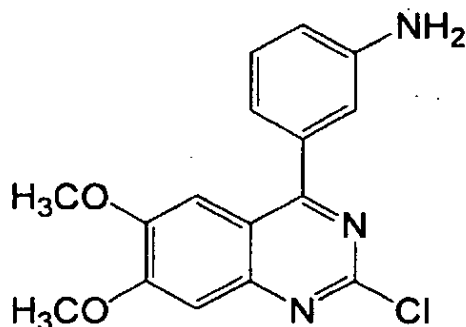
40 Ejemplos

El compuesto de la presente invención se puede producir por los procedimientos descritos en los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos se proporcionan sólo para propósitos ilustrativos. Ejemplos específicos como se describen a continuación no se desean para limitar el alcance de la invención en ningún caso. Además, diversas modificaciones pueden también elaborarse dentro del alcance de la presente invención.

- 45 Compuestos, a los que están unidos nombres de publicación o similares, se produjeron de acuerdo con las publicaciones o similares.

Ejemplo de producción 1

Síntesis de 3-(2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)fenilamina

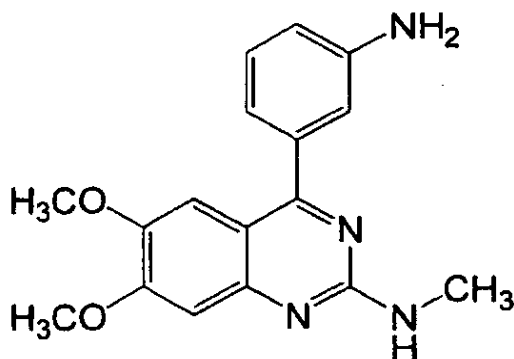


Se suspendieron veinticinco gramos de 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina en 2,25 l de una solución mezclada constituida por tolueno:tetrahidrofurano: una solución de carbonato de sodio 2 N = 1:1:1. A la mezcla de reacción se añadieron 21,5 g de ácido 3-aminofenilbórico 1/2 sulfato y la mezcla se desgasificó, la atmósfera en el recipiente de reacción se substituyó por nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadieron 2,23 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), seguida por agitación a 60°C en una atmósfera de nitrógeno. Dieciocho horas después del inicio de la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 1,2 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y la agitación se continuó. Treinta horas más tarde, se añadieron adicionalmente 1,2 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó adicionalmente. Cuarentaiocho horas después del inicio de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y se transfirió después dentro de un embudo de separación, tal como separando una fase orgánica. La fase orgánica obtenida se lavó con 300 ml de salmuera y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. El secante se eliminó haciéndolo pasar a través de 250 g de gel de sílice. El gel de sílice se lavó con 1,5 l de acetato de etilo y las fases orgánicas obtenidas se combinaron y concentraron a sequedad. El residuo se trituró con 200 ml de acetato de etilo y el sólido obtenido se filtró después. El sólido se lavó con 100 ml de éter dietílico y 200 ml de una solución mezclada constituida por n-heptano:acetato de etilo = 1:1 y se secó sometido a aireación proporcionando 28,2 g de un producto de interés. Rendimiento: 92,5%

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,86 (3H, s), 4,01 (3H, s), 5,40 (2H, a), 6,79 (1H, dd, J=1,6, 8,0 Hz), 6,93 (1H, da, J = 8,0 Hz), 7,02 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,24 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,41 (1H, s), 7,43 (1H, s).

20 Ejemplo de producción 2

Síntesis de [4-(3-aminofenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il]metilamina



25 Catorce gramos de 3-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)fenilamina se suspendieron en 135 ml de una solución mezclada constituida por tetrahidrofurano:isopropanol = 2:1. A la mezcla de reacción se añadieron 89 ml de una solución de metilamina en metanol y la mezcla de reacción se agitó en un reactor de tubo sellado resistente a presión a 130°C durante 24 horas. Después la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con 300 ml de acetato de etilo y después se lavó con 300 ml de agua. Se extrajo una capa de agua con 100 ml de acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lavó con 100 ml de salmuera. La fase orgánica se separó y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro. El secante se eliminó por filtración, la fase orgánica se

concentró hasta sequedad y el producto resultante se trituró con un disolvente mixto constituido por acetato de etilo:tetrahidrofurano = 3:1. El sólido obtenido se filtró y el filtrado se lavó después con acetato de etilo y se secó en aireación proporcionando 10 g de un producto de interés. El filtrado se adsorbió sobre una columna de gel de sílice de 50 g y se eluyó después con una solución mezclada constituida por acetato de etilo: metanol = 9:1 y el eluyente se concentró a sequedad. El residuo se trituró con acetato de etilo y el sólido obtenido se filtró después. El sólido se lavó con éter dietílico y se sometió a aireación proporcionando 1,4 g de un producto de interés. Rendimiento total: 82,9%

RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 3,12 (3H, d, J = 5,2 Hz), 3,80 (2H, sa), 3,82 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,30 (1H, a), 6,83 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz), 6,99 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,04 (1H, da, J = 8,0 Hz), 7,07 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,30 (1H, t, J = 8,0 Hz).

Ejemplo de producción 3

Procedimiento alternativo para síntesis de 3-(2-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)fenilamina (ejemplo de producción 1)

A 634 g de carbonato de sodio (5,98 mol) se añadieron 2,91 kg de agua en una atmósfera de nitrógeno, seguido por agitación para disolución. A la solución se añadieron 3,0 l de tetrahidrofurano, 431 g de monohidrato de ácido 3-aminofenilbórico (2,78 mol), 30,4 g de trifenilfosfina (0,116 mol) y 26,0 g de dicloropaladio (0,116 mol) en este orden. A la mezcla se añadió gota a gota una solución de 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina (600 g; 2,32 mol) en tetrahidrofurano (12,0 l) durante 2 horas agitando mientras a 60°C, seguido por agitación a la misma temperatura durante 16 horas. A la mezcla se añadieron 3,0 kg de una solución de cloruro de sodio al 5% y 12,0 l de tetrahidrofurano en este orden, y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora y se dejó enfriar hasta 25°C. La mezcla se filtró a través de celite eliminando el material insoluble y el filtrado se transfirió a embudo separador y la fase orgánica se separó. A la capa orgánica separada se añadieron 150 g de sulfato de magnesio anhidro y 60,0 g de carbón activo y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora y se dejó enfriar hasta 25°C. La mezcla se filtró a través de celite eliminando la materia insoluble y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo 6,0 l de agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se recogieron cristales precipitados por filtración. Los cristales recogidos se secaron a 50°C a presión reducida proporcionando 730 g de un producto de interés. Rendimiento: 62,1%

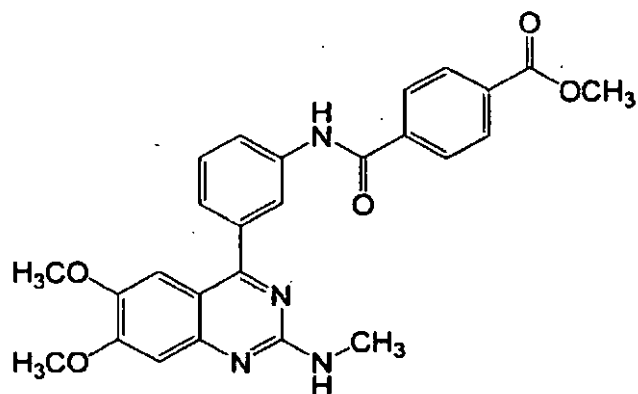
Ejemplo de producción 4

Procedimiento alternativo para síntesis de [4-(3-aminofenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il]metilamina (ejemplo de producción 2)

Se suspendieron doscientos gramos de 3-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)fenilamina (contenido 124 g; 0,394 mol) en bruto en una solución mezclada constituida por 1,2 l de tetrahidrofurano y 0,6 l de isopropanol. Se añadieron a la mezcla 1,2 l de una solución de metilamina en metanol y la mezcla se agitó en un autoclave SUS a 90°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta 25°C y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron 1,0 litros de agua y 4,0 l de cloroformo y la mezcla se agitó a 50°C para 0,5 horas y se dejaron enfriar hasta 25°C. La mezcla se filtró a través de celite eliminando el material insoluble y el filtrado se transfirió a embudo separador y se separó la fase orgánica. A la capa orgánica separada se añadieron 50,0 g de sulfato de magnesio anhidro y 20,0 g de carbón activo y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora y se dejó enfriar hasta 25°C. La mezcla se filtró a través de celite eliminando la materia insoluble y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo 904 ml de cloroformo y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora y se agitó durante toda una noche después de apagar el calentador. Después la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 2 horas y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se secaron a 50°C a presión reducida proporcionando 76,3 g de un producto de interés. Rendimiento: 38,7%.

Ejemplo 1

Síntesis de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de metilo

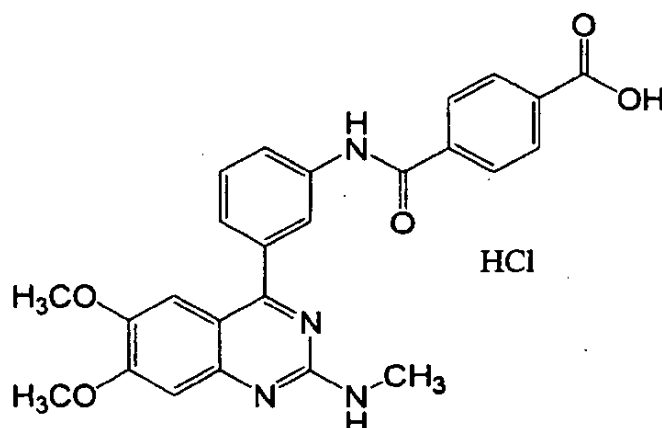


5 A una solución de 16,8 g de [4-(3-aminofenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il]metilamina y 8,6 g de piridina disueltos en 300 ml de tetrahydrofurano se añadió 11,8 g de éster metílico de ácido 4-clorocarbonilbenzoico a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 24 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 100 ml de dimetilsulfóxido, la mezcla se fraccionó entre un disolvente mixto constituido por 2.000 ml de acetato de etilo y 1.000 ml de tetrahydrofurano y 1.000 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la fase orgánica se separó. La fase de agua se extrajo adicionalmente con una mezcla de disolventes constituida por 500 ml de acetato de etilo y 500 ml de tetrahydrofurano. La fase orgánica combinada se lavó después con 1.000 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y 1.000 ml de salmuera en este orden y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El secante se eliminó por filtración con 100 g de un lecho corto de gel de sílice básico, seguido por lavar bien con 2.000 ml de acetato de etilo. El eluyente combinado se concentró a presión reducida y el producto en bruto obtenido se suspendió y se trituró en un disolvente mixto constituido por 100 ml de tetrahydrofurano y 500 ml de éter dietílico. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron dos veces con 100 ml de éter dietílico y se secaron en aireación a 50°C durante 5 horas proporcionando 13,8 g del cristales del compuesto del título (rendimiento: 53,2%).

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,88 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,74 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,99 (1H, s), 7,00 (1H, sa), 7,17 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,87 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,08 (4H, s), 8,20 (1H, sa), 10,61 (1H, s).

Ejemplo 2

20 **Síntesis de clorhidrato de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico**



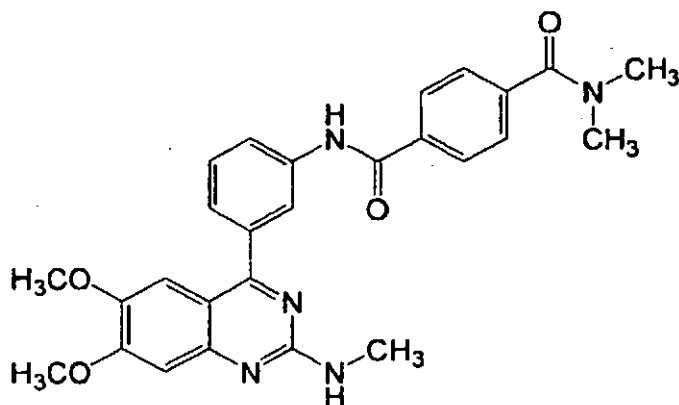
25 A una solución de 2,5 g de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de metilo disuelto en un disolvente mixto constituido por 50 ml de tetrahydrofurano y 25 ml de metanol se añadieron 11,3 ml de una solución de hidróxido sódico 5 N, seguida por agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se ajustó hasta ser ácida por adición de ácido clorhídrico 5 N y el sólido obtenido se filtró después, se lavó

con 10 ml de agua y 20 ml de éter y se secó en aireación proporcionando 2,5 g de un producto de interés. Rendimiento: 95,3%.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,05 (3H, sa), 3,82 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,32 (1H, s), 7,54 (1H, da, $J = 8,0$ Hz), 7,55 (1H, sa), 7,61 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,06 (4H, s), 8,35 (1H, sa), 10,71 (1H, s).

5 Ejemplo 3

Síntesis de N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N',N'-dimetiltereftalamida



10 A una solución de 100 mg de clorhidrato de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)tereftalámico disueltos en 2 ml de dimetilformamida se añadieron 60 mg de WSC, 41 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 42 μl de trietilamina y 10 mg de 4-dimetilaminopiridina, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron 200 de una solución de dimetilamina en tetrahydrofurano, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 2 ml de tetrahydrofurano y la mezcla de reacción se fraccionó después de la adición de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio.

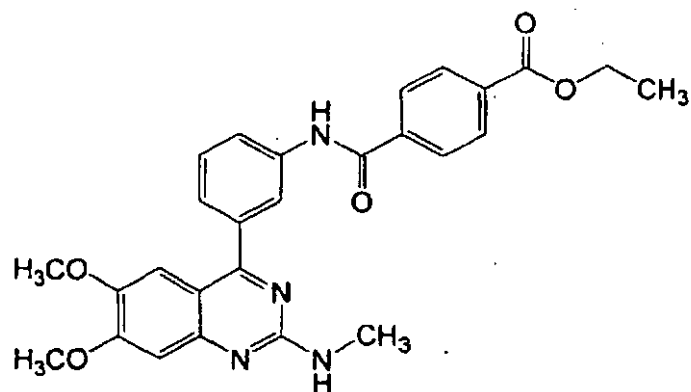
15 La fase orgánica se extrajo con 10 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio anhidro se retiró por filtración y la fase orgánica se concentró hasta sequedad y el residuo se trituró con una solución mezclada constituida por acetato de etilo:n-heptano = 1:1. El sólido obtenido se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó en aireación proporcionando 85 mg de un producto de interés. Rendimiento: 87%.

20 RMN de ^1H (CD_3OD) δ (ppm): 3,01 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,99 (3H, s), 7,11 (1H, s), 7,27 (1H, s), 7,52 (1H, ddd, $J = 1,6, 1,6, 8,0$ Hz), 7,57 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,58 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,81 (1H, ddd, $J = 1,6, 2,0, 8,0$ Hz), 8,04 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,19 (1H, t, $J = 2,0$ Hz).

Los siguientes compuestos de Ejemplos 4 a 10 se sintetizaron por procedimientos similares a Ejemplo 3, usando el compuesto de Ejemplo 2 como una sustancia de partida y usando también el alcohol o amina correspondiente.

25 Ejemplo 4

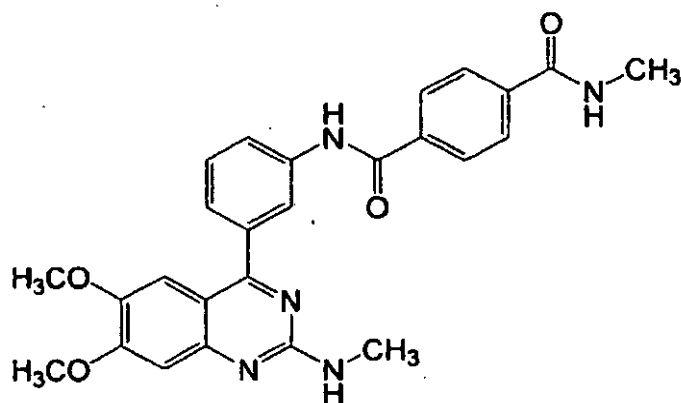
Síntesis de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de etilo



RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,33 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,84 (3H, d, $J = 4,8$ Hz), 3,74 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,34 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 6,99 (1H, s), 7,00 (1H, sa), 7,17 (1H, s), 7,47 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,55 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,88 (1H, da, $J = 8,0$ Hz), 8,08 (4H, s), 8,20 (1H, sa), 10,61 (1H, s).

5 Ejemplo 5

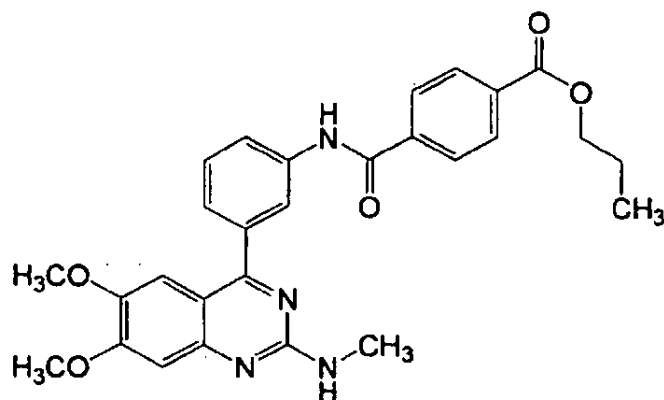
Síntesis de N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-metiltireftalamida



10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,81 (3H, d, $J = 4,4$ Hz), 2,90 (3H, d, $J = 5,2$ Hz), 3,75 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,99 (1H, s), 7,01 (1H, sa), 7,18 (1H, s), 7,46 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,55 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,89 (1H, da, $J = 8,0$ Hz), 7,96 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,04 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,21 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 8,59 (1H, a), 10,53 (1H, s).

Ejemplo 6

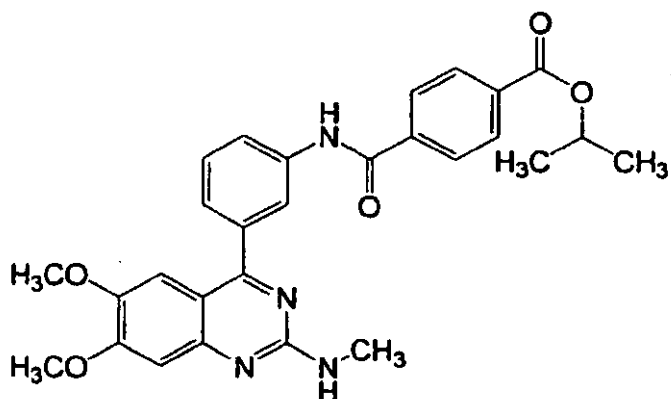
Síntesis de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de propilo



RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,99 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,76 (2H, m), 2,90 (3H, d, J = 5,2 Hz), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,28 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,01 (1H, s), 7,03 (1H, sa), 7,19 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,90 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,11 (4H, s), 8,22 (1H, sa), 10,65 (1H, s).

5 Ejemplo 7

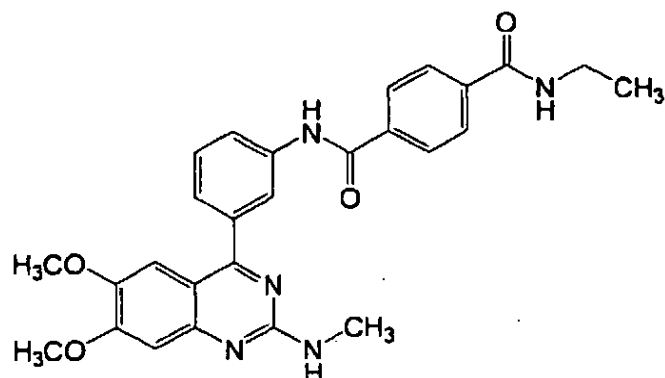
Síntesis de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4 il)fenil]tereftalámico de isopropilo



10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,35 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,90 (3H, d, J = 5,2 Hz), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,18 (1H, m), 7,01 (1H, s), 7,03 (1H, sa), 7,19 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,91 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,09 (4H, s), 8,22 (1H, sa), 10,65 (1H, s).

Ejemplo 8

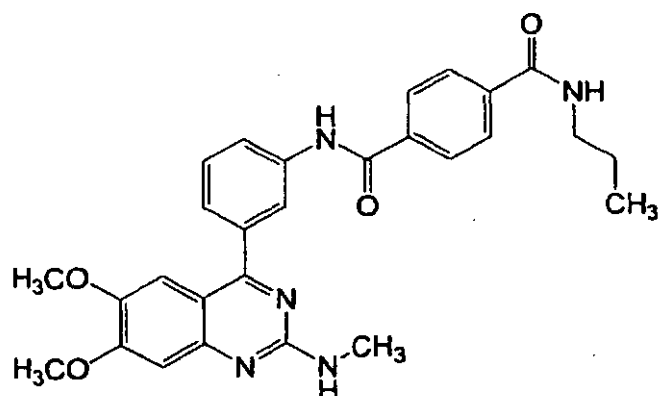
Síntesis de N-[3-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il]-N'-etiltereftalamida



RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,15 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,91 (3H, d, $J = 4,8$ Hz), 3,32 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,94 (3H, s), 7,01 (1H, s), 7,03 (1H, sa), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,91 (1H, da, $J = 8,0$ Hz), 7,98 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,06 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,22 (1H, da), 8,64 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 10,55 (1H, s).

5 Ejemplo 9

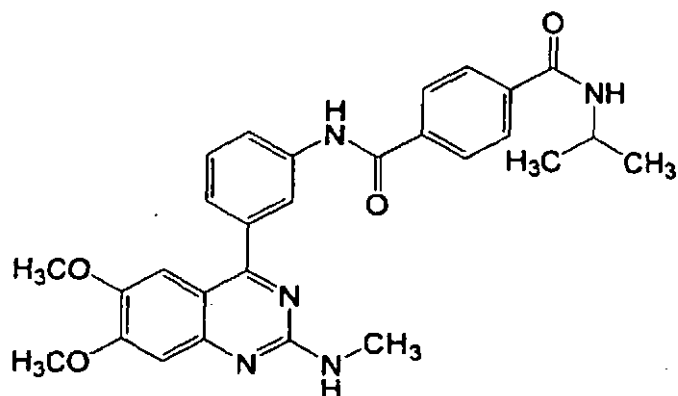
Síntesis de N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-propiltereftalamida



10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,91 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,56 (2H, m), 2,91 (3H, d, $J = 4,8$ Hz), 3,25 (2H, c, $J = 6,0$ Hz), 3,76 (3H, s), 3,94 (3H, s), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, sa), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,91 (1H, da, $J = 8,0$ Hz), 7,98 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,06 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,22 (1H, sa), 8,62 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 10,55 (1H, s).

Ejemplo 10

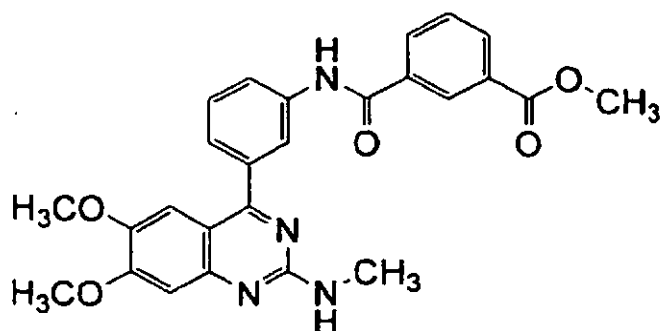
15 Síntesis de N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N-isopropiltereftalamida



RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,19 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,91 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,76 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,12 (1H, m), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, sa), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,92 (1H, da, J = 8,0 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,22 (1H, sa), 8,34 (1H, d, J = 7,6 Hz), 10,55 (1H, s).

5 Ejemplo 11

Síntesis de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-1-isoftálico de metilo

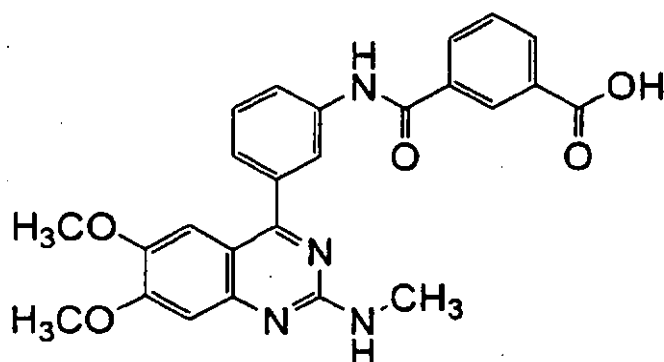


Una mezcla de 2,00 g (6,44 mmol) de 3-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)fenilamina, 1,75 g (9,71 mmol) de éster monometílico de ácido isoftálico, 2,7 ml de trietilamina, 1,00 g de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y 2,00 g de clorhidrato de WSC, se suspendió en 15 ml de dimetilformamida, seguido por agitación a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el residuo obtenido por destilación de disolvente a presión reducida se sometió después a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-heptano). En adelante, un precipitado sólido con acetato de etilo-hexano se recogió por filtración y se secó sometido a aireación proporcionando 2,65 g del compuesto del título (rendimiento: 87%).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,91 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,76 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,93 (3H, s), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, sa), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, da, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,72 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,92 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,17 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,22 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,26 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,56 (1H, t, J = 1,6 Hz), 10,67 (1H, s).

Ejemplo 12

Síntesis de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-1-isoftálico



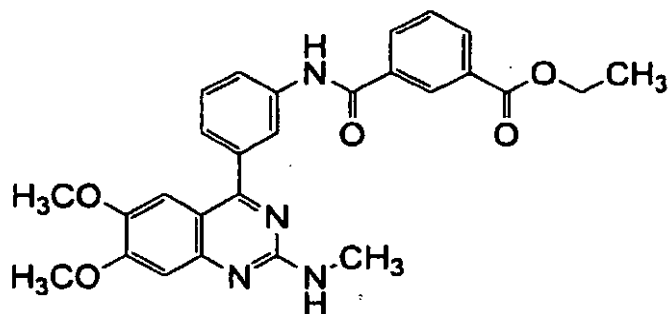
5 A una solución de 2,49 g (5,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 11 como se obtuvo anteriormente disuelta en un disolvente mixto constituido por 40 ml de tetrahidrofurano y 40 ml de etanol se añadieron 15 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, seguida por agitar a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con 15 ml de ácido clorhídrico 1 N y se añadieron a ella 60 ml de agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó en aire caliente proporcionando 3,31 g del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,91 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,76 (3H, s), 3,94 (3H, s), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, sa), 7,20 (1H, s), 7,48 (1H, da, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,92 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,15 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,22 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,23 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,56 (1H, t, J = 1,6 Hz), 10,65 (1H, s).

Los siguientes compuestos de Ejemplos 13 a 19 se sintetizaron por procedimientos similares a Ejemplo 3, usando el compuesto del Ejemplo 12 mencionado anteriormente como una sustancia de partida y usando también el alcohol o la amina correspondiente.

Ejemplo 13

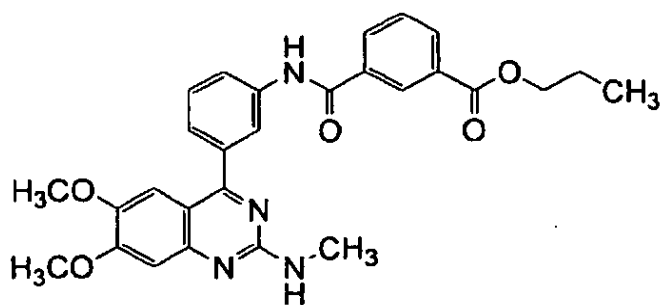
15 **Síntesis de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil-1-isoftálico de etilo**



20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,91 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,38 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, sa), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, da, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,71 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,92 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,17 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,22 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,25 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,54 (1H, t, J = 1,6 Hz), 10,67 (1H, s).

Ejemplo 14

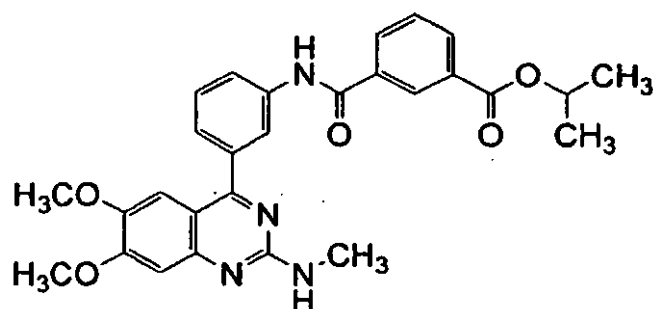
Síntesis de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil-1-isoftálico de propilo



5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,99 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,76 (2H, ct, J = 7,2, 6,8 Hz), 2,91 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,29 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, sa), 7,19 (1H, s), 7,49 (1H, da, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,72 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,91 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,18 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,22 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,25 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,54 (1H, t, J = 1,6 Hz), 10,67 (1H, s).

Ejemplo 15

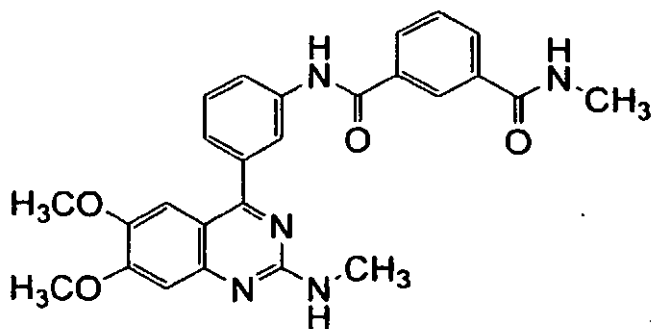
Síntesis de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]isofáltico de isopropilo



10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,36 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,91 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,19 (1H, septeto, J = 6,4 Hz), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, sa), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, da, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,71 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,91 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,15 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,21 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,24 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,52 (1H, t, J = 1,6 Hz), 10,67 (1H, s).

Ejemplo 16

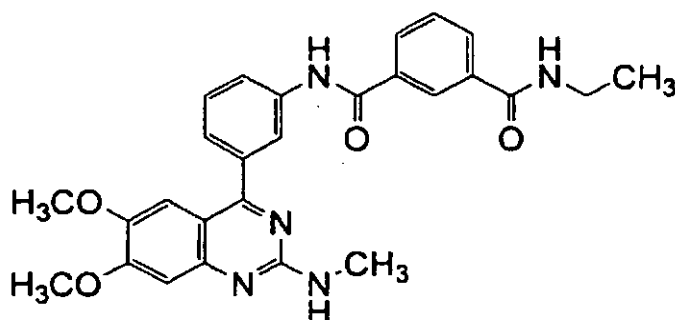
Síntesis de N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-metilisofaltamida



5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,82 (3H, d, J = 4,4 Hz), 2,91 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, sa), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, da, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,64 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,91 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,02 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,10 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,22 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,42 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,60 (1H, ca, J = 4,8 Hz), 10,58 (1H, s).

Ejemplo 17

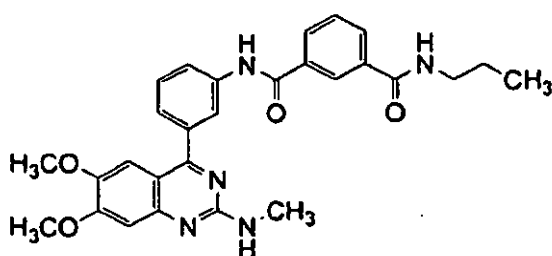
Síntesis de N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-etilsoftalamida



10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,15 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,91 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,33 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, sa), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, da, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,63 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,92 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,03 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,09 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,22 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,42 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,63 (1H, ta, J = 5,4 Hz), 10,58 (1H, s).

Ejemplo 18

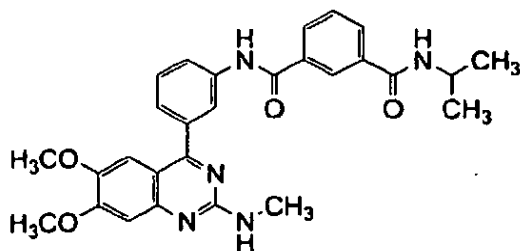
15 Síntesis de N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-propilsoftalamida



20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,56 (2H, ct, J = 7,2, 6,4 Hz), 2,91 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,25 (2H, dt, J = 6,4, 5,4 Hz), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, sa), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, da, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,63 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,92 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,04 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,09 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,22 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,42 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,62 (1H, ta, J = 5,4 Hz), 10,59 (1H, s).

Ejemplo 19

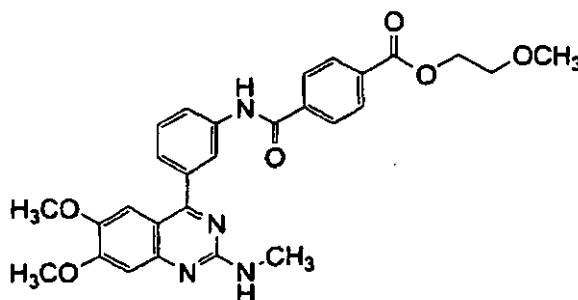
Síntesis de N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-isopropilsoftalamida



5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,19 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,91 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,13 (1H, septeto, J = 6,4 Hz), 7,01 (1H, s), 7,02 (1H, sa), 7,19 (1H, s), 7,48 (1H, da, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,62 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,93 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,04 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,08 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,22 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,40 (1H, da), 8,41 (1H, t, J = 1,6 Hz), 10,59 (1H, s).

Ejemplo 20

Éster 2-metoxietílico del ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico

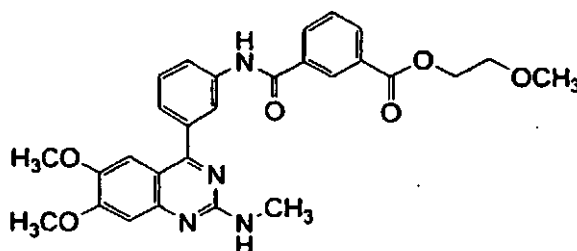


10 Una mezcla constituida por 55 mg (0,11 mmol) de clorhidrato de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico, 40 μl (0,51 mmol) de 2-metoxietanol, 47 μl de trietilamina, 17 mg de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y 35 mg de clorhidrato de WSC, se suspendió en 2 ml de dimetilformamida, seguido por
 15 agitación a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó después sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido por filtración y la destilación de disolvente a presión se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-heptano). En adelante, un precipitado sólido con acetato de etilo-hexano se recogió por filtración, y se secó en condiciones de aireación proporcionando 40 mg del compuesto del título (rendimiento: 70%).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,91 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,32 (3H, s), 3,69 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,45 (2H, m), 7,01 (1H, s), 7,03 (1H, sa), 7,19 (1H, s), 7,49 (1H, da, J = 7,6 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,90 (1H, da, J = 7,6 Hz), 8,11 (4H, s), 8,12 (1H, t, J = 1,8 Hz), 10,65 (1H, s).

Ejemplo 21

Éster 2-metoxietílico del ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]isoftalámico



El compuesto del título se obtuvo por un procedimiento que era equivalente a un procedimiento similar al Ejemplo 3 usando el compuesto de Ejemplo 12 como una sustancia de partida y también usando 2-metoxietanol.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,91 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,32 (3H, s), 3,69 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,46 (2H, m), 7,01 (1H, s), 7,03 (1H, sa), 7,19 (1H, s), 7,49 (1H, da, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,73 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,92 (1H, da, J = 8,0 Hz), 8,17 (1H, dt, J = 8,0, 1,6 Hz), 8,22 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,26 (1H, dt, J = 8,0, 1,6 Hz), 8,54 (1H, t, J = 1,6 Hz), 10,68 (1H, s).

Ejemplo 22

10 **Cristales anhidro 1 de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de metilo (Ejemplo 1)**

A 75,28 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 se añadieron 9 ml de acetonitrilo y la mezcla se calentó en un baño de aceite para disolución y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, y se secó a 50°C durante toda una noche produciendo los cristales del título.

Ejemplo 23

15 **Cristales anhidro 2 de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de metilo (Ejemplo 1)**

A 52,93 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 se añadieron 12 ml de 2-propanol y la mezcla se calentó en un baño de aceite para disolución y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, y se secó a 50°C durante toda una noche produciendo los cristales del título.

20 **Ejemplo 24**

Cristales hidrato 1 de N-[3-(6,7-dimetoloxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de metilo (Ejemplo 1)

25 A 75,71 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 se añadieron 15 ml de acetona y la mezcla se calentó en un baño de aceite para disolución y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, y se secó a 50°C durante toda una noche produciendo los cristales del título.

Ejemplo 25

Cristales hidrato 2 de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de metilo (Ejemplo 1)

30 A 75,88 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 se añadieron 16 ml de metanol y la mezcla se calentó en un baño de aceite para disolución y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, y se secó a 50°C durante toda una noche produciendo los cristales del título.

Ejemplo 26

Cristales hidrato 3 de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de metilo (Ejemplo 1)

35 A 49,90 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 se añadieron 2 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se calentó en un baño de aceite para disolución y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron adicionalmente 10 ml de agua a la mezcla, que se dejó reposar. El precipitado se recogió por filtración, y se secó a 50°C durante toda una noche produciendo los cristales del título.

Ejemplo 27

40 **Ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de metilo amorfo (Ejemplo 1)**

A 36,49 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 se añadieron 0,2 ml de dimetilsulfóxido disolviendo el compuesto. Posteriormente, se añadieron adicionalmente 10 ml de agua a la mezcla, que se dejó reposar. El precipitado se recogió por filtración y se secó a 50°C durante toda una noche produciendo la sustancia amorfa del título.

45 **Ejemplo 28**

Procedimiento alternativo produciendo cristales anhidro 1 de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de metilo (Ejemplo 1)

Se agitó una suspensión constituida por 10,00 g (55,51 mmol) de tereftalato de monometilo y 90 ml de 1,2-dimetoxietano, mientras que se enfría en un baño frío a 10°C. A la suspensión se añadieron 2,0 ml de N,N-dimetilformamida y 6,61 g (52,75 mmol) de cloruro de tionilo en este orden. La suspensión se agitó en calentamiento a 60°C a 65°C durante 1 hora y se dejó enfriar. Posteriormente, la suspensión se agitó adicionalmente mientras que se enfrió en un baño de hielo. Posteriormente, se añadieron gota a gota 6,83 g (52,82 mmol) de diisopropiletilamina a la mezcla. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Treinta minutos después de que la temperatura interna hubo alcanzado 20°C, la agitación se terminó. La mezcla de reacción se situó en un matraz de berenjena de 200 ml, seguido por medición proporcionando 109,49 g de una solución mezclada constituida por [cloruro de monometilitereftalato/diisopropiletilamina] (el contenido de cloruro de monometilitereftalato: 8,89 g) en forma de una solución canela clara.

Posteriormente, se agitó una suspensión constituida por 9,50 g (30,00 mmol) de [4-(3-aminofenil)-6,7-dimetoxiquinazolin-2-il]metilamina y 380 ml de tetrahidrofurano, mientras que se enfrió a 0°C. A la suspensión se añadieron gota a gota durante 1 hora 80,71 g de la solución mezclada anterior constituida por [cloruro de monometilitereftalato/diisopropiletilamina] (el contenido de cloruro de monometilitereftalato: 6,55 g; 33,00 mmol). La mezcla se agitó después a 0°C durante 11 horas. Posteriormente, se añadieron 190 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción enfriando mientras a 0°C y se añadieron después gota a gota a ella 380 g de una solución de hidrógenocarbonato de sodio al 5%. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se añadieron 190 ml de acetato de etilo. Después de la extracción, la fase orgánica se separó, y se lavó con 190 g de una solución de cloruro de sodio al 5% y 190 ml de agua (dos veces) en este orden. La fase orgánica se concentró a presión reducida a 40°C. Se añadieron al residuo 143 ml de metanol y la mezcla se agitó calentando a 40°C. Treintatres minutos después del comienzo de la agitación, la temperatura de un baño de aceite se fijó a 75°C. Posteriormente, 30 minutos después de que la temperatura interna hubo excedido de 60°C, la temperatura del baño de aceite se fijó a 50°C. Cuando se disminuyó la temperatura ambiente a 55°C, se añadieron gota a gota 143 ml de 2-propanol a ella. Posteriormente, la temperatura interna se enfrió gradualmente a 27,3°C y la mezcla se agitó después a 20°C durante 17 horas. Los cristales precipitados se sometieron a filtración al vacío y lo resultante se lavó con una solución mezclada constituida por 14,3 ml de metanol y 14,3 ml de 2-propanol. Lo resultante se aspiró con un conducto a vacío durante 10 minutos extrayendo líquidos proporcionando 15,72 g de un producto bruto de interés (cuerpo húmedo; el contenido de un producto de interés: 13,31 g) en forma de cristales amarillos pálidos (rendimiento: 93.9%).

Una suspensión constituida por 15,48 g del producto en bruto de interés (cuerpo húmedo) (el contenido del producto de interés: 13,11 g; 27,00 mmol) y 40 ml de dimetilsulfóxido se agitaron en calentamiento a 60°C y se disolvieron los cristales. La solución obtenida se sometió a filtración aclaradora y se lavó con 10 ml de dimetilsulfóxido. El filtrado se transfirió a un recipiente de vidrio de cuatro cuellos de 1.000 ml, que previamente se habían calentado con una camisa de agua caliente de 60°C y el residuo se lavó con 10 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla se agitó después en calentamiento a 60°C. Posteriormente, se añadieron 119 ml de 2-propanol gota a gota a esta solución y se situaron en la mezcla 49,3 mg de cristales iniciadores del producto de interés. Posteriormente, se añadieron gota a gota a la mezcla adicionalmente 60 ml de 2-propanol. Esta suspensión se agitó a 60°C durante 2 horas, la temperatura de la camisa se fijó a 80°C y la suspensión se agitó de forma continua en calentamiento durante 16,5 horas. Posteriormente, se añadieron gota a gota 120 ml de 2-propanol a la suspensión y 3 horas después, se añadieron adicionalmente 362 ml de 2-propanol gota a gota a ella. Posteriormente, la mezcla se enfrió gradualmente a 20°C (10°C/h) y se agitó después a la misma temperatura. Cincuenta y cinco horas después, los cristales precipitados se recogieron por filtración, y los cristales se lavaron con una solución mezclada constituida por 2,6 ml de dimetilsulfóxido y 24 ml de 2-propanol. Los cristales se lavaron adicionalmente con 40 ml de 2-propanol y después se aspiraron con un conducto de vacío extrayendo líquido. Los cristales obtenidos se secaron a presión reducida proporcionando 9,84 g de un producto de interés en forma de cristales amarillos (rendimiento: 73.7%).

Con el fin de confirmar el efecto del compuesto de la presente invención como un agente antiprurítico, los autores de la presente invención han llevado a cabo la siguiente prueba.

Ejemplo de prueba 1

Evaluación de compuestos en modelo de comportamiento de rascado inducido por oxazolona

<Procedimiento de prueba>

Como animales de prueba, se usaron ratones hembra NC/Nga de 5 semanas de edad comercialmente disponibles (Japan SLC, Inc. y CRJ, Inc.). Para aclimatación, los ratones pasaron un periodo de cría preliminar de 7 días. A partir de entonces, sólo se usaron para la prueba animales en los que no se halló ningún cambio en un estado general y en los que el peso corporal se incrementó favorablemente.

(1) Sensibilización e inducción

La sensibilización se llevó a cabo aplicando una vez 20 µl de una solución de acetona (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) que contenía 4-etoximetileno-2-fenil-2-oxazolin-5-ona al 0,5% (en adelante en este documento

abreviada como "oxazolona"; Sigma) a cada uno de los pabellones auriculares izquierdo y derecho de ratones de 6 semanas de edad, que habían pasado un periodo de aclimatación.

Se llevó a cabo inducción aplicando 10 µl de oxazolona al 0,3% al pabellón auricular izquierdo de cada ratón, 3 veces en total, a intervalos de 2-3 días desde el 5º día después de la sensibilización.

5 (2) Medición de comportamiento de rascado

Para evaluación de objetivos, el comportamiento de rascado de cada ratón se midió automáticamente usando un dispositivo Micro Act (NeuroScience, Inc.). Una pieza de imán (diámetro: 1 mm; longitud: 3 mm; NeuroScience) se insertó dentro de la piel de la pata izquierda trasera de cada ratón anestesiado con éter dietílico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) durante el día antes de la medición a más tardar. Inmediatamente después el comportamiento de rascado se ha inducido por aplicación de oxazolona, el ratón se transfirió dentro de una cámara (diámetro: 11 cm; altura: 18 cm) con una bobina. A partir de entonces, la corriente eléctrica inducida por el movimiento del imán insertado dentro de la pata del ratón se midió durante un cierto periodo de tiempo. Se detectó una forma de onda característica que refleja tal comportamiento de rascado por el dispositivo de Micro Act, y la frecuencia de aparición de la forma de la onda se contó como un número de comportamientos de rascado.

15 (3) Evaluación de las sustancias de prueba

Preparación de las sustancias de prueba: Los compuestos de Ejemplos 1, 4, 5, 7, 14, 20 y 21 se prepararon, de tal forma que ellos tuvieron una concentración de 0,1-0,3% en base a la concentración de un disolvente mixto (acetona:etanol = 1:1). Con respecto a los grupos de las sustancias de prueba, se determinaron los siguientes 5 grupos: (1) grupo normal - un grupo de aplicación de disolvente mixto (acetona:etanol = 1:1); (2) grupo de control - un grupo de aplicación de disolvente mixto (acetona:etanol = 1:1); (3) un grupo de aplicación de un compuesto de Ejemplo 1; (4) un grupo de aplicación de un compuesto de Ejemplo 4; y (5) un grupo de aplicación de un compuesto de Ejemplo 5. Además, se determinaron los siguientes 5 grupos: (1) grupo normal - un grupo de aplicación de disolvente mixto (acetona:etanol = 1:1); (2) grupo de control - un grupo de aplicación de disolvente mixto (acetona:etanol = 1:1); (3) un grupo de aplicación de un compuesto de Ejemplo 7; (4) un grupo de aplicación de un compuesto de Ejemplo 14; y (5) un grupo de aplicación de un compuesto de Ejemplo 21. Además, se determinaron los siguientes 3 grupos: (1) grupo normal - un grupo de aplicación de disolvente mixto (acetona:etanol = 1:1); (2) grupo de control - un grupo de aplicación de disolvente mixto (acetona:etanol = 1:1); (3) un grupo de aplicación de un compuesto de Ejemplo 20. Los ratones se dividieron en cada grupo, de tal forma que el número de comportamientos de rascado llegó a ser uniforme en base al número de comportamientos de rascado obtenidos durante la 2ª inducción.

Evaluación de sustancia de prueba: Se aplicaron diez microlitros de una sustancia de prueba (sólo se aplicó el disolvente mezclado (acetona:etanol = 1:1) al grupo normal y al grupo control) 1 hora antes de la tercera aplicación de oxazolona. Se llevó a cabo la evaluación de la sustancia de prueba, usando, como un indicador, el número de comportamientos de rascado obtenidos durante 2 horas después de inducción de la tercera aplicación de oxazolona (el disolvente mixto (acetona: etanol = 1: 1) se aplicó al grupo normal). Además, se llevó a cabo otra evaluación en base a síntomas cutáneos. Es decir, con respecto a hallazgos de comportamientos de rascado obtenidos antes de la 3ª aplicación de oxazolona y 1 día ó 4 días después de la aplicación, a saber, con respecto a cada de los puntos de (1) abrasión y (2) sangrado/erosión, 4 estadios de calificación que varían desde 0 hasta 3 (0: no hay síntomas; 1: ligero; 2: moderado; y 3: grave) se llevaron a cabo. Así, usando la diferencia en las puntuaciones obtenidas antes y después de inducción con oxazolona como un indicador, se evaluó el comportamiento de rascado. Tal clasificación se llevó a cabo para cada punto y la puntuación total se definió como la puntuación de cada individuo.

<Resultados de la prueba>

(1) Los resultados de medición con respecto al número de comportamientos de rascado se muestran en las Figuras 1, 9 y 12 (grupo normal: n = 11; los otros grupos: n = 17 en la Figura 1; cada grupo: n = 10 en las Figuras 9 y 12).

(2) Los resultados de medición con respecto a síntomas cutáneos se muestran en las Figuras 2, 10, 11, 13 y 14.

Las Figuras 2, 10 y 13 son gráficas hechas en base al valor obtenido restando la puntuación obtenida antes de la administración de la puntuación obtenida 1 día después de la administración y las Figuras 11 y 14 son gráficas hechas en base al valor obtenido restando la puntuación obtenida antes de la administración de la puntuación obtenida 4 días después de la administración (grupo normal: n = 11; los otros grupos: n = 17 en la Figura 2; grupo normal: n = 8; los otros grupos: n = 9 en las Figuras 10 y 11; cada grupo: n = 8 en las Figuras 13 y 14).

A partir de estos resultados, se encontró que los compuestos de la presente invención suprimen comportamiento de rascado y también suprimen deterioro en síntomas cutáneos causado por tal comportamiento de rascado, teniendo de este modo un efecto antiprurítico excelente.

Ejemplo de prueba 2

Experimento para evaluar potencia de inducción de enzima metabolizadora de fármaco (CYP) usando hepatocitos humanos criopreservados

<Operaciones de prueba>

5 Se descongelaron rápidamente hepatocitos humanos criopreservados (XenoTeck) a 37°C, y se obtuvieron células viables usando Kit de Aislamiento de Hepatocitos (Nosan Corporation). After cells prepared were diluted with ice cold William's Medium E (10% FBS, +PSG) to give a concentration of 5×10^5 viable cells/mL, the cells were seeded onto a 48-well collagen-coated plate (BD Biosciences) at a concentration of 1×10^5 cells/cm² and cultured at 37°C in 5% CO₂ for 24 hours. Después, el medio se sustituyó por Hepato-STIM (marca registrada: BD Biosciences) (+ EGF, PSG, -FBS), y las células se cultivaron adicionalmente a 37°C en CO₂ al 5% durante 24 horas. Se usó Hepato-STIM (+EGF, PSG, -FBS) como medio de cultivo y las células se incubaron con medio de cultivo conteniendo compuesto de prueba, p-naftoflavona (en adelante en este documento abreviada como P-NF, SIGMA) usada como un control positivo de CYP1A en seres humanos, o conteniendo rifampicina (en adelante en este documento abreviada como Rif, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) usada como un control positivo de CYP3A4 humano a 37°C en CO₂ al 5% durante aproximadamente 48 horas. El medio de cultivo que contiene compuesto de ensayo, p-NF o Rif se sustituyó cada 24 horas. El compuesto de prueba, p-NF y Rif se disolvieron cada uno en dimetilsulfóxido (DMSO: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y el medio de cultivo que contiene compuesto de ensayo (concentraciones finales; 1, 3 y 10 µM), p-NF (concentración final; 10 µM) o Rif (concentración final; 10 µM) se preparó añadiéndolos a Hepato-STIM (+EGF, PSG, - FBS), respectivamente. La concentración final de DMSO se fijó hasta ser 0,1% y el medio de cultivo conteniendo DMSO al 0,1% se usó para control. Después de la finalización del tratamiento, las células se lavaron con PBS una vez y el ARN total se purificó usando el Kit de Purificación de ARN Total (Applied Biosystems). El ARN total purificado se sometió a reacción de transcripción reversa usando Reactivos de Transcripción Reversa de TaqMan (Applied Biosystems) sintetizando ADNc, donde el oligo dT se usó como un cebador. La reacción se llevó a cabo usando sistema de PCR de Gen Amp 9700 a 25°C durante 10 minutos, seguido por sistema de PCR de Gen Amp a 48°C durante 60 minutos. Entonces, la transcriptasa reversa se desactivó a 95°C durante 10 minutos. Los niveles de ARNm para CYP1A1 y GAPDH se cuantificaron usando Kit de Reactivos Nucleares de SYBR Green PCR (Applied Biosystems) y aquellos para CYP1A2 y aquel de CYP3A4 se midieron usando Kit de Reactivos Nucleares de PCR de Taqman (Applied Biosystems) y Sistema de Detección de Secuencias ABI Prism 7900 (Applied Biosystems). Las secuencias de cebador y las condiciones de PCR usadas para cuantificación de cada ARNm se muestran en Las Tablas 1 y 2, respectivamente.

Secuencias de cebador

[Tabla 1]

Objetivo	Nombre	Secuencia
CYP1A1	hCYP1A1_F1	tggtctcccttctctacactctgt (SEC ID N.º: 1)
	hCYP1A1_R1	atthccctattacattaatcaatggttct (SEC ID N.º: 2)
CYP1A2	hCYP1A2_F_EJCP	gttcctgcagaaaacagtcca (SEC ID N.º: 3)
	hCYP1A2_R_EJCP	ctgtgcttgaacagggcac (SEC ID N.º: 4)
	hCYP1A2_probe_EJCP	agcactatcaggactttgacaagaacagtgtct (SEC ID N.º: 5)
CYP3A4	hCYP3A4_F_m	gcaggaggaaattgatgcagtt (SEC ID N.º: 6)
	hCYP3A4_R_x	gtcaagatactccatctgtagcacagt (SEC ID N.º: 7)
	hCYP3A4_probe_m	Acccaataaggcaccaccacatga (SEC ID N.º: 8)
GAPDH	hGAPDH_F	gaaggtgaaggtcggagtc (SEC ID N.º: 9)
	hGAPDH_R	gaagatggtgatggatttc (SEC ID N.º: 10)

Condiciones de PCR

[Tabla 2]

Temperatura	Tiempo	
95	10 minutos	
94	15 segundos	Desnaturalización
58	20 segundos	Fusión
72	30 segundos	Reacción de elongación
* Un ciclo constituido por desnaturalización, fusión y la reacción de elongación, se repitió 50 veces.		

5 <Cálculo de capacidad para inducir CYP>

La capacidad de un compuesto de prueba induciendo CYP1A1 se calculó como sigue:

Capacidad de un compuesto de prueba induciendo CYP1A1 (%) = $\frac{[(\text{cantidad de ARNm de CYP1A1 en células tratadas con compuesto de prueba})/(\text{cantidad de ARNm de GAPDH en células tratadas con compuesto de prueba})] - 1}{[(\text{cantidad de ARNm de CYP1A1 en células control})/(\text{cantidad de ARNm de GAPDH en células control})] - 1} \times 100$

La capacidad induciendo CYP1A2 o CYP3A4 se calculó en la misma manera descrita anteriormente.

<Resultados de la prueba>

15 Los resultados con respecto a los compuestos de Ejemplos 1, 4, 5, 7, 14, 16, 20 y 21 se muestran en la Tabla 3. Como un ejemplo comparativo, se usó el compuesto descrito como Ejemplo 1 en el documento WO99/37622 (4-(3-benzoilaminofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina).

Los resultados indicaron que los compuestos de la presente invención no muestran ninguna potencia de inducción sobre las CYP, mientras que la potencia de inducción sobre las CYP se observó en el ejemplo comparativo.

20

[Tabla 3]

Capacidad de Inducción comparada con el control positivo (%)				
		CYP1A1	CYP1A2	CYP3A4
Rifampicina	10 μ M			100,0
β -naftoflavona	10 μ M	100,0	100,0	
Ejemplo 1	1 μ M	0,1	-0,1	-2,4
	3 μ M	0,6	-0,7	-3,4
	10 μ M	4,6	2,5	-4,0
Ejemplo 4	1 μ M	0,1	-1,1	-5,6
	3 μ M	0,4	0,6	-6,1
	10 μ M	1,5	6,1	0,1
Ejemplo 5	1 μ M	0,0	-2,0	-6,9
	3 μ M	0,0	-1,3	-6,2
	10 μ M	0,0	0,5	-2,0
Ejemplo 7	1 μ M	0,2	0,5	-6,6
	3 μ M	1,8	1,5	-9,8
	10 μ M	5,7	3,1	-11,9
Ejemplo 14	1 μ M	0,2	1,2	0,7
	3 μ M	0,3	3,0	-0,1
	10 μ M	0,7	1,8	-1,5
Ejemplo 16	1 μ M	0,0	0,2	-0,7
	3 μ M	0,3	3,9	-0,3
	10 μ M	1,0	1,2	2,7
Ejemplo 20	1 μ M	0,1	-1,7	-2,0
	3 μ M	0,1	-1,6	-2,1
	10 μ M	0,8	-1,2	-2,2
Ejemplo 21	1 μ M	0,0	0,6	-1,2
	3 μ M	0,0	-0,3	-1,6
	10 μ M	0,1	0,4	-2,0
Ejemplo comparativo	1 μ M	2,1	7,2	1,6
	3 μ M	18,5	34,3	10,8
	10 μ M	51,9	35,0	17,0

Se midieron los patrones de difracción de rayos X en polvo de los cristales y la sustancia amorfa obtenida en los Ejemplos 22 a 27. Tal medición se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de medida de difracción de rayos X en polvo descrita en las Pruebas Generales en la Farmacopea Japonesa, según las siguientes condiciones.

(Aparato)

Sistema DTA de Rayos X Rigaku: RINT-2000 (fabricado por Rigaku Corporation)

(Procedimiento de operación)

5 Una muestra se molió en un mortero de ágata y después se tomaron muestras en un tablero de cobre. A partir de entonces, se llevó a cabo medida según las siguientes condiciones.

Rayos X usados: rayos CuK α

Voltaje de tubo: 10 minutos

Corriente de tubo: 10 minutos

Hendidura divergente: 1/2 grados

10 Hendidura receptora: 10 minutos

Hendidura de dispersión: 1/2 grados

Velocidad de barrido: 2°/minuto

Etapa de barrido: 0,02°

Scanning range (2 θ): 5° a 40°

15 Los patrones de difracción de rayos X en polvo de los cristales y de la sustancia amorfa obtenida en los Ejemplos 22 a 27 se muestran en las Figuras 3 a 8. Además, los ángulos de los picos de difracción característicos (266) se resumen en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Ejemplo	Ángulo de difracción (2 θ)
22	8,2°, 16,5°, 24,5°
23	9,4°, 16,8°, 23,3°
24	8,6°, 9,1°, 23,2°
25	7,0°, 10,4°, 12,6°
26	5,4°, 10,9°, 11,9°

20

Aplicabilidad industrial

La presente invención proporciona un agente útil para picor causado por enfermedad atópica o similares.

Listado de secuencias

<110> Eisai R&D Management Co., Ltd.

25 <120> Derivados de 4-(3-benzoilaminofenil)-6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolina

<130> FP05-0458

<140> PCT/JP2007/053066 <141> 2007-02-20

<150> JP 2006-043273 <151> 2006-02-21

<160> 10

30 <170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 25
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 5 <223> cebador en el sentido normal para CYP1A1: hCYP1A1_F1
 <400> 1
 tggctccct tctctacact cttgt 25
 <210>2
 <211> 31
 10 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> cebador en sentido inverso para CYP1A1: hCYP1A1_R1
 <400> 2
 15 attttcccta ttacattaa tcaatggtc t 31
 <210> 3
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Artificial
 20 <220>
 <223> cebador en el sentido normal para CYP1A2: hCYPIA2_F_EJCP
 <400> 3
 gttcctgcag aaaacagtcc a 21
 <210>4
 25 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> cebador en sentido inverso para CYP1A2: hCYPIA2_R_EJCP
 30 <400> 4
 ctgtgcttga acagggcac 19
 <210>5
 <211> 33
 <212> ADN
 35 <213> Artificial
 <220>
 <223> sonda para CYP1A2: hCYP1A2_probe_EJCP

	<400> 5	
	agcactatca ggactttgac aagaacagtg tct	33
	<210> 6	
	<211> 22	
5	<212> ADN	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> cebador en el sentido normal para CYP3A4: hCYP3A4_F_m	
	<400> 6	
10	gcaggaggaa attgatgcag tt	22
	<210>7	
	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
15	<220>	
	<223> cebador en sentido inverso para CYP3A4: hCYP3A4_R_x	
	<400> 7	
	gtcaagatac tccatctgta gcacagt	27
	<210> 8	
20	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> sonda para CYP3A4: hCYP3A4_probe_m	
25	<400> 8	
	cctatga gcaccacca acccaataag	27
	<210>9	
	<211> 19	
	<212> ADN	
30	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> cebador en el sentido normal para GAPDH: hGAPDH_F	
	<400> 9	
	gaaggtgaag gtcggagtc	19
35	<210> 10	
	<211> 20	
	<212> ADN	

ES 2 368 089 T3

<213> Artificial

<220>

<223> cebador en sentido inverso para GAPDH: hGAPDH_R

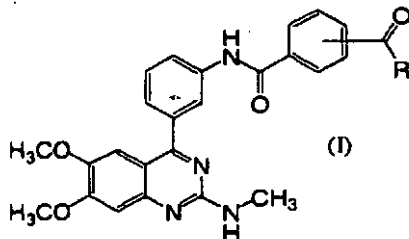
<400> 10

5 gaagatggtg atgggatttc

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I), sal del mismo, o hidrato del mismo:



5

en la que R representa hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, o amino opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

2. El compuesto, sal del mismo, o hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R-C(=O)- en el que R representa hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, o amino opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ está unido en la posición meta o para.

3. El compuesto, sal del mismo, o hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R representa hidroxilo, alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₃, o amino opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃.

4. El compuesto, sal del mismo, o hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los que R representa hidroxilo, metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi, metoxietoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, o dietilamino.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de metilo, sal del mismo, o hidrato del mismo,

6. ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de etilo, sal del mismo, o hidrato del mismo, N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]-N'-metiltereftalamida, sal de la misma, o hidrato de la misma,

7. ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de isopropilo, sal del mismo, o hidrato del mismo,

8. ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]isofáltico de isopropilo, sal del mismo, o hidrato del mismo, éster 2-metoxietílico de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico, sal del mismo, o hidrato del mismo, o

9. éster 2-metoxietílico de ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]isofáltico, sal del mismo, o hidrato del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo, el compuesto, sal del mismo, o hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

11. Un agente antiprurítico para enfermedad atópica, que comprende como un ingrediente activo, el compuesto, sal del mismo, o hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

12. El agente antiprurítico de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad atópica es dermatitis atópica.

13. Un agente antiprurítico para picor en el que un fármaco esteroide y/o un agente antihistamínico no es efectivo, comprendiendo como un ingrediente activo, el compuesto, sal del mismo, o hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

14. El agente antiprurítico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que la forma de dosificación es una preparación externa.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido N-[3-(6,7-dimetoxi-2-metilaminoquinazolin-4-il)fenil]tereftalámico de metilo, sal del mismo, o hidrato del mismo.

40

Figura 1

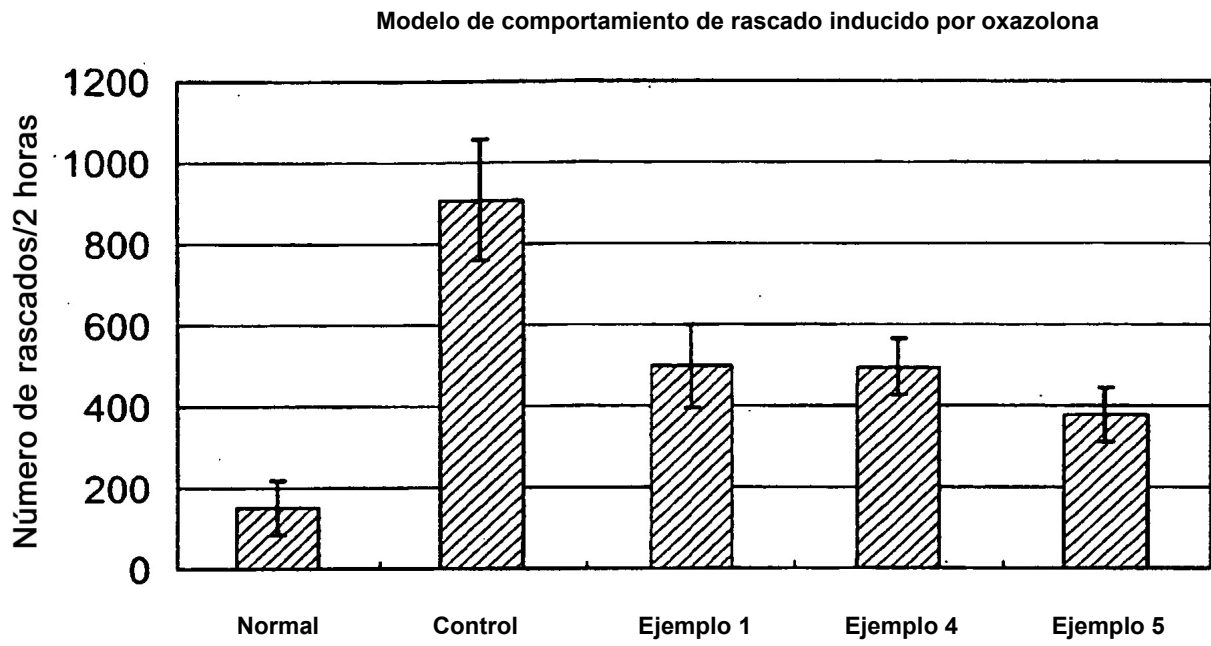


Figura 2

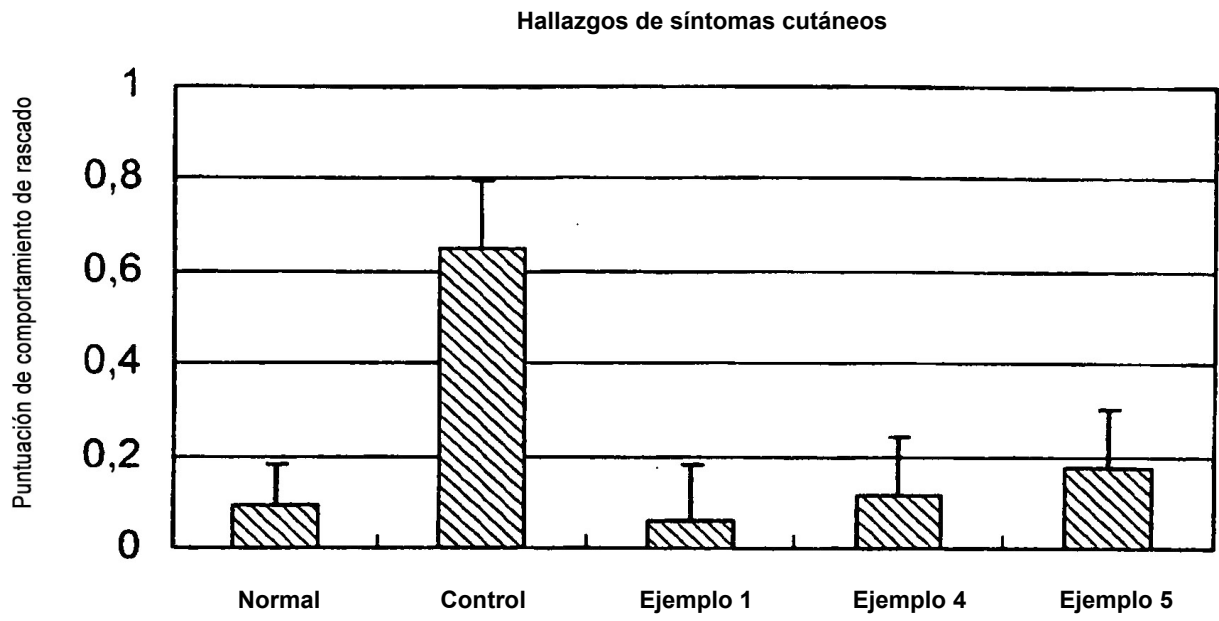


Fig.3

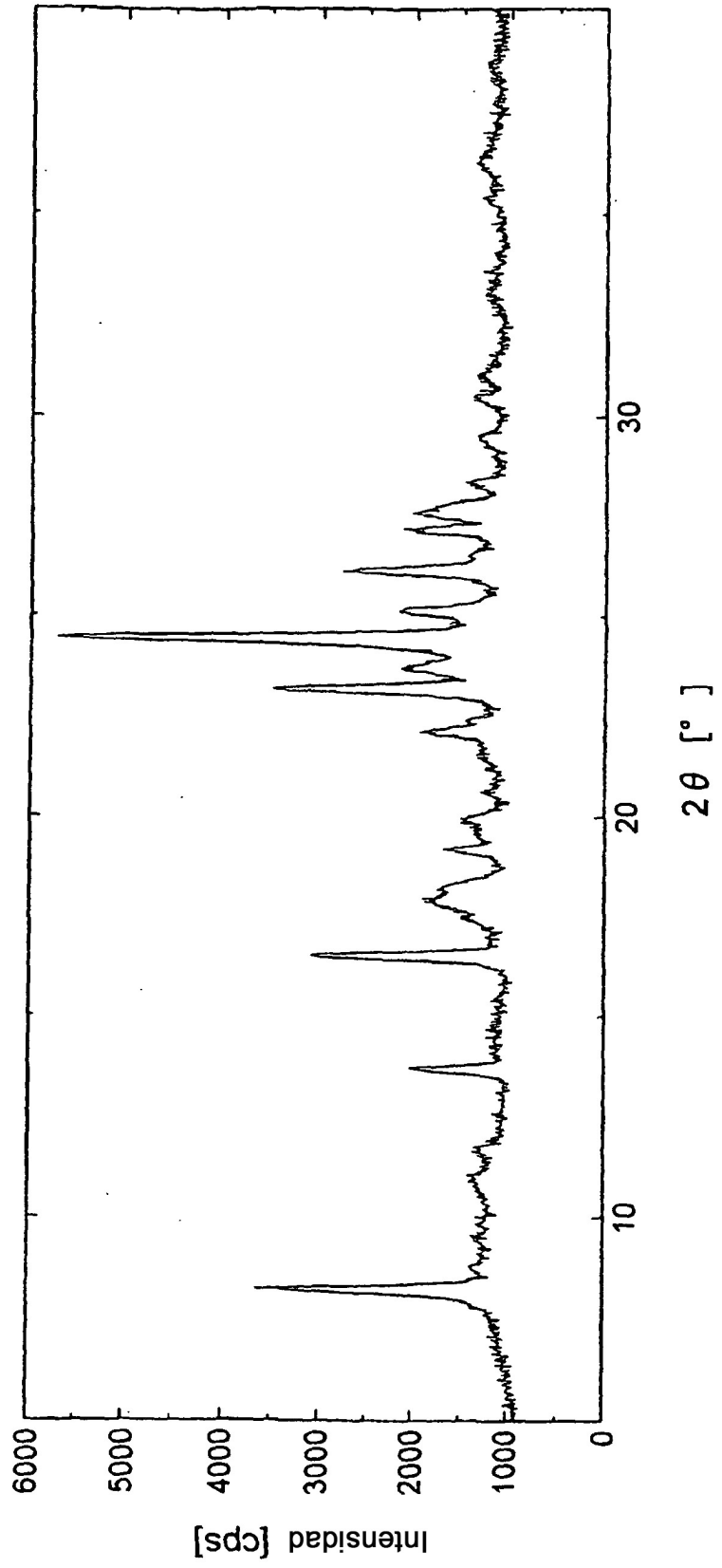


Fig.4

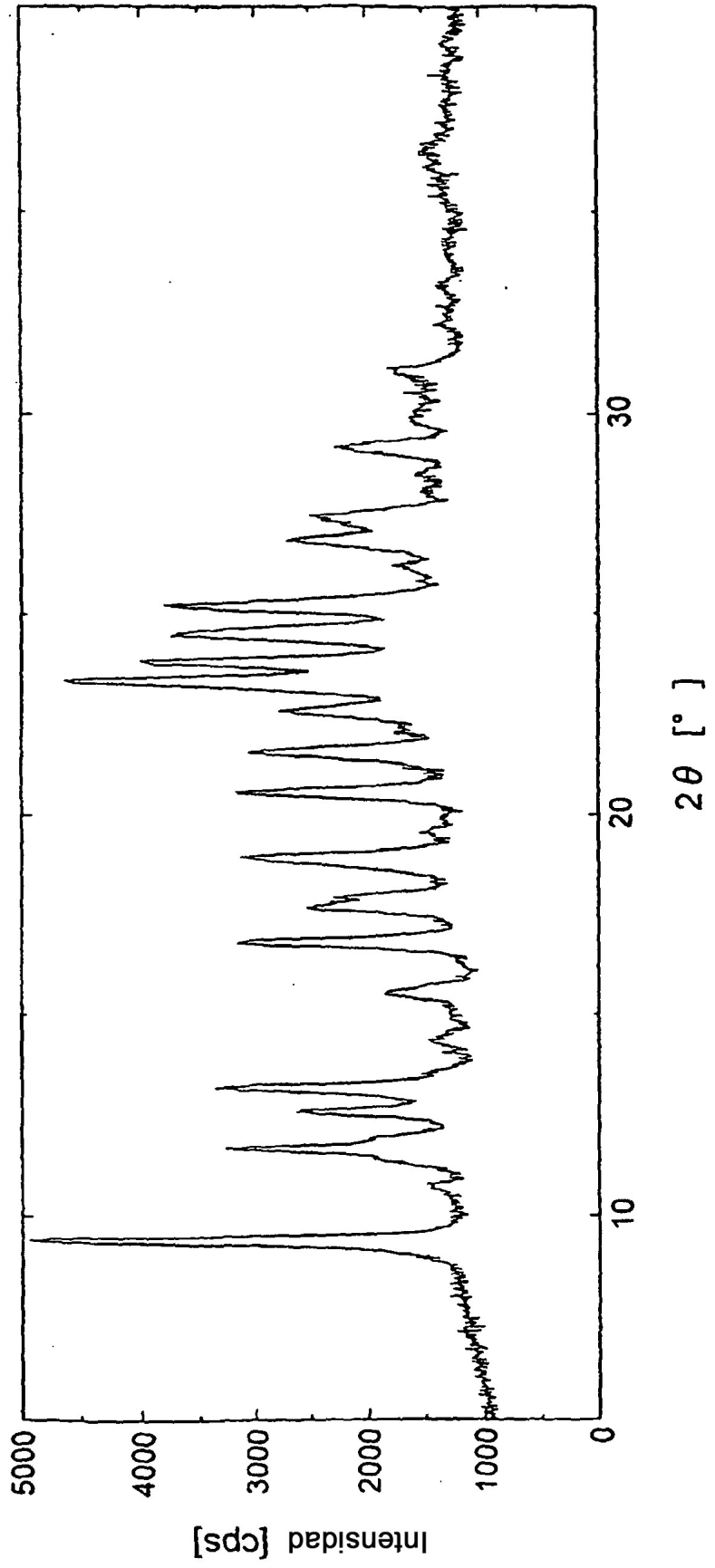


Fig.5

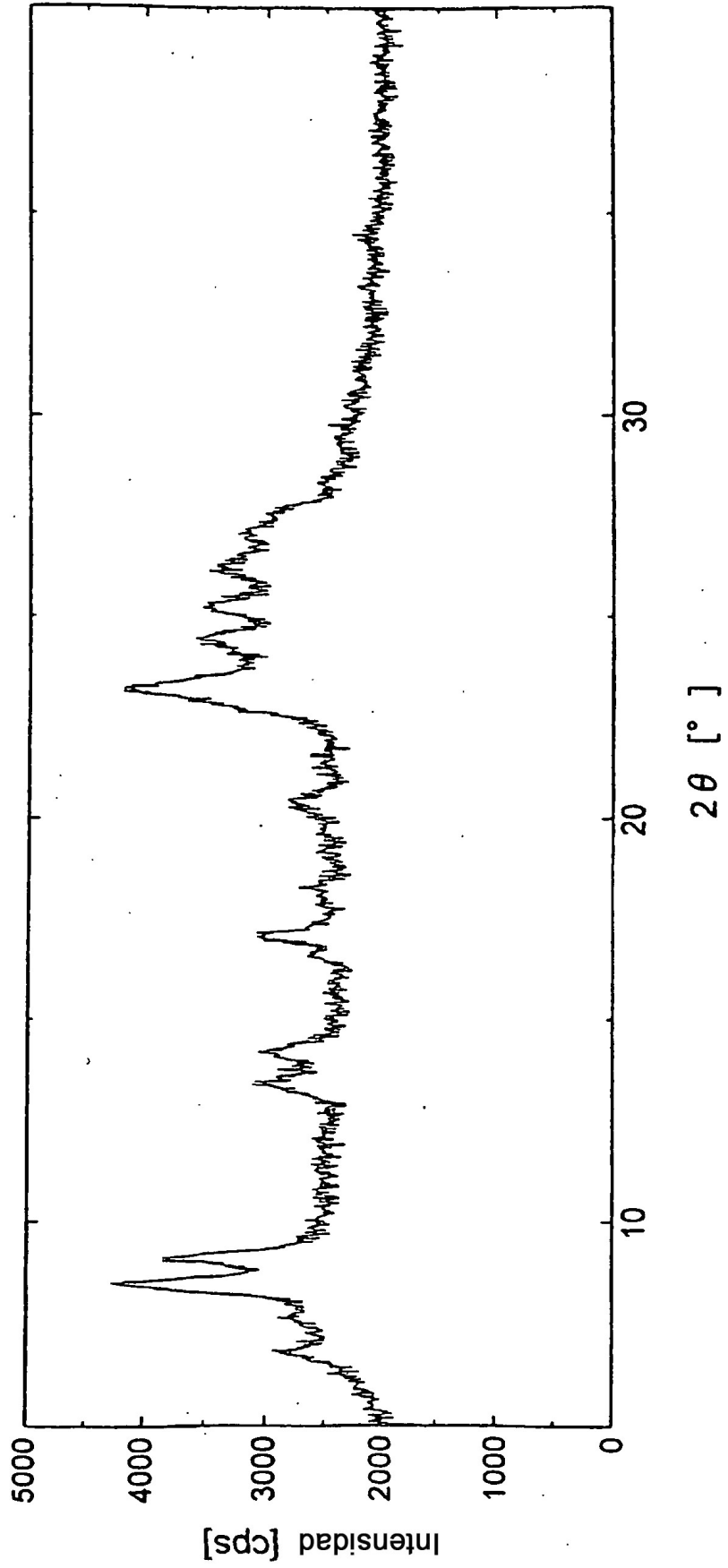


Fig.6

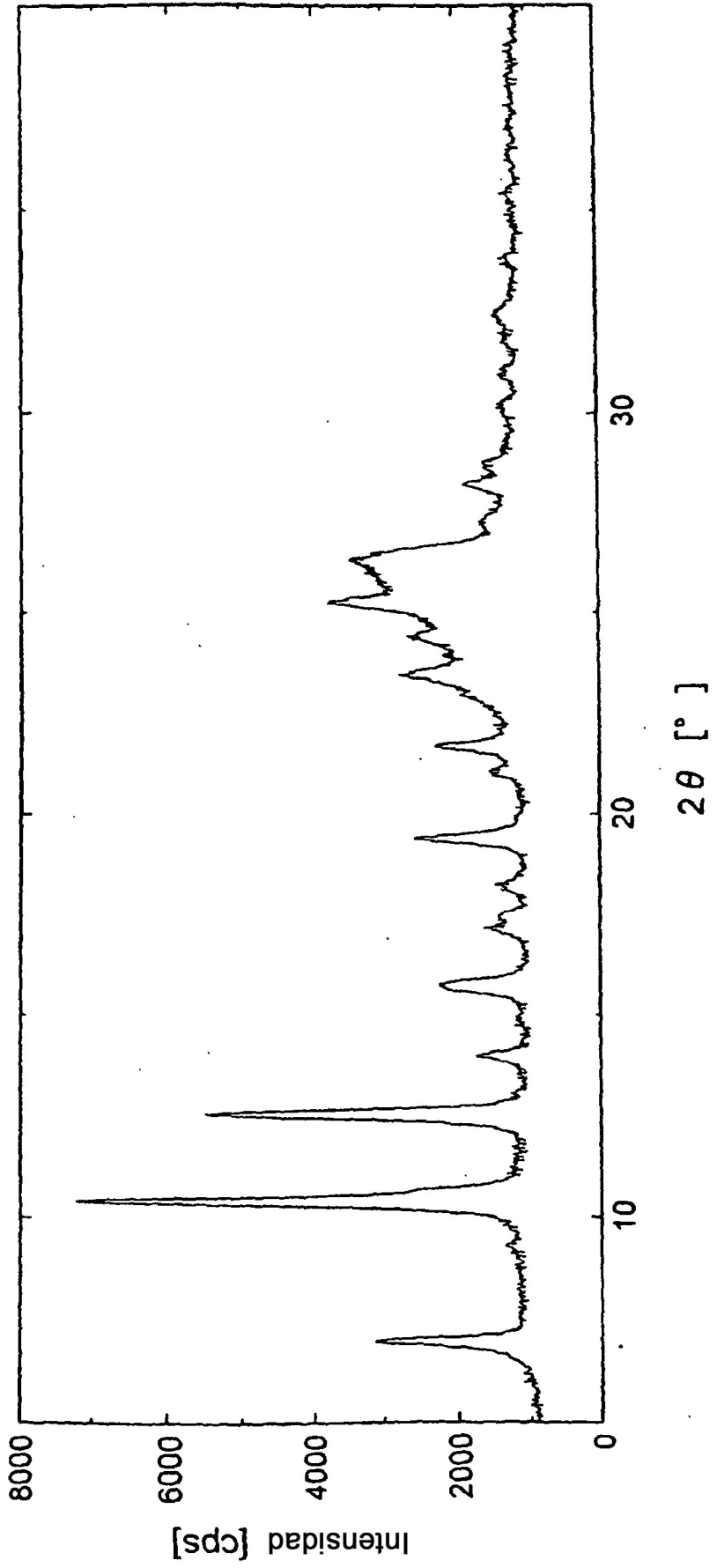


Fig.7

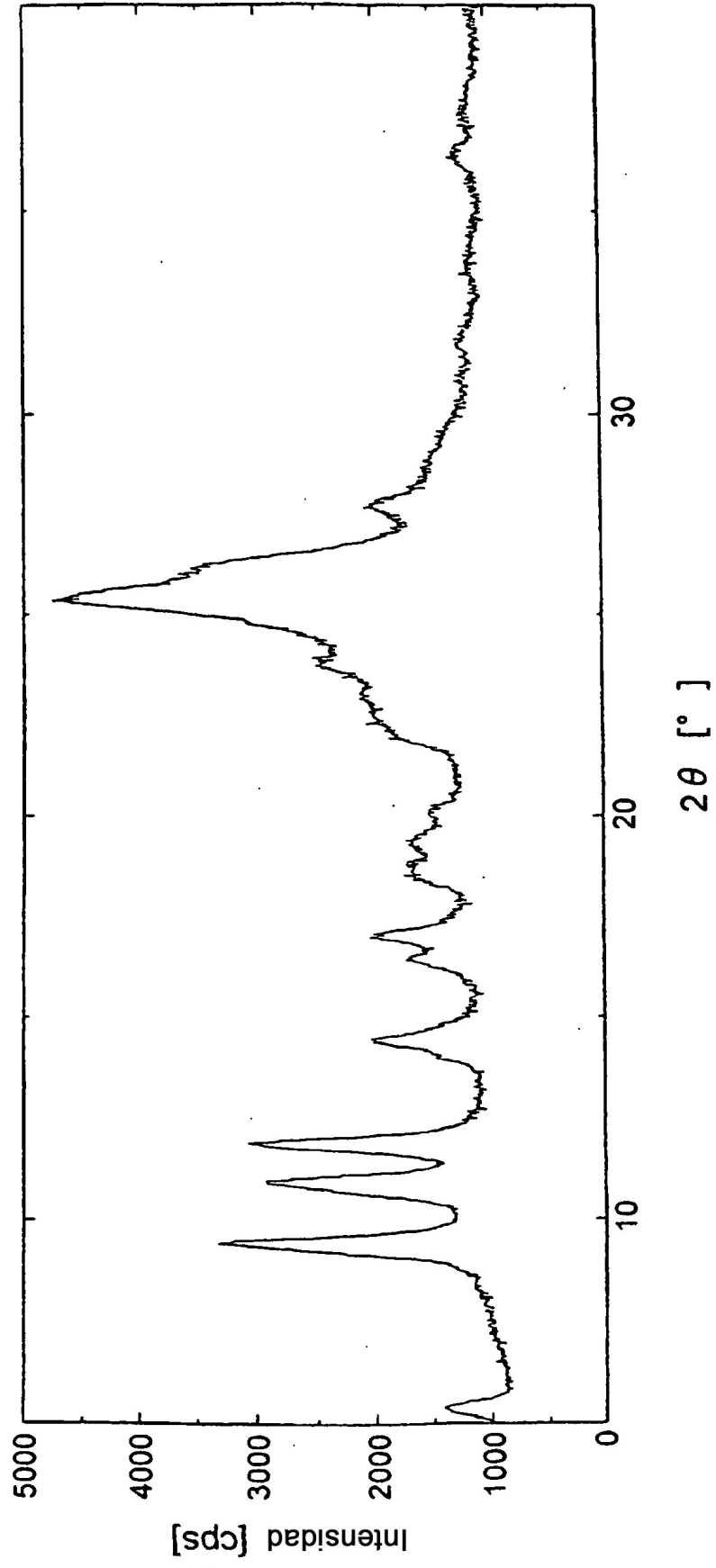


Fig.8

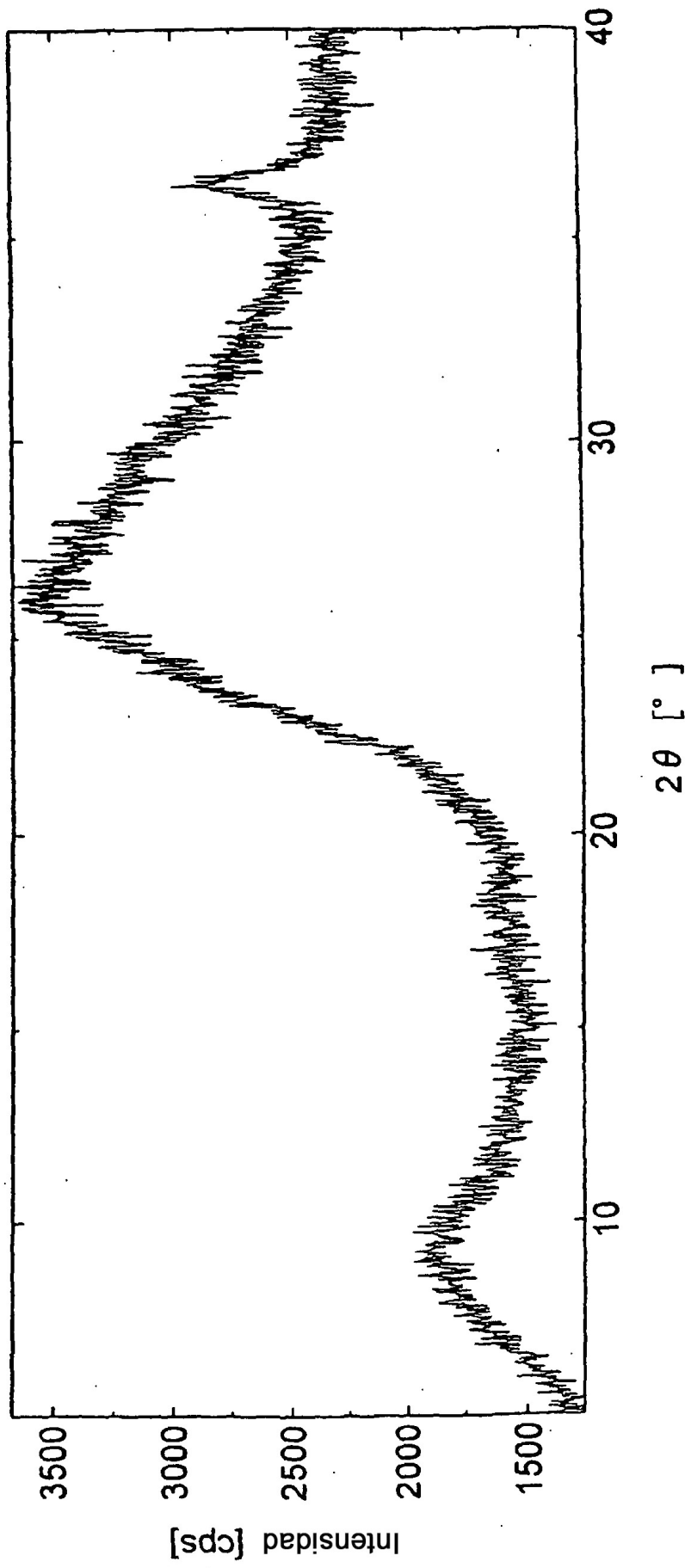


Figura 9

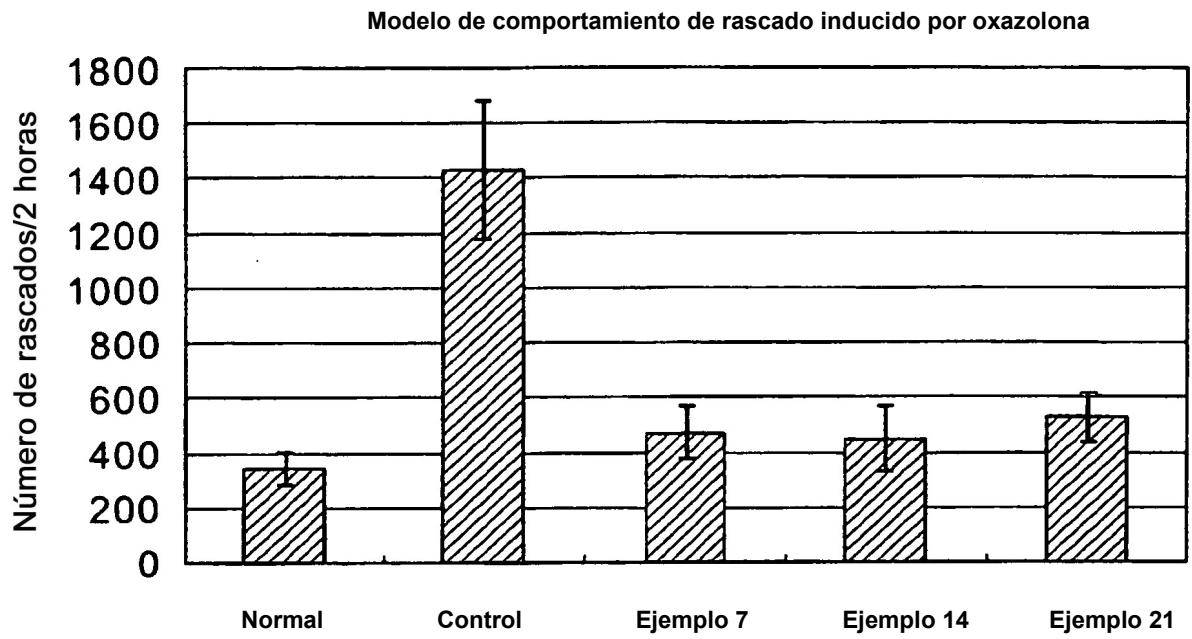


Figura 10

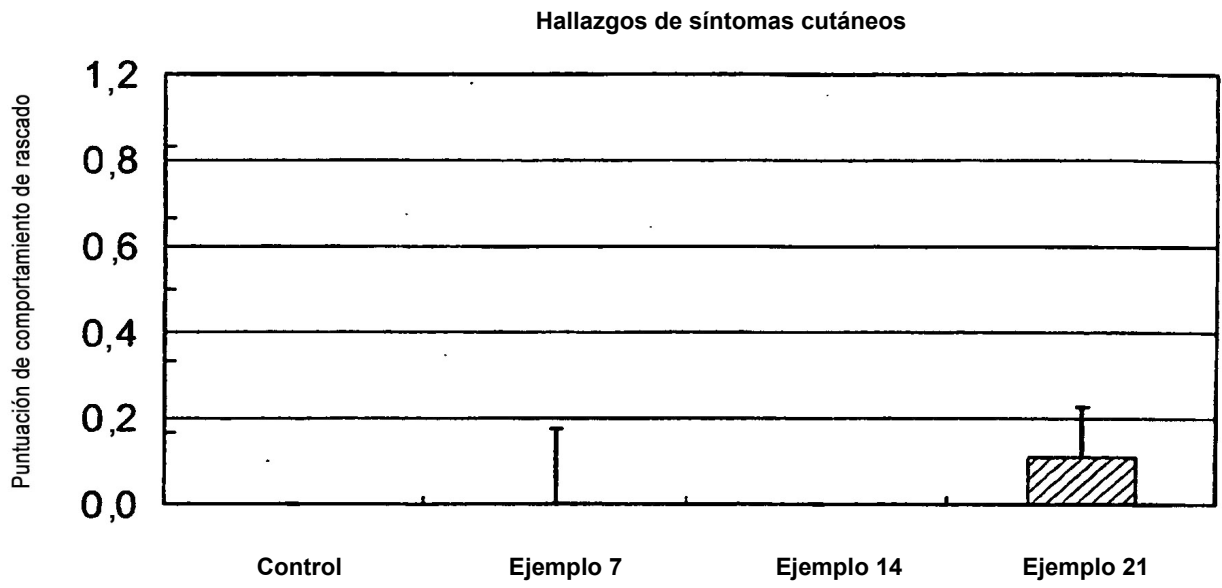


Figura 11

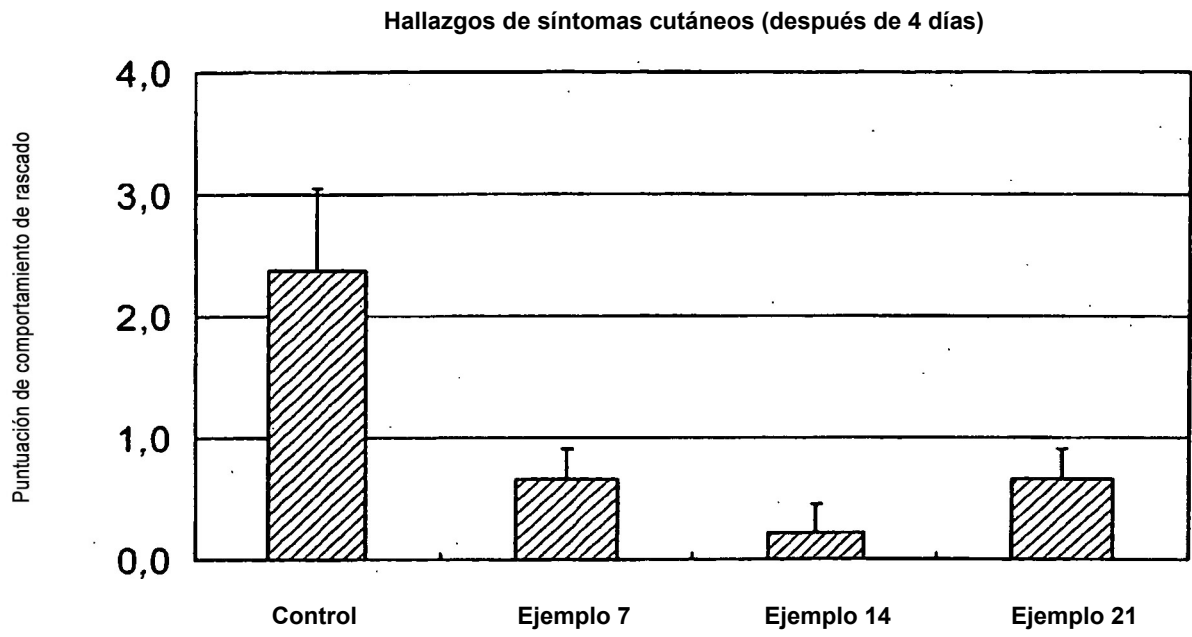


Figura 12

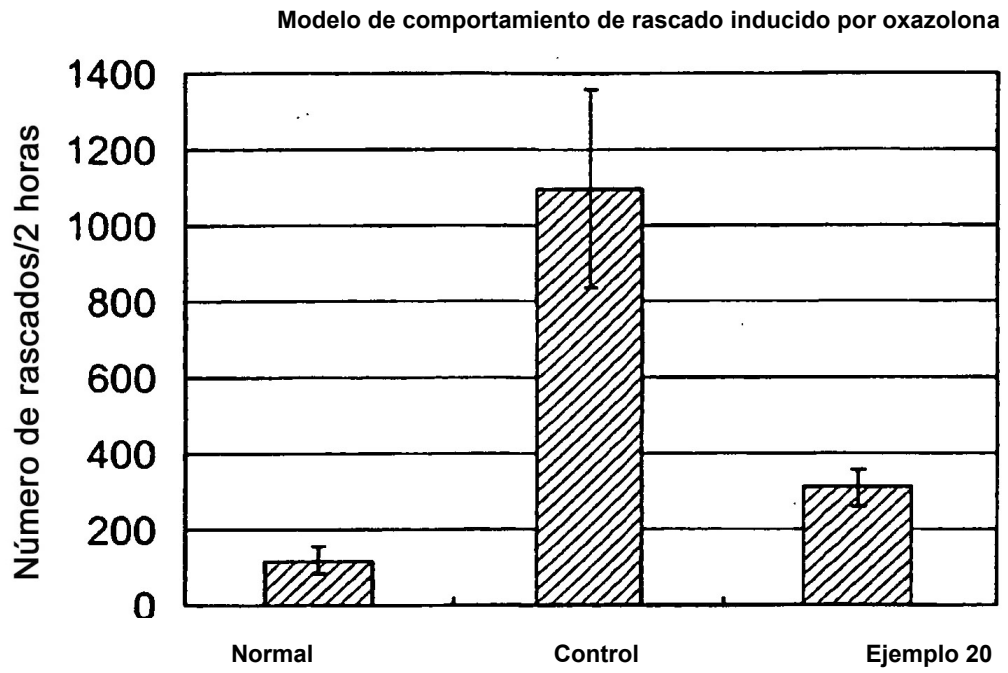


Figura 13

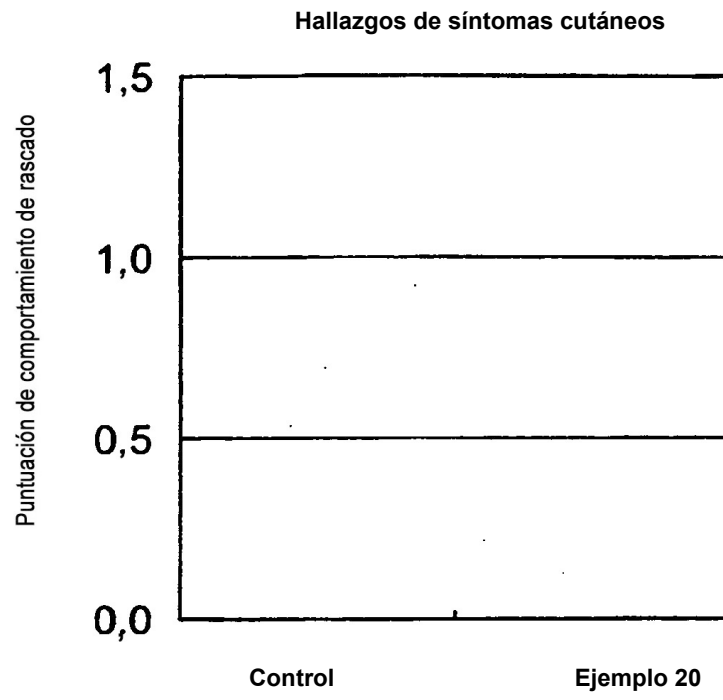


Figura 14

